XVI CONGRESO NACIONAL DEL LABORATORIO CLÍNICO

LABCLIN 2022

LIBRO DE COMUNICACIONES

MÁLAGA 19-21 OCTUBRE

PALACIO DE FERIAS Y CONGRESOS DE MÁLAGA / FYCMA

AEBM ML Asociación Española de Biopatología Médica Medicina de Laboratorio

AEFA Asociación Española del Laboratorio Clínico

SEQC ML Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

ISBN - 978-84-09-44169-3

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.

ÍNDICE

COMUNICACIONES PÓSTER 5

Inmunología, autoinmunidad y alergia 5
Genética y técnicas moleculares 59
Patología reproductiva y diagnóstico prenatal 126
Endocrinología y hormonas 158
Enfermedades infecciosas y microbiología 227
Instrumentos e interferencias 254
Pruebas a cabecera del paciente (POCT) 357
Fármacos, tóxicos y drogas de abuso 372
Función renal y gastrointestinal 410
Preanalítica, garantía de calidad, informática y gestión 445
Hematología y hemostasia 506
Marcadores cardiacos, lípidos y riesgo cardiovascular 563
Cáncer y marcadores tumorales 576
Proteínas y péptidos 604
Nutrición, vitaminas y elementos traza 622
Investigación básica e innovación 640
Pediatría 651
Geriatría 675
Proteómica y Metabolómica 676

ÍNDICE DE AUTORES 682

INMUNOLOGÍA, AUTOINMUNIDAD Y ALERGIA

001
¿DERMATITIS SEBORREICA VERSUS ROSÁCEA ASOCIADA A USO DE MASCARILLA?

R. Cárdenas Gámez[1], V. Ramos Arenas[2], C. Rodríguez Rojas[3], L. Rivera Soria[1], V. Castillo Guardiola[1], A. Moreno Fuentes[1], L. García De Guadiana Romualdo[1], E. Martín García[1].

[1]Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena; [2]Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; [3]Hospital Can Misses, Eivissa.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune**,** crónica e inflamatoria, que puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en personas entre 30 y 50 años, y con mayor incidencia en mujeres. Presenta cuadros clínicos muy variables y afectación multiorgánica, siendo la piel uno de los más frecuentemente afectados. El diagnóstico se basa en los criterios de clasificación para LES de la EULAR/ACR de 2019, que requiere la presencia de anticuerpos anti-nucleares (ANA) con un título mayor de 1/80**.**

Presentación del caso: Varón de 20 años con antecedentes clínicos de alergia al marisco y nevus melanocíticos no malignos. Acude a la Consulta de Dermatología porque meses atrás comienza con lesiones eritematosas no pruriginosas de pequeño tamaño a nivel subpalpebral. El diagnóstico diferencial inicial fue de dermatitis seborreica vs. rosácea asociada al uso de mascarillas sanitarias, iniciando tratamiento con corticoides tópicos de potencia intermedia con respuesta parcial.

En la analítica destacaba una leucopenia moderada (3300/mm3) sin linfopenia, con recuentos normales de plaquetas y hematíes. En el estudio de autoinmunidad se observó un patrón mixto AC1 y AC5 (nuclear homogéneo y nuclear granular grueso, respectivamente) de ANAs, con título de 1/640, obteniéndose los siguientes resultados en el estudio de autoanticuerpos específicos:

Autoanticuerpo	Concentración	Intervalo de referencia
Anti-DNA (IgG) (U/mL)	187	0-10
Anti-Sm (U/mL)	>320	0-10
Anti-Ro/SSA (U/mL)	0	0-10
Anti-La/SSB (U/mL)	0	0-10
Anti-U1-RNP (U/mL)	>240	0-10
Anti-Topoisomerasa (Scl70) (U/mL)	1,4	0-10
Anti-Jo1 (U/mL)	0	0-10
Anti-Cardiolipinas (IgG) (U/mL)	486,3	0-20
Anti-Cardiolipinas (IgM) (U/mL)	38,7	0-10
Anti-Beta2-glucoproetína (IgG) (U/mL)	555,7	0-20
Anti-Beta2-glucoproetína (IgM) (U/mL)	34,2	0-10
Anticoagulante lúpico	Positivo	-

Otros hallazgos significativos fue un leve descenso de C3. No se observaron alteraciones de C4, PCR y VSG. En la observación microscópica del sedimento urinario no se observaron cilindros y en el análisis bioquímico no se detectó proteinuria.

Discusión: El paciente cumple los criterios recomendados para el diagnóstico de LES (EULAR/ACR 2019): título ANA > 1/80 (patrón mixto AC1 y AC5 a 1/640) como criterio obligatorio, presencia de uno o más criterios en categoría clínica (leucopenia y posible lupus cutáneo) y todos los criterios en la categoría inmunológica (anticuerpos antifosfolípidos, C3 disminuido y anticuerpos específicos), superando la suma de los ítems clínicos e inmunológicos un valor de 10 puntos.

Los anticuerpos anti-DNA se utilizan como criterio diagnóstico de LES y como marcador en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Los anticuerpos anti-Sm son específicos de LES y se asocian en un 80% de los casos con anticuerpos anti-U1-RNP, relacionándose con la actividad y gravedad de la afectación renal, así como con su debut temprano. El anticuerpo anti-U1-RNP se asocia en un 25-47% a LES y en un 100% a enfermedad mixta del tejido conectivo. En conclusión, este paciente deberá recibir un control estricto por parte de Reumatología para controlar la aparición de nuevas enfermedades autoinmunes o complicaciones asociadas al LES.

Bibliografía:

- 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology; Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 71(9):1400–1412, 2019.

002
¿PODRÍAMOS HABER EVITADO UN PROCESO QUIRÚRGICO TENIENDO EN CUENTA HALLAZGOS ANALÍTICOS?

R. Cárdenas Gámez, L. García De Guadiana Romualdo, E. Martín García.

Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

Introducción: La pancreatitis autoinmune de tipo 1 (PAI1) o pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica es una patología fibroinflamatoria autoinmune. Puede asociarse con una afectación multisistémica y otras enfermedades autoinmunes. El tratamiento es la corticoterapia, sin necesidad de cirugía, por eso es clave el diagnóstico diferencial con la neoplasia de páncreas, para evitar la duodenopancreatectomía. Su diagnóstico se basa en los criterios HISORt (Clínica Mayo) o los de la Sociedad Japonesa de Páncreas, que incluyen el aumento de IgG4 sérica.

Presentación del caso: Mujer de 62 años que, desde 2013, visita el Servicio de Urgencias recurrentemente por episodios de diarrea y dolor abdominal. Entre sus antecedentes personales destacan asma, consumo de tabaco, alergia a AAS, migrañas, pirosis y dispepsia, en tratamiento con omeprazol. Tiene 4 hermanos diagnosticados de síndrome linfoproliferativo autoinmune. En 2014 la paciente es remitida desde el Servicio de Urgencias a Digestivo por el mismo cuadro, y a través de técnicas de imagen, fue diagnosticada de enfermedad por reflujo esofágico, recomendándose la toma de probióticos.

En 2018 la paciente es nuevamente remitida a Urgencias desde Atención Primaria por ictericia y presentar un cuadro de 15 días de evolución de diarrea y vómitos, sin productos patológicos, con heces acólicas y malolientes, febrícula, malestar abdominal y orina colúrica. En la exploración, se observa ictericia conjuntival, de piel y de mucosas, abdomen blando y depresible que impresiona de hepatomegalia, con molestias difusas a la palpación, sin edemas. Los principales hallazgos analíticos se recogen en la tabla siguiente:

	Resultado	Valor de referencia
Bilirrubina (mg/dL)	9,1	0,2-1,2
Bilirrubina esterificada (mg/dL)	8,2	<0,2
GPT (UI/L)	304	5-32
GOT (UI/L)	173	5-33
GGT (UI/L)	1551	6-42
Ca19.9 (UI/mL)	32	<37
Amilasa (UI/L)	57	28-100
PCR (mg/dL)	2,5	< 0,5
Serología virus hepatotropos	Negativo	
ANAs	Negativo	
IgG (mg/dL)	1044	650-1800
IgG1 (mg/dL)	531	400-1080
IgG2 (mg/dL)	252	110-410
IgG3 (mg/dL)	74,7	20-290
IgG4 (mg/dL)	186	1-135

En el TC toracoabdominopélvico se informa neoformación de cabeza pancreática T1/T2 N0 M0. El caso es presentado en Comité de Tumores debido a la alta sospecha de neoplasia, y se decide realizar la duodenopancreatectomía cefálica (DPC). Posteriormente, en el análisis histológico de las muestras remitidas a Anatomía Patológica se observan las siguientes alteraciones:

- Colecistitis crónica leve inespecífica.
- Parénquima pancreático con intensa pancreatitis crónica esclerosante y atrófica, sin malignidad.
- Cabeza, cuerpo y cola de páncreas con pancreatitis crónica linfoplasmocítica esclerosante con características de pancreatitis crónica de tipo 1 o PAI 1.

La paciente evoluciona adecuadamente, manteniendo seguimiento por parte de Endocrinología.

Conclusión: La PAI1 es una patología autoinmune con una baja incidencia. Debe siempre ser una de las alternativas a considerar en el diagnóstico diferencial ante la sospecha de una neoplasia de páncreas, ya que revierte con tratamiento corticoideo sin necesidad de cirugía. En nuestro caso, el diagnóstico definitivo, basado en los hallazgos histopatológicos se realizó tras la pancreatectomía, que podía haberse evitado si se hubiesen tenido en cuenta los hallazgos analíticos característicos de PAI 1 (incremento de IgG4).

003
A PROPÓSITO DE UN CASO: MIOPATÍA AUTOINMUNE ASOCIADA A ESTATINAS

E. Astobieta Madariaga, J. Sanders Vegara, C. Alberdi García Del Castillo, S. Perez San Martín, M.I. Enguita Del Toro, M. Gonzalez Cueva, V. García Moreira.

Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón.

Introducción: Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de desórdenes autoinmunes caracterizados por inflamación del músculo esquelético y debilidad muscular.

Dentro de estas patologías la dermatomiositis y polimiositis fueron las primeras en ser reconocidas, año 1875. Pero existen otro tipo de miopatías, como son: la miositis por cuerpos de inclusión (1967) o la miositis necrotizante inmunológicamente mediada, la cual se considera una entidad diferente a las tres anteriores. Una forma similar de miositis necrotizante puede ser causada por algunas drogas como las estatinas. La miopatía autoinmune asociada a estatinas es una entidad rara que afecta 2 a 3 personas por cada cien mil pacientes tratados con estos medicamentos. Asimismo, las MII se presentan predominantemente en mujeres (M:H 1,5:1).

Exposición del caso: Se presenta el caso de un varón de 61 años que acude a consulta de Atención Primaria por astenia de 2 meses de evolución. Se le objetiva alteración de enzimas musculares por lo que ingresa para el estudio de miopatía.

Se le realizaron estudios complementarios confirmando la presencia “edema like” sin signos de atrofia muscular, y patrón miopático compatible con miopatía aguda de predominio proximal y grado moderado, en EMG.

La serología tanto la hepática como la infecciosa fueron negativas, y el TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis no

tuvieron hallazgos patológicos significativos.

Desde el servicio de Análisis Clínicos se confirmaron los ANAs con patrón nucleolar positivo 1:160 y cribado del tejido conjuntivo negativo. El perfil de anticuerpos relacionados con miositis resultó negativo.

Revisando la bibliografía y puesto que el paciente se encontraba en tratamiento con estatinas, se pensó que el cuadro de este paciente podría estar relacionado con una miopatía necrosante inmunomediada, probablemente asociada a HMGCR (Ac. Anti hidroximetilglutarilcoenzina A reductasa) por lo que se solicitó al laboratorio el estudio de este anticuerpo. En el cribado de anticuerpos en triple tejido de roedor, se observó en el tejido hepático una tinción inmunofluorescente sugestiva de presencia de ac. Anti HMGCR, que se confirmó en la valoración de dicho anticuerpo en suero por enzimoinmunoanálisis, al obtenerse un índice de 2.68 (resultado positivo: índice superior a 1.00). Por tanto queda confirmado el diagnostico de miopatía necrosante inmunomediada/ miositis autoinmune necrotizante inducida por estatínas.

Discusión: Este tipo de miopatía se presenta con debilidad muscular proximal simétrica en pacientes tratados con estatinas y se asocia con la presencia de anticuerpos contra la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

Muchos de los sueros que contienen anticuerpos HMGCR tiñen los hepatocitos de rata en el cribado sobre triple tejido. Gracias a esta fluorescencia y que los anticuerpos anti hidroximetil glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa tenía un valor super a 1.0, se pudo confirmar el diagnóstico de miopatía autoinmune asociada a estatinas.

Bibliografía:

- Bertorini T, Meza K, Chunga N. Miopatías autoinmunes: revisión de diagnóstico y manejo. An Fac med.2019;80(3):362-71
- M.Alvarado-Cárdenas, A.Marín-Sanchez, M.A.Martínez-Martínez et al. Statin-associated autoinmune myopathy: a distinct new IFL pattern can increase the rate of HMGCR antibody detection by clinical laboratorios. Autoimmunity Reviews 15(2016): 1161-1166 Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. Arthritis Rheum. 2011;63(3):713–21.

004
A PROPOSITO DE UN CASO: PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ESTATINAS Y CREATINA KINASA ELEVADA

M.M. De Paula Ruiz, L. García Diaz, Á.P. Pérez Arribas, T.J. Pascual Duran.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: Las estatinas son medicamentos ampliamente utilizados para mejorar el perfil cardiovascular de pacientes con hipercolesterolemia, pero tienen efectos adversos que incluyen problemas musculares, disfunción hepática, insuficiencia renal, incluso diabetes. El daño muscular se evidencia con el incremento de la enzima creatina kinasa (CK).

Exposición del caso: Se trata de una paciente mujer de 61 años con obesidad mórbida que ha tenido una elevación significativa de la actividad CK observada tras un breve tratamiento con atorvastatina La paciente se queja de dolor en miembros inferiores, en su región proximal. Presenta diabetes de reciente diagnóstico y su principal factor de riesgo cardiovascular es la obesidad. En analítica de control se observa que la dislipemia está aceptablemente controlada, con LDL de 148 y TG de 135, pero la CK se mantiene elevada por lo que se suspende el tratamiento. Se realiza un estudio de anticuerpos anti hidroxi-metil-glutaril CoA reductasa (HMGCoA) reductasa con resultado negativo. Ante este resultado, se amplía el estudio de autoinmunidad y se observa que los Anticuerpos anticelulares son positivos 1/160, con patrón homogéneo y especificidades anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-SmD, anti- U1-RNP, anti-SCl-70 y anti-Jo1 negativas. La paciente no presenta clínica sugerente de procesos autoinmunes (no disfagia, ni debilidad muscular, Raynaud, fotosensibilidad o aftas orales). Se solicita al laboratorio un perfil de autoanticuerpos asociados a miopatías inflamatorias (Euroline 16 antígenos) donde se obtuvo un resultado positivo a anticuerpos anti KU. Tras este resultado positivo se solicita electromiografía y capilaroscopia, siendo la primera normal y la segunda sugerente de esclerodactilia.

Discusión: Las estatinas son fármacos de amplio uso en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Con frecuencia se informan síntomas musculares como efectos adversos asociados al tratamiento, aunque estudios recientes muestran que los trastornos musculares clínicamente confirmados (basados en un incremento significativo de la creatina kinasa) son mucho menos frecuentes. En el caso que presentamos la paciente mostraba valores de CK persistentemente elevados, que no disminuyeron con la suspensión del tratamiento. Los resultados obtenidos en el laboratorio de autoinmunidad descartaron la presencia de anticuerpos anti HMGCoA reductasa y orientaron el estudio hacia un síndrome de solapamiento miositis esclerodemia, con anticuerpos anti Ku positivos. La paciente se encontraba asintomática, pero el estudio capilaroscopico mostró alteraciones compatibles con esclerodactilia, que confirmaron la orientación diagnostica. Según la literatura, la detección de anticuerpos asociados con miopatías autoinmunes solo es positiva en aproximadamente un 60 % de los casos diagnosticados clínicamente. Sin embargo su estudio presenta gran interés por la elevada especificidad de los resultados positivos, con implicaciones diagnósticas y pronósticas.

Bibliografía:

- Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. Journal of Internal Medicine, 280: 8–23, 2016.
- Betteridge Z, Tansley S *et al*. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *Journal of Autoimmunity* 101: 48–55, 2019.
- Ting C, Lucy A *et al*. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. BMJ 374:1537, 2021

005
A PROPÓSITO DE UN CASO: SÍNDROME ANTISINTETASA PL-7 POSITIVO

N. Andrés Miguel, G.D. García Aguilar, T. Hernández Lemes, C. Tapia Artiles, E. Juárez López, M. Kassih Ibrahim, M.J. Cuesta Rodríguez, J. Paco Ferreira.

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

Introducción: Las miopatías inflamatorias son enfermedades adquiridas de los músculos. A este grupo pertenece el síndrome antisintetasa y, también, enfermedades como la dermatomiositis, la polimiositis o las miopatías por cuerpos de inclusión. Tienen en común la debilidad muscular de curso subagudo y la presencia, en la biopsia muscular, de infiltrados inflamatorios y/o necrosis. La clínica específica del síndrome antisintetasa es muy diversa, comprendiendo enfermedad pulmonar intersticial difusa (manifestación más frecuente – 70%), artritis, miositis, "manos de mecánico", fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, fiebre, entre otros. Con respecto al diagnóstico, ante sospecha de esta entidad, debemos realizar pruebas de función pulmonar, TAC de alta resolución, electromiografía con biopsia muscular y analítica (suele darse una elevación de la CK, positividad de la aldolasa y positividad para los anticuerpos antisintetasa). El tratamiento se realiza con corticoides e inmunosupresores, como la ciclofosfamida.

Exposición del caso: Mujer de 65 años que acude en agosto del 2019 a consulta de Reumatología por lesiones cutáneas pruriginosas de predominio facial y distribución periorbitaria y en dorso de las manos. Además, la paciente refiere debilidad muscular asociada a pérdida de peso. Se le realiza una capilaroscopia que pone en relieve la posible conectivopatía con algunos datos aislados que orientan a dermatomiositis.

Desde el servicio de Dermatología orientan más el diagnóstico hacia un posible eccema o dermatitis de contacto por lo que optan por realizar un seguimiento de la paciente para poder ver la evolución de la misma.

En mayo del 2021 vuelve a consulta porque refiere fenómeno de Raynaud monofásico en manos y pies sin descamación interdigital, disnea a mínimos-moderados esfuerzos y artromialgias generalizadas. Además, sigue refiriendo debilidad muscular y lesiones cutánas faciales. Se le solicita un TAC de alta resolución, pruebas de función respiratoria, una analítica y una radiografía de tórax y manos. En la analítica destaca la elevación de CK (361 U/L) y unos anticuerpos antinucleares (ANA) positivos 1/160 con un patrón granular/moteado y citoplasmático granuloso. Además, destaca la presencia de Anticuerpo Anti PM-Scl (PM1) positivo y Anticuerpo Anti PL-7 positivo realizados por inmunoblot ante sospecha de síndrome antisintetasa.

En marzo de 2022 persiste la clínica pero ha ganado peso. En la radiografía de tórax se observan placas calcificadas en el cayado aórtico. En la radiografía de manos observamos una disminución del espacio articular sobre todo en 2º y 3º interfalángicas distales de la mano derecha. En el electromiograma no se observa patrón miopático y la espirometría es normal.

Discusión: Nuestra paciente presenta una espirometría normal, electromiograma normal y lesiones dermatológicas que orientan a una dermatitis de contacto, por lo que carece de una clínica "típica" de síndrome antisintetasa.

En estos casos en que el diagnóstico es probable pero no seguro, el papel del laboratorio es fundamental, ya que podemos ayudar a establecer un diagnóstico precoz de la enfermedad, imprescindible para evitar la pérdida irreversible de la función muscular.

Bibliografía:

- Illa Sendra I et al. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Barcelona. ElSevier. 2014.
- Alarcón Torres I. Manejo clínico de los autoanticuerpos en la patología muscular autoinmune. AEFA. 2011.

006
AC ANTICELULARES (ACEL): INTERVALO MÍNIMO DE REPETICIÓN DE ESTUDIOS DE AUTOINMUNIDAD

N. González Pereira, M. Pacheco Delgado, C. Sánchez Hernández, S. Prieto Menchero.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Introducción: La presencia de anticuerpos anticelulares (ACEL) precede con frecuencia al inicio de la enfermedad y al establecimiento del diagnóstico, lo que conlleva la solicitud reiterada del estudio de autoinmunidad. Los patrones de ACEL a menudo no se modifican, por lo que su repetición no proporciona información clínica relevante y genera un consumo inefectivo.

Objetivo: Pactar con los médicos responsables de enfermedades sistémicas, un intervalo mínimo de reevaluación analítica, en los pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de todas las muestras con resultado para ACEL comprendidas entre enero del 2019 y diciembre del 2021. Todos los pacientes fueron remitidos desde atención especializada. Se analizó la probabilidad de cambio en el perfil de ACEL de negativo a positivo y se calcularon los días en los que la repetición del estudio de autoinmunidad no proporciona información adicional.

Protocolo de trabajo: El esquema de estudio del laboratorio tiene como objetivo obtener la máxima sensibilidad, llegando a la máxima especificidad posible, utilizando diferentes metodologías de detección de autoanticuerpos.

Para la detección de ACEL, se utiliza, como **técnica de cribado** un inmunoanálisis multiplex (BioplexTM 2200), con especificidades antigénicas: cromatina, dsDNA, SSA/Ro52, SSA/Ro60, SSB, Sm, RNP-68, RNP-A, Scl70, Jo1, centrómero y ribosoma P.

Se amplía estudio de ACEL por inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2 (IFI) en los siguientes casos:

- **Paciente nuevo** (sin estudios previos):
  - Con resultado screening negativo: para identificar posibles especificidades antigénicas no contempladas.
  - Con resultado screening positivos: para informar el título ciñéndonos a la nueva guía de clasificación diagnóstica de LES.
- **Paciente con estudios previos:**

Con un resultado negativo en el cribado, pero positivos

para alguna especificidad antigénica no testada por técnica multiplex.

Para la identificación antígénica específica, se complementa el estudio con técnicas de CLIA o Inmunoblot.

Resultados: Se han realizado un total de 15950 estudios de autoinmunidad (11651 pacientes).

En los 15950, se observó un cambio de resultado negativo a positivo en 162 estudios, lo que supone un 1% del total.

De estos 162 estudios, en 45 de ellos se observó la positivización de una especificidad antigénica en la técnica de cribado. En los 123 restantes, únicamente se detectó positividad por IFI (0.77% del total), pero con especificidades negativas.

En el análisis de tiempo de cambio de resultados negativos a positivos, se observa que la mediana de cambio es de 458,5 días, el percentil 25 es de 333 días y el percentil 75 de 894 días

Conclusiones: Con estos resultados, pactamos con los clínicos los siguientes criterios, para el despistaje de EAS (Enfermedades Autoinmunes Sistémicas):

1. **Realizar estudio inicial completo**.
2. **No repetir el estudio antes de un año** (365 días) ya que el 75% de los cambios se detectarían tras este periodo.
3. **Simplificar protocolo de trabajo** en pacientes con estudios previos negativos: **si cribado negativo, no se amplía IFI.**

La repetición de ACEL estaría justificada si existe un cambio en la situación clínica del paciente o como monitorización en el seguimiento de alguna enfermedad autoinmune concreta.

Bibliografía:

- Caro Narros MR, Pacheco Delgádo MS, Prieto Menchero S. Análisis de todos los pacientes con más de un resultado para autoanticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo en 3 años para establecer un criterio de intervalo de repetición de la prueba. Rev Lab Clin. 2013;6 (3):110-114.

007
ACTIVIDAD ANTIMICOBACTERIANA EN SANGRE DE FUMADORES FRENTE *M. TUBERCULOSIS*

S. Blanco Conde, O. .M. Rivero Lezcano, S. Martín Liras, M. Sanchez Recio.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: Son muchos los estudios que establecen una relación causal entre tabaco y tuberculosis activa justificado por las repercusiones del tabaquismo sobre el epitelio respiratorio y el sistema inmune.

Objetivo: Estudiar la respuesta inmunológica en diferentes modelos celulares de sangre periférica de población susceptible (fumadores) frente una población control (no fumadores) tras la infección por *M. tuberculosis*.

Material y métodos: Extracción de sangre anticoagulada en EDTA de 19 fumadores activos, con un consumo diario mínimo de 10 cigarrillos durante más de 6 meses y 20 no fumadores.

Purificación celular de leucocitos, por choque hipotónico; células mononucleadas (PBMN), por Ficoll-Paque Plus®(GE Healthcare, Life Science); monocitos, por separación magnética con anticuerpo Anti-CD14 (Miltenyi Biotec); y neutrófilos(NT), por Polymorphprep®(Serumwerk Bernburg AG).

Los experimentos se realizaron por duplicado en cada muestra. Las infecciones, con 10^4 CFU/100µl (MOI= 0.1) de *M. tuberculosis* HL186T previamente individualizada y cuantificada, se llevaron a cabo en los modelos celulares: sangre total diluida al 40% con RPMI-1640; 40% de leucocitos (40% plasma-EDTA y 20% medio RPMI-1640); y en 10^5 neutrófilos, monocitos y PBMN. Se incubaron durante 7 días en placas de 96 pocillos a 37ºC. Posteriormente, se realizó una lisis celular por sonicación y se resuspendieron 100µl del lisado en medio 7H9, realizando diluciones seriadas en placa de 96 pocillos. Se incubaron 7 días/37ºC y se efectuó el recuento de CFUs en microscopio invertido a 100×.

Análisis de datos por la prueba U de Mann-Whitney, comparando grupos de muestras independientes, en SPSS21.

Resultados: El recuento de CFU obtenido en sangre total de ambos grupos, fue mayor respeto al resto de fracciones celulares; sin embargo, al comparar entre fumadores/no fumadores, no se obtuvieron diferencias significativas (p = 0.335), lo mismo sucedió con los otros modelos, a pesar que con leucocitos y PBMN se observó un ligero aumento de CFUs(p = 0.407 y p = 0.579, respectivamente).

Discusión/conclusión: Sólo un 5-15% de las personas infectadas por *M. tuberculosis* desarrollan enfermedad. La interacción del sistema inmune del hospedador es fundamental para contener/eliminar la micobacteria, por lo que factores, como el tabaquismo, con repercusión en la inmunidad, favorecen la susceptibilidad a la colonización e infección.

El impacto del tabaco en la inmunidad es complejo. A nivel pulmonar, la exposición directa de las sustancias oxidantes del humo, altera la estructura y funcionalidad de células fagocíticas (NT y macrófagos alveolares) y epiteliales. A nivel periférico, la absorción pulmonar de sustancias nocivas, induce una respuesta inflamatoria periférica (leucocitosis a expensas de NT) con disminución del número de linfocitos T_{CD4+}(LT_{CD4+}).

En nuestro experimento no pudimos manifestar la influencia tabáquica en la inmunidad periférica. La diferencia observada en CFUs en modelo leucocitario y de PBMN, pudiera estar relacionado con el déficit de LT_{CD4+}, aunque no repercute significativamente. Los resultados nos llevan a pensar que la susceptibilidad está más relacionada con la respuesta innata pulmonar y en menor proporción, con la adaptativa, a expensas de las células LT_{CD4+}, fundamentales en fase crónica para la contención del agente y activación de nuevos macrófagos/monocitos periféricos.

Bibliografía:

- Alavi-Naini R et al. Association Between Tuberculosis and Smoking. *Int J High Risk Behav Addict.* 2012; **1**(2): 71-4. DOI: 10.5812/ijhrba.5215.
- Qiu, F., et al (2017). Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down?. Oncotarget, 8(1), 268–284. https://doi.org/10.18632/oncotarget.13613.
- Sopori, M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* **2,** 372–377 (2002). https://doi.org/10.1038/nri803

008
AFECTACIÓN CARDÍACA EN ENFERMEDAD DE CHAGAS

B. Colino Galián, N.F. Pascual Gómez, D. Nava Cedeño, M.Á. Sanz De Benito.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: Se calcula que en el mundo hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por el Trypanosoma cruzi, el parásito causante de la enfermedad de Chagas (Ech), la mayoría de ellas en América Latina. Los movimientos migratorios desde los países endémicos han posibilitado que la Ech sea diagnosticada en zonas donde la infección no es endémica. Hasta un 30% de los enfermos crónicos presentan alteraciones cardíacas y hasta un 10% padecen alteraciones digestivas, neurológicas o combinadas que pueden requerir un tratamiento específico**.**

Exposición del caso: Paciente femenina de 64 años nacida en Paraguay. Vivió en Asunción hasta los 45 años en una casa de adobe. En 2005 vino a España y visita su país cada 1-2 años. Acude a Urgencias derivada de su MAP por episodios de disnea de esfuerzo (le aparece cuando camina 100 m más o menos) desde hace 2 semanas siendo un cuadro progresivo. Su MAP refiere que a la auscultación objetiva bradicardia a 42 lpm con PA 118/69 mmHg. Al MAP le refiere que cuando camina se tiene que parar y tiene episodios de palpitaciones.

En el Servicio de Urgencias se le realiza:

- Analítica sanguínea: no se objetivan datos de interés.
- Radiografía de tórax: cardiomegalia, crecimiento auricular.
- Electrocardiograma trans-torácico: ventrículo izquierdo en el límite de la dilatación, aurícula izquierda severamente dilatada y aurícula derecha levemente dilatada. Llenado transmitral con onda L (bradicárdica).

Se deriva a cardiología donde le realizan una ergometría en la que, durante la recuperación, la paciente presenta racha de bloqueo auriculoventricular completo.

El estudio cardíaco junto con los antecedentes epidemiológicos hizo sospechar de una ECh. Se le solicitó serología y PCR de la ECh que fueron positivas. Desde el laboratorio se le realizó anticuerpos anti β1 adrenérgicos por enzimoinmunoanálisis con resultado positivo (19 UI/mL; valor de referencia >15 UI/mL).

Discusión: Para descartar que un paciente con infección por *T. cruzi* tenga afectación cardíaca, se debe practicar una anamnesis y una exploración física completas, un electrocardiograma, una radiografía de tórax y un ecocardiograma. Los síntomas y signos de exploración física en la cardiopatía chagásica son los propios de las miocardiopatías en general y ninguno de ellos es patognomónico de esta enfermedad. Pero habría algunas características diferenciales con otras cardiopatías más comunes en nuestra área: es una cardiopatía fibrosante, miocardiopatía dilatada y tiene gran potencial arritmogénico.

Existe controversia sobre los mecanismos causantes de la patología cardiaca. Probablemente el daño cardiaco es la consecuencia, no solamente de la persistencia del parásito en el tejido cardiaco, sino también de una regulación defectuosa de la respuesta inmunitaria derivada de la auto-reactividad contra antígenos propios. Así, se ha demostrado la presencia de anticuerpos dirigidos contra la segunda asa extracelular del receptor β1 adrenérgico en suero de pacientes con ECh. La prevalencia de los anticuerpos anti β1 adrenérgicos es baja durante la fase aguda pero aumenta con el tiempo de infección siendo mayor en los pacientes con más de 15 años de infección. El probable rol patogénico de estos anticuerpos es aún discutido.

Bibliografía:

- Gascón J et al. Guía clínica de diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica. Rev Esp Cardiol. 2007;60(3):285-93.
- Hines Chaves KD et al. Enfermedad de Chagas: afección cardíaca. Revista Médica Sinergia. Vol. 4 (5), Mayo 2019.

009
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-GAD 65: CLIA (MAGLUMI) VS ELISA (EUROINMUN)

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

Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

Introducción: La diabetes mellitus insulinodependiente es una enfermedad órgano específica con un importante componente de autoagresión celular, que expresa una serie de marcadores humorales; entre ellos, los anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa (Ac anti-GAD) que están presentes en hasta el 90% de los pacientes en el momento del diagnóstico de una diabetes mellitus tipo 1. Los Ac anti-GAD pueden detectarse incluso años antes de la manifestación clínica de la enfermedad; en cuyo caso indican un elevado riesgo individual de diabetes. Es por ello que su detección proporciona evidencia temprana de la actividad autoinmunitaria, aportando al clínico ayuda para la predicción, diagnóstico, y tratamiento de esta enfermedad.

Objetivos: Comparar la determinación de Ac Anti-GAD en suero por dos métodos analíticos diferentes: Anti-GAD65 ELISA (ANALYZER IP2, EUROIMMUN) versus Anti-GAD65 CLIA (MAGLUMI 2000).

Material y métodos: Se analizan 20 muestras de suero recibidos en nuestro laboratorio. Las mediciones por CLIA (MAGLUMI) se realizan de forma rutinaria, conservando las muestras a -20º para su posterior análisis por ELISA (EUROIMMUN) en un único ensayo.

Los ensayos CLIA (Maglumi 2000) y ELISA (EUROIMMUN), se han realizado según las instrucciones del fabricante.

El análisis de comparación de datos se realiza mediante los métodos estadísticos: Passing-Bablock, la correlación de Pearson y el análisis de concordancia de las variables dicotomizadas Kappa Cohen. Utilizamos el programa estadístico XLSTAT.

Resultados: Rango de medición de anti-GAD estudiado:

Método (n=20)	Valor mínimo (UI/mL)	Valor máximo (UI/mL)
MAGLUMI	1,00	280
ANALIZER I2P	0,14	2000

Basándonos en los punto de corte recomendado por los fabricantes: EUROIMMUN (10 UI/ml) y MAGLUMI (30 UI/mL), se construye la siguiente tabla de contingencia, donde se muestra la interpretación de resultados positivos (1) y negativos (0).

MAGLUMI \ ANALIZER I2P	0	1
0	15	0
1	0	5

Índice kappa=1

El test estadístico de Passing-Bablock utilizado para la comparación de métodos revela los siguientes resultados:

y=-31.689 + 6.492x

	Valor
Ordenada en el origen (95% IC)	***-31,689*** (-37,090 a -0,509)
Pendiente (95% IC)	***6,492*** (0,265-7,275)
r Pearson (95% IC)	***0,998*** (0.996-0.999)

Del análisis de nuestros datos, se deduce que existe un error sistemático 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.

Conclusiones: Según los criterios estadísticos obtenidos en nuestros resultados, aunque la concordancia entre ambos métodos es aceptable, los mismos no son intercambiables, por lo que debería indicarse el cambio de método y valores de referencia en el informe del resultado.

Bibliografía:

- Boerschmann H. Survey of recent clinical trials of the prevention and immunointervention of type 1 diabetes mellitus. Dtsch Med Wochenschr 135 (2010) 350-354.
- Antonelli A.Autoimmunity to CD38 and GAD in type I and type II diabetes:CD38 and HLA genotypes and clinical phenotypes.Diabetologia, 2002, 45:1298-1306.
- Falorni A, Calcinaro F. Autoantibody profile and epitope mapping in latent autoimmune diabetes in adults.Ann N Y Acad Sci, 2002, 958:99-106.

010
ANÁLISIS DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POR INMUNOENSAYO ENZIMÁTICO DE FLUORESCENCIA VS INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

J.A. Méndez Arredondo, M.T. Atienza Lorente, I. Felez Carretero, M.N. Sanllehi Vila, A. Alvarez López, E. Barba Serrano, A.V. Lanuza Celma, A.C. Valero Adan.

Hospital General Obispo Polanco, Teruel.

Introducción: Los anticuerpos antinucleares (ANA) son un amplio grupo de autoanticuerpos que reconocen macromoléculas integradas en la estructura del núcleo celular y algunos componentes citoplasmáticos(1). Se pueden presentar en el suero de pacientes con enfermedades reumáticas(2). y se pueden detectar mediante el "gold standard" (inmunofluorescencia indirecta (IFI) utilizando células HEp-2 como sustrato) o por varias técnicas automatizadas como el inmunoensayo enzimático de fluorescencia (FEIA) CTD Screen.

Objetivo: Comparar el método de inmunoensayo CTD Screen para la detección de ANAs con el método de referencia para evaluar la posibilidad de realizar un cribado de ANAs automatizado en nuestro laboratorio.

Material y métodos: Las muestras a las que se le solicitan ANAs, las mandamos al laboratorio de referencia de nuestra provincia para hacer el estudio por IFI con células Hep-2 (positivas con título ≥1/160) determinar el patrón y la especificidad mediante inmunoblotting si procede.

Pretendemos realizar en nuestro laboratorio el cribado de ANAs mediante CTD Screen (Thermo Fisher Scientific, Germany). El cual detecta anticuerpos contra centrómero B, SS-A/Ro (60 kDa, 52 kDa), Rib-P, PCNA, PM-Scl, ds-ADN, U1RNP (RNP 70, RNP A, RNP C), Mi-2, Scl-70, Sm, SS-B/La, Jo-1, Fibrilarina, ARN Polimerasa III. Y enviar las muestras con resultado positivo o indeterminado al laboratorio de referencia para hacer el estudio de ANA por IFI.

Para ello, analizamos los ANAs en 48 muestras (positivas por IFI) mediante CTD Screen. Se clasificaron los resultados en 5 categorías según fueran positivos, negativos o dudosos.

Resultados:

Anticuerpos ampliados por (ANAs positivos mediante IFI)	CTD	Nº RESULTADOS
Positivo	Positivo	20
Negativo	Negativo	22
Positivo	Negativo	3
Negativo	Positivo	1
Negativo	Indeterminado	2
	TOTAL	48

Una muestra detectada por nuestra técnica como positiva fue determinada como negativa por inmunoblotting.

De las 25 muestras que nuestro cribado determinó como negativas, 22 muestras dieron negativo por inmunoblotting y 3 se determinaron como positivas por inmunoblotting con las siguientes características:

Muestra	Título de ANA-IFI	Clínica	Blot ENAs	Patrón	Especificidad
1	1/160	Artritis reumatoide	Positivo	Nucleolar homogéneo (AC-8)	Anti-PM-SCL 100 positivo
2	1/640	Vasculitis	Positivo	Homogeneo y Nucleolar	Anti-PCNA positivo
3	1/160	Sospecha de enfermedad autoinmune con expresión cutánea	Positivo	Citoplasmático fino denso (AC-19)	Anti-PL-7 positivo

Conclusiones: El falso positivo podría ser explicado porque el despistaje por CTD screen es particularmente sensible para los autoanticuerpos poco o no expresados en IFI, tales como anti-Jo1 o RibP y anti-fibrilarina o anti-ARN

Polimerasa III respectivamente.

De los 3 falsos negativos, solo uno puede explicarse por la limitada sensibilidad del CTD Screen ya que solo cubre los antígenos mencionados anteriormente.

El 6% del total de las muestras positivas por IFI fueron falsos negativos por nuestro cribado. Nuestro cribado representa una sensibilidad del 87% y una especificidad del 96% con respecto al cribado de ANA por IFI. Asimismo, El valor predictivo negativo es del 88%. Por tanto, Teniendo en cuenta que las técnicas de cribado deben tener una alta sensibilidad, a expensas de perder cierta especifidad, lo ideal sería cribar mediante ambas metodologías en paralelo y si ello no es viable, preferiblemente por IFI.

Bibliografía:

- Mendez-Rayo T. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. Rev.Colomb. Reumatol. 2018;June;25(2):112-125.
- Fernández Mesa T. Importancia diagnóstica de los anticuerpos antinucleares. Rev Cuba Reumatol. 2016;18(Suppl 1).

011
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE MARCADORES DE LABORATORIO ÚTILES EN SOSPECHA DE SÍNDROME NEUROLÓGICO PARANEOPLÁSICO

A. López Martos[1], M. Torres-Fernández[1], L. Cervera-Palou[1], D. Melguizo-Melguizo[2], F. Sánchez-Escribano-Del-Palacio[3], M. Fernández-Rufete Lozoya[1], Á. Cabezas-Martínez[1], J. Carretero-Gómez[1].

[1]Complejo Hospitalario, Toledo; [2]Hospital Santa Bárbara, Puertollano; [3]Hospital de Mérida, Mérida.

Introducción: Los anticuerpos onconeuronales de superficie se encuentran altamente relacionados con la presencia de un tumor, apareciendo mucho antes que su identificación por técnicas de imagen. También se pueden desarrollar por causas infecciosas (1).

Su presencia puede dar lugar a síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) y su detección es indispensable para llegar al diagnóstico (2).

Objetivo: Describir marcadores de laboratorio útiles en los casos clínicos con sospecha de SNP.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo de los casos clínicos con anticuerpos onconeuronales de superficie positivos. Se han recogido datos en cuanto a edad, sexo, tipo de anticuerpo, marcadores tumorales y patrón serológico de infección, así como información sobre la búsqueda de patología tumoral.

Resultados: Del 2015 al 2021, se detectaron 13 pacientes en nuestro laboratorio con anticuerpos onconeuronales de superficie de 641 a los que se les realizó la prueba. Todos ellos presentaban sintomatología neurológica.

La mediana de edad fue 57 años, de los que fueron un 53% mujeres y un 47% hombres.

	Tipo de anticuerpo#	Estudio de patología tumoral	Marcadores tumorales	Marcadores serológicos de infección
Paciente 1	CASP2[1]	No estudiado	No realizado	Negativo
Paciente 2	LGI1[1]	Estudio normal	No disponible*	No disponible*
Paciente 3	LGI1[2]	Neoplasia tiroidea (carcinoma de cel. de Hürtle)	CA 125	VHA
Paciente 4	LGI1[2]	No estudiado	CA 19.9	EBV
Paciente 5	LGI1[3]	Estudio normal	Negativo	EBV
Paciente 6	GABA[3]	Carcinoma microcítico de pulmón estadio IV	CA 15.3 + Enolasa neuronal específica	EBV
Paciente 7	NMDA[2]	No estudiado	Negativo	VHA
Paciente 8	NMDA[2]	Estudio normal	Negativo	VHA + VHS 1 Y 2 + VVZ + EBV
Paciente 9	NMDA[2]	No estudiado	PSA + HE-4	VHS 1 Y 2 + VVZ
Paciente 10	NMDA[2]	Cáncer de mama estadio IV (diagnóstico en 2016)	CA 15.3	No realizado
Paciente 11	NMDA[2]	Estudio normal	Negativo	VHS 1 Y 2 + VVZ
Paciente 12	NMDA[2]	Estudio normal	Negativo	VVZ + EBV
Paciente 13	NMDA[3]	Adenocarcinoma infiltrante gástrico	No disponible*	No disponible*

*Muestras de centros externos. #Determinación realizada en: [1] Suero [2] Suero + Líquido cefalorraquídeo [3] Líquido cefalorraquídeo	**VHA** – Virus hepatitis A **EBV** – Virus Epstein Barr **VHS** – Virus Herpes Simplex **VVZ** – Virus Varicela Zoster

Conclusiones: Entre los anticuerpos detectados, se encontraron en mayor proporción anticuerpos anti-receptor NMDA, seguido de anti-receptor LGI1.

Si observamos la presencia de patología tumoral, 4 pacientes presentaron neoplasia. En 3 de ellos, fue detectado tras la determinación del anticuerpo. Hay que destacar que 4 de los pacientes no fueron estudiados para la búsqueda de neoplasia.

En cuanto a la determinación de marcadores tumorales, se encontró positividad en 5 pacientes, incluidos todos aquellos que presentaban patología tumoral. Excepto el paciente 13, en el que no se encontraba disponible esa información.

Con respecto a marcadores de infección, se encontró positividad en 9 de ellos, siendo los anticuerpos contra EBV los más frecuentes.

La determinación de marcadores tumorales y serológicos de infección pueden ser útiles para conocer la causa que puede desencadenar la aparición del SNP, siendo especialmente importante en el diagnóstico precoz de neoplasia.

Bibliografía:

- Graus F, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol

Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021; 8(4):e1014.
- Ángela Carrasco, et al. Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales. Inmunología. 2014; 33(4):128–136.

012
ANTICUERPOS ANTI-DFS70 Y ASOCIACIÓN CON PATRONES DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

J.M. Díaz Gil, J.J. Gordillo Perdomo, M.D.P. Afonso Medina, R. Martín Alfaro, A.J. Fulgencio González, L.L. Quintana Hidalgo, M. Casado Puente, C. Domínguez Cabrera.

Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canarias.

Introducción y Objetivos: Los anticuerpos anti-DFS70 (*Dense Fine Speckled*) son un subgrupo de anticuerpos antinucleares (ANA) de tipo natural, los cuales se manifiestan típicamente por un patrón moteado denso fino (DFS o patrón AC2) por inmunofluorescencia indirecta (IFI). Este se caracteriza por la fluorescencia granular distribuida irregularmente en la interfase de los núcleos y de la cromatina (1). En el campo de la autoinmunidad se ha evidenciado la importancia de este anticuerpo como marcador biológico útil en la discriminación de personas con ANA positivos que no evolucionan a enfermedad autoinmune sistémica (EAS).

El objetivo de este estudio es describir la correlación entre la presencia de anticuerpos anti-DFS70 con patrones de inmunofluorescencia indirecta: patrón AC2 y su hallazgo asociado a otros patrones.

Métodos: Se realizó una búsqueda retrospectiva de pacientes con resultado positivo para presencia de anticuerpos anti-DFS70, en el periodo comprendido entre enero de 2019 y mayo de 2022. Se encontraron 213 casos en los cuales se realizó un estudio descriptivo.

Las determinaciones de anti-DFS70 se realizaron con técnica de Inmunoblot (Euroimmun immunoblot autoinmunes plus DFS 70) y todos los pacientes se encontraban caracterizados según sus patrones en inmunofluorescencia indirecta en células Hep2 (Menarini). Finalmente se procedió a realizar el cálculo de sus proporciones clasificando las poblaciones en función de sus patrones IFI.

Resultados: Un 80,3% (n=171) de los pacientes presentaron un patrón AC2 en la IFI mientras que el 19,7%(n=42) restante mostró otra distribución de patrones:15 pacientes AC1, 1 paciente AC3, 4 pacientes AC4, 18 pacientes AC5, 1 paciente AC6, 1 paciente AC8, 1 paciente AC22 y 1 paciente AC0.

En los pacientes con patrón AC2 y DFS70 (171), se encontró este anticuerpo aislado en 150 casos (87.7%), y en combinación a otros anticuerpos en 21 pacientes (12.3%).

En los pacientes con otros patrones IFI (42), se presentó aislado en 13 casos (31%) y combinado con otros en 29 casos (69%).

Conclusiones: En la población de nuestro estudio, si bien la mayoría de los pacientes con anticuerpos anti-DFS70 positivos presentaban un patrón AC2 por IFI, aproximadamente una cuarta parte mostraban otros patrones, encontrando en este subgrupo un alto porcentaje asociado a otros autoanticuerpos.

Son necesarios más estudios para discernir si estos hallazgos podrían tener implicaciones en la clínica y el pronóstico de estos pacientes.

Bibliografía:

- *Anticuerpos anti-DFS70: un nuevo autoanticuerpo útil en la exclusión de patologías autoinmunes*. Rev Colomb Reumatol. 2018;25(2):104–111

013
ANTICUERPOS ANTI-GOLGI EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO

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

Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

Introducción: El complejo de Golgi es un orgánulo citoplasmático encargado de la modificación y transporte de lípidos y proteínas a nivel celular. Se han identificado diversos antígenos en este complejo reconocidos por anticuerpos anti-Golgi (AGA), siendo el más frecuente la anti-giantina, proteína transmembrana de alto peso molecular.

Los AGA fueron descubiertos por primera vez en 1982 en un paciente con Síndrome de Sjögren (SS) y linfoma. A pesar de su baja prevalencia, su aparición ha sido asociada con diversas enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), siendo las más frecuentes el SS y Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Exposición del caso: Mujer de 41 años que acude a consultas de Reumatología por presentar lesiones nodulares dolorosas en palmas y plantas de años de evolución, acompañadas de intenso prurito.

Así mismo refiere aparición de aftas en mucosas orales, eritema malar, dolores articulares y musculares generalizados y sequedad ocular y de mucosas.

Se le solicitó un estudio analítico en el que no se observaron alteraciones significativas en la bioquímica en suero, bioquímica en orina, hemograma, TSH ni en la serología vírica hepática.

En el proteinograma se observó un ligero aumento policlonal de gammaglobulinas con C3 y C4 normales.

En el estudio de autoinmunidad por Inmunofluorescencia (IFI), se observó la presencia de anticuerpos anti-nucleares (ANA), con patrón homogéneo (título 1/10024) y patrón citoplasmático granular polar (título 1/1280). Los ANCA (anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos), anticuerpos anti-fosfolípidos y anticuerpos anti-DNA de doble cadena resultaron negativos.

Ante la presencia de autoanticuerpos, se completa el estudio mediante inmunoblot para identificar la especificidad antigénica, obteniéndose un resultado positivo para anticuerpos anti-Ro (SSA), anti-La (SSB), anti-Ro52 y anti-nucleosoma.

Se realiza biopsia cutánea objetivándose un depósito lineal de IgG, IgM y C3 en la unión dermo-epidérmica, compatible con lupus cutáneo. También se realizó el test de Schirmer para disfunción de glándulas lacrimales, que resultó positivo, apoyando el diagnóstico de SS. La paciente, por tanto, fue diagnosticada de un síndrome de solapamiento con LES y SS secundario pautándose tratamiento inmunosupresor y controles periódicos.

Discusión: En nuestro caso, la elevada fluorescencia

del patrón homogéneo (título 1/10024), enmascaraba la presencia de otros posibles patrones de menor intensidad. Al disminuir la fluorescencia de las imágenes, observamos adicionalmente un patrón citoplasmático granular polar tipo Golgi, identificado como patrón "AC-22" según la ICAP *(International Consensus on ANA patterns).*

Existe escasa bibliografía en relación con los AGA, probablemente relacionada con su falta de conocimiento, su dificultad de visualización a títulos altos de ANA, y su relación controvertida con patología autoinmune.

La presencia de AGA en pacientes, no se considera actualmente concluyente para el desarrollo de EAS, sin embargo, es importante su conocimiento e identificación para poder estimar su prevalencia real y su posible implicación y/o asociación con enfermedades autoinmunes. Por tanto, resulta esencial revisar y conocer bien los patrones de IFI por un personal experto que busque activamente estos patrones para un mejor conocimiento de estas patologías.

Bibliografía:

- Stinton L. M. Autoantibodies to protein transport and messenger RNA processing pathways: endosomes, lysosomes, Golgi complex, proteasomes, assemblyosomes, exosomes, and GW bodies. Clinical Immunology 2004; 110:30-44.
- D'Amico M.A. Anticuerpos anti-Golgi en las enfermedades del tejido conectivo. Rev Arg Reumatol 2012; 23(1):24-28.
- Hong HS. Clinical Association of Anti-Golgi Autoantibodies and their Autoantigens. Scand Journal Immunol 2004; 59:79-87.

014
CASO CLÍNICO: DIAGNÓSTICO DE ALERGIA AL ANISAKIS EN PACIENTE CON EPIGASTRALGIA

E. Carballo González[1], P. Mellado Encinas[1], I. Sánchez-Molina Acosta[1], C. Andrés Ledesma[1], S. Díez Espiga[1], I. Monteagudo Cimiano[1], R. Nuñez Ramos[1], M.J. Sánchez Soberón[2].

[1]Hospital Comarcal de Laredo, Laredo; [2]Centro de Salud Vargas, Santander.

Introducción: El Anisakis simplex (AS) es un nematodo de distribución mundial que parasita a los mamíferos marinos, peces y cefalópodos. El hombre puede ser huésped accidental del anisakis, debido a la ingesta de pescado en estado crudo o poco cocinado.

Los cuadros clínicos asociados al anisakis pueden ser:

1. Los que cursan solamente con síntomas digestivos.
2. Los que producen una reacción alérgica de tipo inmediato, dando lugar a manifestaciones sistémicas que van desde la urticaria o angioedema hasta el shock anafiláctico.

Algunos pacientes presentan un cuadro mixto de síntomas alérgicos acompañado de clínica abdominal. En esta situación los síntomas digestivos suelen preceder a los síntomas alérgicos.

La presencia de síntomas es de minutos a horas después de haber ingerido pescado fresco o poco cocinado. Las reacciones de tipo alérgico se presentan horas después.

Exposición del caso: Mujer de 55 años que acude a urgencias por epigastralgia, acompañada de febrícula, con mala respuesta a tratamiento sintomático. Se hace analítica de urgencias que resulta dentro de los parámetros de normalidad. Se pauta tratamiento sintomático y protector de estómago. Acude de nuevo al día siguiente con aparición de exantema en extremidades superiores y persistencia de sintomatología gástrica. Investigando más en la anamnesis, refiere que la noche anterior al inicio de la epigastralgia cenó rape poco hecho.

Se solicita analítica completa con determinación de Helicobacter pylori, Coprocultivo y Parásitos en heces, resultando todo ello negativo.

Se hace determinación de IgE total, e IgE Anisakis (Instrumento Phadia™ 250 | Thermo Fisher Scientific), resultando la Ig E total : 48.1 UI/mL (Valores de referencia en > 15 años Ig E total: < 150 UI/ml). La IgE específica para Anisakis: positiva con valor de 2.74 KUA/L (Valor de referencia: Negativo < 0.35 KUA/L)

Se realiza gastroscopia en la que se observan 2 anisakis en esófago terminal y 7 anisakis adheridos en pared gástrica (cuerpo y antro) que se extraen con pinzas. Mucosa con aspecto de gastritis aguda.

Se pauta tratamiento con antihistamínicos y medidas dietéticas con restricción al pescado.

Se solicita interconsulta con servicio de Alergología donde se realiza el Prick dando reacción inmediata al anisakis. Se pauta mismas medidas terapéuticas y nuevo control tras 3 meses. La analítica tras este periodo da como resultado: IgE total: 3669 UI/L (V. referencia < 150 UI/L). Ig E Anisakis positivo 90.2 KUA/L (Valor de referencia negativo < 0.35 KUA/L) . Con estos valores se considera que la paciente que ha generado alergia al anisakis.

Discusion: En los casos de epigastralgia es importante la realización de una analítica completa con la mayor brevedad posible, en la que se incluyan pruebas para descartar infecciones y parasitosis y procesos alérgicos, que en caso de retraso de su diagnóstico pueden ocasionar lesiones crónicas y un deterioro de la calidad de vida del paciente. En este caso la rápida realización de la analítica junto a su diagnóstico precoz, permitió que la paciente adoptara nuevos hábitos en su vida rutinaria con la consiguiente desaparición de la sintomatología que padecía.

Bibliografía:

- ELSEVIER. Vol. 31. Issue 6. pages 348-355 (November 2003). Anisakis y anisakiosis. A. Valls, C.Y. Pascual y M. Martín Esteban. Servicio de Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.
- Hospital Universitari General de Catalunya. Grupo Quirón salud. https://www.hgc.es/es/cartera-servicios/alergologia/consejos/alergia-anisakis

015
DERMATOMIOSITIS JUVENIL Y ANTICUERPO NXP2. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Herrera Díaz, A. Bastida Sáenz, C. Molinuevo García, A. Agirrebaltzategi Revilla, J. Ardanza Fernández, I. Egusquiza Lasuen, A. Constenla Berasategui, L. Otaolea Santacoloma.

Hospital Universitario Txagorritxu, Vitoria.

Introducción: Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes de naturaleza sistémica que cursan con

afectación del músculo esquelético proximal y simétrico. Es frecuente la implicación de otros órganos como la piel, los pulmones, el corazón y las articulaciones.

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es un subgrupo de MII que presenta su inicio antes de los 16 años, siendo común en pediatría, pero con una incidencia muy baja considerándose una enfermedad rara. Se trata de una vasculopatía caracterizada por debilidad muscular proximal simétrica, elevación sérica de las enzimas musculares y lesiones cutáneas patognomónicas.

Exposición del caso: Paciente de 5 años que ingresa por cuadro de debilidad generalizada de dos meses de evolución. Como antecedentes personales presenta bronquitis de repetición, alergia al huevo superada y al kiwi.

- Exploración físicaneurológica.

Se observa debilidad muscular sobretodo proximal con pérdida de fuerza de las cuatro extremidades, no es capaz de levantarse ni de incorporarse de la cama, refiriendo dificultad progresiva para subir o bajar escaleras. Afectada por dolor. No signos de déficit ni focalidad neurológica.

Como afectación dermatológica presenta piel seca generalizada. Se objetivan lesiones rosadas-descamativas en regiones malares, y además en brazos y muslos sin signos inflamatorios aparentes. También se objetiva edema palpebral bilateral leve, sin dolor ni fotofobia.

- Parámetros bioquímicosenzimáticos.

Al inicio del ingreso el paciente presenta los siguientes parámetros en suero: aspartatoamino transferasa (AST/GOT) 82 U/L [2-50], alanina aminotransferasa (ALT/GPT) 18 U/L [2-40], creatinquinasa (CK) 692 U/L [30-150], lactato deshidrogenasa (LDH) 482 U/L [120-300], aldolasa 13,8 U/L [0-7,6].

En líquido cefalorraquídeo (LCR): aspecto claro con valores dentro de la normalidad.

- Pruebas de autoinmunidad.

Anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células Hep-2 de Euroimmun positivas con patrón moteado (AC-4) a título 1/160 y patrón multiple nuclear dots (AC-6) a título 1/640.

Inmunoblot de miopatías inflamatoria con positividad para NXP2 +++.

- Pruebas radiológicas.

Se realizó una ecografía músculo esquelética observándose afectación muscular generalizada y parcheada con zonas hiperecogénicas y cierta pérdida de la ecoestructura fibrilar, de predominio próximal.

Por otra parte, en la radiografía de tórax presenta discreto aumento de densidad difusa y bilateral de aspecto en "vidrio deslustrado", relacionada con neumonía instersticial. Aunque el TC torácico terminó por descarta la enfermedad respiratoria.

- Biopsia muscular.

Debido a la clínica tan sugestiva de MII, parámetros bioquímicos alterados característicos e invasividad de la misma, se decidió no realizarse.

Discusión: El diagnóstico de dermatomiositis juvenil se confirma gracias a las lesiones cutáneas patognomónicas, debilidad proximal simétrica junto con la elevación de las enzimas musculares y apoyándose en los criterios de Bohan y Peter clasificándola como DMJ probable. Resaltar la relación entre el patrón AC-6 y la positividad del antígeno NXP2 +++ con una prevalencia de este último en miositis del 2% (18-25% en dermatomiosis juvenil) y especificidad del 100%.

Bibliografía:

- Albayda Jemina, Pinal-Fernandez I, Huang W, Parks C, Paik J, Casciola-Rosan L, Danoff SK, Johnson C, Christopher-Stine L, Mammen AL. Dermatomyositis patients with anti-nuclear matrix protein-2 autoantibodies have more edema, more severe muscle disease and increased malignancy risk. Arthritis Care Res. 2017;69(11);1771-1776. doi:10.1002/acr23188.
- Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PLC, Fritzier MJ, García-de la Torre IU, Herold M, Mimori T, Satoh M, von Múhlen CA, Andrade LEC. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody Hep-2 cell patterns 2014-2015. Front. Immunol. 6:412. doi:10.3389/fimmu-2015.00412.
- Ender FB, Bader-Meunier B, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 329-340. doi:10.1136/annrheumdis-2016209247.

016
DERRAME PLEURAL EOSINOFÍLICO: EL LABORATORIO COMO PIEZA CLAVE EN EL DIAGNÓSTICO

C. Velando Pascual, S. Blanco Conde, S. Martín Liras, V. Diaz Golpe, P. Egea Arias.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: En series publicadas sobre derrames pleurales, el derrame pleural eosinofílico(DPE) ronda el 7,5%, constituyendo un 1-2% de los pacientes neumológicos.

Exposición del caso: Varón de 33 años, acude a urgencias por dolor torácico asociado a tos, hemoptisis y fiebre de 24h de evolución. En pruebas de imagen se evidencia consolidación en base pulmonar y con sospecha de neumonía se decide ingreso en neumología.

Antecedentes: No alergias medicamentosas. Fumador de tabaco+marihuana. Vive en un coche.

Exploración física: Mala higiene. Sat $O_2$93%. Crepitantes en base derecha. Picaduras de pulgas por el cuerpo.

Analítica al ingreso: destaca PCR:156,9 mg/dL[0-5] y leucocitosis 13,9 $\cdot 10^3$/µL[4,4-5,5], resto normal.

Durante su ingreso empeora el proceso clínico manifestándose en TC y placa un importante derrame pleural derecho. Se descarta TEP y se realiza toracocentesis.

Estudio líquido pleural (LP). Primera muestra: Hematíes 93500/mm^3[0-200], leucocitos 7940/mm^3[0-200] (27% neutrófilos-20% linfocitos-40% monocitos-13% eosinófilos), Proteínas 4,7g/dL[0-3], LDH 810UI/L[0-480]. Resto, incluido CEA, normales. En analítica del mismo día destaca: ALP 135UI/L[40-130], GGT 118UI/L[10-71], Hto:38,7%. Resto normal. Segunda muestra: Hematíes 107000/mm^3, leucocitos 7550/mm^3 (7% neutrófilos-41% linfocitos-20% monocitos-30% eosinófilos-2%basófilos), Proteínas: 5,3g/dL, LDH: 756UI/L. Resto normal, incluido CEA y ADA. En analítica del mismo día: GGT 98UI/L, PCR: 35,9mg/L, leucocitosis(13,3$\cdot 10^3$/µL), eosinofilia periférica(1,09$\cdot 10^3$/µL,8,2%), plaquetas 541$\cdot 10^3$/µL [157-334]. Resto normal.

Microbiología. Cultivos de esputo(x3): negativo para hongos, micobacterias e inválida para cultivo bacteriano.

Cultivos LP(x2): negativo.

Anatomía-patológica. LP(x2): líquido hemático-inflamatorio, negativo para malignidad.

Habiendo descartado adenopatías y ante mejoría clínica con tratamiento empírico (broncodilatadores+corticoides+antibióticos amplio espectro) el paciente solicita alta voluntaria y realiza seguimiento en otro centro, con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad sin confirmación microbiológica.

Discusión: Los DPE(≥10%eosinófilos) incluyen un grupo heterogéneo de causas: hemo/neumotórax, neoplasia, aspergilosis broncopulmonar alérgica(ABPA), neumonía eosinofílica crónica, fármacos o parásitos. Cuando el DPE se acompaña de eosinofilia periférica las causas más frecuentes a descartar son la ABPA y las parasitosis.

Dado el aumento de eosinófilos en LP de muestras sucesivas, en sangre periférica, la clínica pulmonar y las condiciones insalubres del paciente, desde el laboratorio se decide ampliar el estudio y valorar: IgE total e IgEs específicas frente a 4 subespecies de aspergillus, a pesar de cultivos microbiológicos negativos. Resultados: IgE total 2602kU/l[0-100], IgE Aspergillus fumigatus 6,24 KUA/l[<0,35](negativo para otras subespecies).

La ABPA es una reacción inmunoalérgica causada por hipersensibilidad a antígenos de Aspergillus, especialmente a la subespecie fumigatus, que se produce casi exclusivamente en pacientes con asma o fibrosis quística(FQ). Los datos obtenidos de nuestro paciente concuerdan con los criterios diagnósticos de esta entidad(IgE >417KU/l, IgE específica frente Aspergillus, eosinofilia periférica).

En el caso expuesto, por el seguimiento y valoración realizado desde el laboratorio, hemos podido llegar a un posible diagnóstico de ABPA como causa del DPE, en un paciente sin antecedentes de asma ni FQ.

En causas ajenas a neoplasia o hemo-/neumo-tórax, no se identifica la etiología de los DPE por la buena respuesta terapéutica (broncodilatador+corticoides). Sin embargo, siempre es conveniente concretar un diagnóstico para adecuar los tratamientos y evitar/manejar futuras recidivas pulmonares. Este caso supone otra demostración del gran valor del laboratorio, tanto en las decisiones clínicas como en el diagnóstico de los pacientes.

Bibliografía:

- I.Kalomenidis et al. Pathogenesis of the eosinophilic pleural effusions. *Current opinion in pulmonary medicine*. (2004). *10*(4), 289–293.
- J.N. Allen et al. Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. (1994). 150, 1423-38.
- G. Patel et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy and asthma proceedings*. (2019). *40*(6), 421–424.
- M. Schatz et al. Eosinophils and immunologic lung disease. *Med Clin North Am.* (1981). 65, 1055-71.
- J.F. Cordier et al. Eosinophilic lung diseases. En: Murray BW, Nadel JA, editors. (2005) Textbook of respiratory medicine. 4ª edición. Philadelphia: Saunders.

017
DERRAME PLEURAL PSEUDOQUILOSO: A PROPÓSITO DE UN CASO

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

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas De Gran Canaria.

Introducción: El derrame pleural (DP) es un proceso patológico que consiste en la acumulación de líquido en la cavidad pleural. Será de mayor o menor gravedad en función del volumen acumulado.

La causa principal es la insuficiencia cardíaca, aunque también puede ser consecuencia de infecciones, traumatismos, tumores, enfermedades autoinmunes, etc.

Para un correcto tratamiento del paciente es importante saber si nos encontramos ante un trasudado o un exudado. Junto con las pruebas de imagen y la clínica del paciente, el papel del Laboratorio Clínico, en el análisis del líquido pleural (LP), es fundamental para identificar la probable etiología del DP.

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

Se realiza toracocentesis, y se recibe en nuestro laboratorio una muestra de LP de color amarillento y aspecto lechoso-turbio que persiste tras la centrifugación, 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 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 enfoque diagnóstico inicial del DP consiste en definir si se trata de un trasudado o de un exudado. Desde el Laboratorio Clínico contribuimos en esta clasificación, así el análisis inicial del LP debe incluir aspecto, celularidad y magnitudes bioquímicas como pH, glucosa, proteínas y LDH. Con estas pruebas y empleando los clásicos criterios de Light, se puede establecer, en la mayoría de los casos, si estamos ante un trasudado o un exudado, en este último se requiere la ampliación del estudio para la identificación de su etiología.

En nuestro caso, el aspecto del líquido nos hace sospechar que nos encontramos ante un exudado que podría ser: empiema, quilotórax o pseudoquilotórax.

El pseudoquilotórax o derrame pleural quiliforme, generalmente, es secundario a procesos crónicos como la tuberculosis o la artritis reumatoide. Se caracteriza por la presencia de un líquido turbio o lechoso en el espacio pleural que no se aclara con la centrifugación, lo que nos permite diferenciarlo del empiema, además presenta un alto contenido en colesterol (mayor a 200 mg/dL), cifras bajas de triglicéridos (menos de 50 mg/dL) y ausencia de

quilomicrones. El diagnóstico de derrame pleural quiliforme puede hacerse si se observan, por microscopía del LP, cristales de colesterol.

Con todo esto, podemos concluir que un estudio dirigido del LP por parte del Laboratorio Clínico, contribuye a la correcta identificación de la posible etiología, en este caso, clasificando el DP como de tipo pseudoquiloso.

Bibliografía:

- Lama A. Characteristics of patients with pseudochylothorax-A systematic review. J Thorac Dis., 8 (2016), pp. 2093-2101.
- Canalejo Castrillero E. Derrame pleural en paciente con artritis reumatoide de larga evolución. Rev Clin Esp. 2005;205(12):627-9.
- Páez Codeso FM. Citopatología y bioquímica del líquido pleural reumatoideo. A propósito de un caso. Rev Lab Clin. 2018.
- Porcel Pérez JM. ABC del líquido pleural. Semin Fund Esp Reumatol. 2010; 11(2):77-82.

018
DETECCIÓN DE ANTICUERPOS ONCONEURONALES ANTI-SOX-1 EN SÍNDROME MIASTÉNICO

M. López García, J. Olivas García, C.D.J. Rojas Gómez, S. Lorenzo García, L. Llorca Tolón, M.D.C. Bernal Soriano, Á. Esteban Rodríguez.

Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

Introducción: Los síndromes neurológicos paraneoplásicos pueden definirse como un conjunto de manifestaciones neurológicas de origen desconocido asociados a la presencia de una neoplasia maligna. Están mediados por un mecanismo inmunológico en el que se encuentran los anticuerpos onconeuronales.

Son poco frecuentes, afectan a menos del 1 % de los pacientes con cáncer y representan entre el 1 - 7 % de sus complicaciones neurológicas. Sin embargo, su detección es muy importante ya que pueden preceder en meses o incluso años, a la aparición del tumor y por tanto, detectar un cáncer oculto en su fase inicial. Su evolución es desfavorable generalmente ya que la mayor parte de los pacientes fallecen poco después del diagnóstico y no existe actualmente tratamiento concreto más allá del tratamiento del propio tumor.

Exposición del caso: Varón de 78 años con antecedentes de macroadenoma hipofisario intervenido que acude a urgencias por diploplía que progresa a oftalmoplejía y ptosis parpebral derecha con fatiga y disfagia. Es valorado por neurología sin encontrar hallazgos significativos.

Tres semanas después vuelve a acudir a urgencias del hospital por avance del deterioro progresivo, anorexia, dificultad para tragar y somnolencia con diagnóstico en centro privado de oftalmoplejia progresiva y cuadro miasteniforme. Se decide ingreso donde realizan analítica sanguínea y pruebas de imagen. Como datos a destacar muestra un CEA de 2400 ng/ml, Ca19.9 de 627 U/ml y un CYFRA-21 de 79.5 ng/ml que recomienda la valoración de marcadores sugestivos de neoplasia epitelial, principalmente pulmonar o digestiva.

El estudio de autoinmunidad incluye el cribado de anticuerpos neurológicos anti-Yo, Hu, Ri por inmunofluorescencia indirecta (IFI) dando negativos pero en el que sí se detecta fluorescencia inespecífica que sugiere la presencia de otro tipo de anticuerpo. Se realiza un inmunoblot de anticuerpos paraneoplásicos que muestra la presencia de anticuerpos anti-SOX-1

La realización de una radiografía de tórax revela neoplasia pulmonar hiliar derecha con metástasis hepáticas, pulmonares, adrenales, peritoneales y retroperitoneales. El diagnóstico final es de carcinoma pulmonar de célula pequeña con síndrome paraneoplásico miasteniforme. Tres semanas después, el paciente presenta empeoramiento clínico evidente resultando finalmente en éxitus.

Discusión: Los anticuerpos anti-SOX1 (anti-antígenos del núcleo de las células de la glía) se encuentran asociados al Síndrome miasténico paraneoplásico de Lambert-Eaton, la ataxia cerebelar y la neuropatía sensorial. En esta patología el anticuerpo se dirige contra los canales de calcio dependientes de voltaje y las proteínas SOX, lo que inhibe la liberación de acetilcolina. Se caracteriza por debilidad muscular proximal de extremidades inferiores, fatiga y síntomas autonómicos como la ptosis.

En este caso la realización de la radiografía de tórax confirma la presencia de una masa tumoral pero es la detección de los anticuerpos onconeuronales anti-SOX-1 la que explica el origen de la sintomatología neurológica. La sospecha previa de síndrome paraneoplásico podría haber sido de utilidad en el diagnóstico dirigido del tumor oculto. Esto es aún más importante teniendo en cuenta el pronóstico desfavorable asociado a la detección de estos anticuerpos.

Bibliografía:

- Alarcón, I. et al. Anticuerpos onconeuronales en los síndromes neurológicos paraneoplásicos. Ed Cont Lab Clín, 16, 9-19.
- López-Riverol O et al. Síndromes paraneoplásicos. Diagnóstico y tratamiento. Rev Hosp Jua Mex. 2016;83(1-2):31-40
- Kazarian, M et al. Small-cell lung cancer-associated autoantibodies: potential applications to cancer diagnosis, early detection, and therapy. Mol Cancer 10, 33 (2011). https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-33

019
DETECCIÓN DE COMPONENTE MONOCLONAL EN PACIENTE QUE ACUDE A URGENCIAS POR DISNEA. A PROPÓSITO DE UN CASO

L. García Díaz, Á. Pérez Arribas, M. De Paula Ruiz, E. Cuadrado Galván, A. Carrasco Mora, C. Hernández Lucas, C. Cubero Cabañas.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: Las gammapatías monoclonales (GM) representan un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de células plasmáticas o linfocitos B que sintetizan un único tipo de cadena ligera y/o pesada en cantidades excesivas que recibe el nombre de proteína monoclonal. Se trata de entidades que pueden no presentar clínica (como las gammapatías de significado incierto), situaciones temporales (como infecciones o enfermedades autoinmunes) e incluso patología maligna (como mieloma múltiple, plasmocitoma y amiloidosis primaria).

Exposición del caso: Varón de 61 años, fumador activo, que acude a urgencias generales por disnea y malestar general de 4 días de evolución. Se orienta el caso como una posible neumonía por SARS-Cov-2 debido al contexto actual, siendo solicitadas una radiografía de tórax, analítica con bioquímica, hemograma y coagulación y un test de antígenos para el virus. Los resultados de la bioquímica sanguínea fueron: función renal conservada, hiponatremia (124 mEq/L) e hipopotasemia (3,15 mEq/L), elevación de transaminasas (GOT 143 U/L y GPT 66 U/L) y de la PCR (341,6 mg/L). En el hemograma urgente destacó la leucopenia (2,94x10^3/µL) acompañada de linfopenia (15%) y neutrofilia (80,6%) y la anemia (hemoglobina de 9.7 g/dL). La coagulación del paciente no estaba alterada y el test de antígenos fue negativo. La radiografía de tórax fue informada como una consolidación parenquimatosa compatible con proceso neumónico organizado. El paciente fue diagnosticado finalmente de una neumonía.

Sin embargo, desde el laboratorio se revisó la extensión de sangre periférica puesto que presentaba menos de 3000 leucocitos/µL. Al revisar dicha extensión se observó que los hematíes se disponían en pilas de monedas (*fenómeno de Rouleaux)*. Ante este hallazgo, se repitió la extensión para asegurarnos de que no se tratase de un artefacto, confirmándose la existencia de este hallazgo junto con la presencia de aisladas células plasmáticas. En este momento revisamos la historia clínica del paciente y vimos que había acudido en el último año en numerosas ocasiones a su médico de atención primaria por dolor lumbar. Todo ello, nos llevó a ampliar una serie de determinaciones en la analítica del paciente (proteínas totales, calcio total, albúmina, LDH. inmunoglobulinas (G, A y M) y cadenas ligeras totales kappa y lambda). Los resultados fueron los siguientes: **proteínas totales** 9.21 g/dL, calcio total 7.32 mg/dL (ajustado por albúmina: 9.03 mg/dL), **albúmina** 1.86 g/dL, **LDH** 250 U/L, **inmunoglobulina G** 6201 mg/dL, inmunoglobulina A 148 mg/dL, inmunoglobulina M 19 mg/dL, **cadena ligera kappa total** 2004 mg/dL, cadena ligera lambda total 123 mg/dL. Con todos los resultados, nos pusimos en contacto con el hematólogo de guardia para continuar con los estudios pertinentes.

Discusión: A día de hoy, el paciente está diagnosticado de un mieloma múltiple, en seguimiento y tratamiento por el servicio de hematología de nuestro hospital. Este caso nos ilustra sobre la importancia de mantener el papel activo del laboratorio en la orientación diagnóstica de los pacientes. Para ello es necesario estudiar en detalle cada caso, revisar los datos de la historia clínica, ampliar las pruebas necesarias y mantener una adecuada comunicación con los servicios peticionarios.

Bibliografía:

- Guía del mieloma múltiple. Grupo español de mieloma. Sociedad de hematología y hemoterapia. 2021. https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones
- Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGM, Mateos MV, Lonial S, et al. International Myeloma Working Group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):e302-e12. doi: 10.1016/S14702045(19)30309-2

020
DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1, ¿EXISTEN DIFERENCIAS AL EMPLEAR INMUNOFLUORESCENCIA O ENZIMOINMUNOENSAYO?

A. López-Martos[1], E. Martín-Torres[1], M.P. Picazo-Perea[1], P. Fuentes-Bullejos[2], E. De-Refael-Gónzalez[1], M.J. Rocha-Bogas[1], M. Ruiz-Ginés[1].

[1]Complejo Hospitalario, Toledo; [2]Clínica Universidad de Navarra, Madrid.

Introducción: La diabetes mellitus (DM) se caracteriza por presentar hiperglucemia junto a la alteración del metabolismo lipídico y proteico, provocando afectación micro y macrovascular. En el caso de la DM tipo 1, se produce una destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas provocando un déficit absoluto de insulina. Su diagnóstico se realiza mediante la determinación de anticuerpos contra estructuras pancreáticas, como anti-islotes pancreáticos (ICA), anti-descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), anti-antígenos asociados a insulinoma (anti-IA2) y anti-insulina (anti-IIA). (1)

El diagnóstico precoz de DM tipo 1 es muy importante al permitir establecer una terapia con insulina exógena de forma precoz evitando las complicaciones por un tratamiento erróneo.

Objetivo: Estudiar los resultados del diagnóstico de DM tipo 1 con la determinación mediante inmunofluorescencia o enzimoinmunoensayo.

Materiales y métodos: Análisis descriptivo de los resultados obtenidos en el año 2021 en pacientes a los que se les ha realizado la determinación de anticuerpos contra estructuras pancreáticas. Se seleccionaron los resultados que presentaron determinación de ICA mediante inmunofluorescencia. Mientras que, la determinación de los otros anticuerpos (anti-GAD, anti-IA2, anti-IIA) se realizó por técnicas de enzimoinmunoensayo. El análisis de resultados fue realizado empleando el programa Excel de Microsoft Office® y SPSS®.

Resultados: Se estudiaron un total de 285 datos con los siguientes resultados.

ICA negativos (N=211)			**ICA positivos (N=74)**	
Sin determinación de otros anticuerpos (%)	Con determinación de otros anticuerpos (%)		Sin determinación de otros anticuerpos (%)	Con determinación de otros anticuerpos (%)
35,55	64,45		31,08	68,92
	Positivos (%)	Negativos (%)	Positivos (%)	Negativos (%)
	12,5	87,5	82,35	17,65

En los resultados que presentan determinación de otros anticuerpos encontramos los siguientes datos.

	ICA negativos (N=136)	ICA positivos (N=51)
Nº de anticuerpos positivos (%)		
Cero	87,50	17,65
Uno	11,03	29,41
Dos	1,47	43,14
Tres	0,00	9,80
Tipo de Ac (%)		
Anti-GAD	88,24	92,86
Anti-IA2	23,53	69,05
Anti-IAA	0,00	14,29

La prueba de Chi-cuadrado de Pearson evidencia que existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados (p<0,05).

Conclusiones: Según el último consenso entre ADA y EASD, se recomienda realizar la determinación de los anticuerpos contra estructuras pancreáticas en pacientes con sospecha de DM tipo 1, especialmente en adultos. En estos pacientes, es suficiente con la determinación de un tipo de anticuerpo positivo para establecer el diagnóstico (2). Sin embargo, actualmente existe controversia sobre el empleo de técnicas de inmunofluorescencia para su determinación (3).

Con los resultados obtenidos, vemos que el anticuerpo que se identifica en un mayor número de pacientes son los anti-GAD seguidos de los anti-IA2. Empleando la determinación mediante inmunofluorescencia, se detectan 170 pacientes (90,91% de pacientes). Mientras que, la determinación de los anticuerpos por enzimoinmunoensayo permite detectar 178 pacientes (95,20%). Aparentemente el enzimoinmunoensayo aporta mayor sensibilidad que la inmunofluorescencia, aunque la diferencia entre ambas técnicas es muy pequeña y habría que ampliar el estudio para realizar una mejor evaluación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se consigue abarcar al mayor número posible de pacientes con el empleo combinado de ambas técnicas, especialmente en laboratorios con experiencia en inmunofluorescencia.

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.
- Holt RIG et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2021 Nov;44(11):2589-2625.
- Winter WE et al. Practical Clinical Applications of Islet Autoantibody Testing in Type 1 Diabetes. J Appl Lab Med. 2022 Jan 5;7(1):197-205.

021
EFICACIA DE LA DOSIS INICIAL Y DE RECUERDO DE LA VACUNA FRENTE AL COVID19 EN PACIENTES REUMÁTICOS BAJO TRATAMIENTO BIOLÓGICO

A.M. Velasco Romero, S.Á. Sánchez Fernández, A. Rubio Peral, M. García Alcalá Hernández, M.M. Jarabo Bueno, O. Herraez Carrera, J. García Redondo, J. Fernández Cenjor.

Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan.

Introducción: La inmunidad respecto a la producción de Anticuerpos (Ac) neutralizantes SARS CoV2 puede reducirse tras la vacuna frente a la COVID19, sobre todo en personas de edad avanzada o que tienen enfermedades subyacentes, como las enfermedades reumáticas con terapias biológicas (BT).

Objetivos: Evaluar la eficacia de la vacuna frente a la COVID19 en pacientes reumáticos con BT y determinar si la dosis de recuerdo adicional es eficaz en los pacientes que no desarrollan o tienen niveles bajos de Ac.

Métodos: Tras la primera vacunación frente a COVID19, se determinó los niveles de Ac neutralizantes SARS CoV2 a los pacientes con enfermedad reumática y bajo BT. Se registraron las características de sus tratamientos y tipo de vacuna administrada. Tras la vacuna de recuerdo, se volvió a determinar los niveles de Ac, mediante electoquimioluminiscencia (ECLIA) y se consideraron niveles altos > 250 U/mL, bajos < 250 U/mL y ausencia <0.8 U/mL.

Resultados: Se incluyeron 70 pacientes con enfermedades reumáticas que recibían BT, con una edad media de 56.8 ± 10.9 años, de los cuales 43 (61.4%) eran mujeres y 27 (38.6%) hombres.

Del total de pacientes, 19 (27.1%) habían recibido más de una BT, con una media de 1.6 ± 0.8 BT previas [11 (57.9%) una BT, 5 (26.3%) dos BT y 3 (15.8%) tres BT previas].

El 25.7% (18 pacientes) tuvieron enfermedad COVID19 previamente, confirmado mediante PCR nasofaringea o serología IgG positiva. El 100% de los pacientes recibieron la vacuna inicial COVID19.

Tras 5 meses de la vacuna inicial, 46 (65.7%) pacientes tenían niveles > 250 U/mL y 24 (34.3%) < 250 U/mL, de los cuales 4 (5.7%) <0.8 U/mL. Ni la enfermedad reumática, tipo de BT o de vacuna administrada, ni la enfermedad COVID19 previa, se relacionaron con una mayor probabilidad de tener niveles < 250 U/mL de Ac.

Del total de pacientes, posteriormente 65 (92.8%) recibieron la vacuna COVID19 de recuerdo, así como 23 (95.8%) de los 24 pacientes con niveles bajos de Ac SARS-CoV2. En estos pacientes, tras una nueva determinación, 19 (82.6%) consiguieron niveles de Ac >250 U/mL y 4 (17.4%) <250 U/mL (solo 1 con niveles < 0.8 U/mL).

De los 4 pacientes que no respondieron a la vacuna de recuerdo, 3 con rituximab y 1 con etanercept.

Conclusiones: En pacientes reumáticos con BT, la vacuna frente a COVID19 produce una inmunidad por Ac neutralizantes SARS CoV2 en la gran mayoría de los casos, con un 94.3% de respuesta inicial, independientemente de la enfermedad, BT y tipo de vacuna administrada. En los pacientes con niveles de Ac bajos, la vacuna de recuerdo produce un aumento a niveles altos en el 82.6%, relacionándose el tratamiento con rituximab con la ausencia de Ac.

022
EL PAPEL DE LOS ANTICUERPOS RNP POLIMERASA-III EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA DIFUSA

S. Fernández-Landázuri, F. Gil Catalinas, M. G. Contreras, L. T Alonso, A.I. D. Peña, C. Velasco Olmos, L. Fernández De Pablo, M.V. Muruzabal Sitges.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción: La esclerosis sistémica(ES) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica caracterizada por fibrosis de la piel, microvasculatura y órganos (pulmón, tracto gastrointestinal, riñón, corazón), junto con anticuerpos(Ac) específicos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy heterogéneas, afectando principalmente a mujeres(5:1) entre los 30-50 años.

Exposición del caso: Hombre de 53 años, con función renal previa normal y sin hipertensión arterial(HTA), que acude a urgencia por ortopnea y disnea de moderados esfuerzos. Ingresa con datos de HTA maligna(220/122 mmHg),retinopatía, HTA grado-IV, deterioro severo de función renal (Creatinina ingreso:4mg/dL;hospitalización-6ºdía:8mg/dL), datos analíticos de anemia hemolítica microangiopática (MAHA) con Coombs negativo y esquistocitos en sangre periférica.

Se amplían pruebas para valoración de microangiopatías trombóticas(MAT):actividad de ADAMTS13 normal, E.Coli/Shigella enteroxigénica en heces negativa, complemento C3 y C4 normal. Se detecta la presencia de Ac-anti-FactorH [pendiente estudio genético de alteraciones genéticas relacionadas con SHUa (alteraciones vía complemento)].

El paciente refiere rigidez matutina de manos, con cuadro de 2 años de evolución de endurecimiento progresivo de las manos y brazos junto a fenómeno de Raynaud, discreto dolor articular, sin datos evidentes de artritis. El estudio de autoinmunidad reveló:

- ANAscreeing (ELISA): 1,02 [0,00-1,00]. Esta técnica detecta dsDNA, histona, SSA/Ro, SSB/La, Sm, RNP, Scl-70, Jo-1, Ag centroméricos y otros ANA detectados por inmunofluorescencia.
- Ac.Antinucleares(Inmunofluorescencia Indirecta,IFI): Positivo título 1/160 .
- Ac.Anti-dsDNA(EliA): 1,1 UI/mL[0-15].
- ENA Screening:0,1[0,0-1,0]. Incluye Ro, La, Sm, RNP, Scl-70, Jo1 y centrómero.

A pesar de estos resultados, por el cuadro de microangiopatía y afectación renal se solicita **inmunoblot de esclerodermia**, siendo positivo a **Ac.anti-RNA Polimerasa-III**. Se realiza interconsulta a reumatología. La capilaroscopia es sugestiva de **Esclerosis sistémica difusa (ESD) RNApolimerasa-III.**

Juicio clínico: Enfermedad renal crónica avanzada probablemente en contexto de ES con una probable crisis esclerodérmica asociada y con la presencia de Ac-anti-FactorH, pendiente estudio genético.

Discusión: La ES tiene diferentes formas clínicas de presentación, siendo la ES cutánea difusa (ESD), como la del paciene, la de progresión rápida y mal pronóstico provocando complicaciones a nivel gastrointestinal, crisis renal y/o enfermedad pulmonar intersticial. Por lo que es fundamental un diagnostico precoz.

La afectación pulmonar afecta al 70% de ES destacando la disnea. La afectación renal afecta en torno al 18% de ESD con crisis hipertensivas que evolucionan rápidamente a lesión renal aguda (elevación creatinina, proteinuria, hematuria, MAT).

Los anticuerpos en ES están presentes en el 95%, no coincidiendo generalmente más de dos especificidades. Los niveles no suelen variar a lo largo de la vida ni con el tratamiento, y permiten estimar un pronóstico. Los Ac.anti-RNA-Polimerasa-III, son altamente específicos de ES, correlacionándose con peor pronóstico y afectación cutánea difusa y crisis renal, mientras que la fibrosis pulmonar es infrecuente. Presentan un patrón IFI en células Hep-2(AC-5): moteado grueso, siendo necesario la confirmación por inmunoblot.

La valoración de Ac.anti-FactorH del complemento se realiza en pacientes con síndrome hemolítico urémico ya que el 10% de estos pacientes presentan un componente genético asociado.

Este caso revela la importancia del trabajo multidisciplinar entre el laboratorio y los clínicos, realizando las pruebas complementarias en función de la clínica y los resultados obtenidos de forma escalonada.

Bibliografía:

- van den Hoogen F et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013 Nov;72(11):1747-55.

023
EL PAPEL DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE MIOPATÍAS

S. Martínez Martín, I.M. Portell Rigo, L. Martínez Carreras, M.B. Sanz Pinazo, M.P. Benayas Bellido, C. Avivar Oyonarte.

Hospital de Poniente, El Ejido.

Introducción: Las miopatías inflamatorias se clasifican en polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión. El diagnóstico diferencial se basa en la clínica y en las pruebas de laboratorio, siendo fundamental para la elección del tratamiento.

Exposición del caso: Varón de 64 años que acude a consulta de Medicina Interna derivado de Atención Primaria por polimialgias, torpeza al andar y tropiezos frecuentes, con una analítica en la que destaca una creatina quinasa (CK) de 5500 U/L (0-171). Como antecedentes personales presenta infarto agudo de miocardio, dislipemia y diabetes. Se encuentra en tratamiento con atorvastatina 80 mg, metformina, losartán, atenolol, amlodipino, pantoprazol, ácido acetilsalicílico y nitroglicerina/cafeína.

Se solicita al laboratorio nueva determinación analítica de CK: 3515 U/L.

Dada la clínica del paciente y los resultados obtenidos, se sospecha de miopatía por estatinas o amiotrofia diabética, y se procede a sustituir la atorvastatina 80 mg por simvastatina 10 mg y ezetimibe.

Se realizan sucesivos controles posteriores en los que persiste la elevación de CK a pesar de haber reducido la dosis de estatinas, por lo que se decide suspender el tratamiento y se plantea en comisión de cardiología tratamiento alternativo

para control LDL con IPCSK9.

En la revisión, 3 meses después, la debilidad muscular proximal no ha empeorado pero presenta manchas en las piernas y prurito en la piel. Se decide realizar resonancia magnética (RMN) de muslos, electromiograma, neuromiograma y analítica con anticuerpos de miositis e isoenzimas de CK. No se detectan autoanticuerpos y la RMN de muslos confirma los datos de miositis junto con una CK de 3113 U/L con un 97% de CK-MM (3% CK-MB). Por lo que se solicita biopsia muscular y determinación de anticuerpos anti 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMGCR) en suero.

Los resultados finales son los siguientes: anticuerpos anti HMGCR positivos (2,4) y en la biopsia cambios compatibles con miopatía necrotizante inmunomediada con fenómenos de atrofia, necrosis y regeneración muscular sin claro patrón perifascicular, probablemente desencadenada por la toma de estatinas.

Se diagnostica de miositis necrotizante inmunomediada con anticuerpos anti HMGCR positivos y se prohibe el consumo de estatinas comenzando tratamiento con IPCSK9 para el control de lípidos.

Discusión: En la síntesis del colesterol intevienen varias enzimas, entre ellas la HMGCR, enzima limitante, que cataliza la formación del ácido mevalónico.

Las estatinas, que inhiben a la HMGCR, son fármacos de primera línea para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Uno de los efectos secundarios del tratamiento es la aparición de mialgias en 5-10% de los pacientes o miopatía con elevación de CK en uno de cada 1000 pacientes. Valores por encima de 10 veces el límite superior de normalidad obligan a suspender el tratamiento.

En la miopatía autoinmune por estatinas los pacientes suelen presentar debilidad proximal simétrica, en ocasiones con dolor articular y rash, junto con elevación de los niveles de CK que superan el valor de 2000 U/L en más del 90% de los casos y cursa con presencia de anticuerpos anti HMGCR. En tratamiento se basa en la administración de corticoides, o inmunosupresores en casos más graves.

Bibliografía:

- Mammen, A.L. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. N Engl J Med 2016; 374:664-669.
- Selva O'Callaghan, A., Trallero Araguás, E. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. Reumatol Clin. 2008;4(5):197-206.
- Ficha técnica Atorvastatina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

024
ENCEFALITIS ANTI-NMDAR, A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Mouzo Murujosa, M.D.F. Fouce Fernández, N.E. Larocca González, P. Villamarín López, S. García Mayo, C. Barbuzano Safont, S. Torio Gómez, R. Rojo Amigo.

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña.

Introducción: La encefalitis anti-NMDAR es una enfermedad neurológica de etiología autoinmune asociada a anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato de superficie de neuronas.

Se caracteriza por un cuadro de inicio brusco que puede cursar con gran variedad de síntomas como alteraciones psiquiátricas, crisis epilépticas o alteraciones motrices. Afecta predominantemente a mujeres jóvenes; y se encuentra fuertemente asociado a patología tumoral, sobre todo en la edad adulta.

Un diagnóstico y tratamiento precoz condiciona significativamente el pronóstico de esta patología, presentando una evolución favorable en el 80% de los casos.

El laboratorio constituye un pilar fundamental en el diagnóstico de la encefalitis anti-NMDAR a través de técnicas muy sensibles y específicas basadas en el análisis del LCR de estos pacientes y detección de anticuerpos.

Exposición del caso: Niño de 13 años, previamente normal, sin antecedentes familiares ni personales de interés, que ingresa por inicio brusco de un cuadro de características maniformes con síntomas psicóticos, sin otra sintomatología asociada.

Se realiza analítica, TAC cerebral y determinación de tóxicos en orina, sin hallazgos patológicos; así como un análisis del LCR, objetivándose pleocitosis linfocitaria con glucorraquia, proteínorraquia y ADA dentro del rango de la normalidad. Adicionalmente, se efectúa EEG, sin objetivar alteraciones.

Ante la sospecha de meningitis linfocitaria, se inicia tratamiento empírico con Aciclovir, que se suspende al descartar la infección por VHS mediante PCR en LCR.

Dado el amplio espectro de diagnósticos diferenciales de encefalitis (etiología autoinmune, encefalomielitis aguda diseminada, alteración vascular, síndrome neuroléptico maligno), se lleva a cabo una batería de pruebas diagnósticas: serología de virus neurotropos, proteinograma, estudio tiroideo; cuantificación de inmunoglobulinas, complemento, ANA, ANCA, cobre, aminoácidos y vitaminas en suero; y determinación de porfirinas y ácidos orgánicos en orina; resultando todas negativas.

Finalmente, tras 11 días de ingreso, se efectúa el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR a partir de la identificación de anticuerpos anti-NMDAR (positivo 1/32) en LCR mediante IFI sobre células transfectadas y el hallazgo de un patrón de síntesis intratecal de IgG (oligoclonal en LCR y policlonal en suero) medido cualitativamente mediante isoelectroenfoque en el equipo HYDRASYS de Sebia y cuantitativamente a través los índices de Tibbling y Link (1.063, VN: 0.3-0.7) y Tourtellote (5.701 mg/dÍa, VN:-9.9-3.3).

Se inicia tratamiento con plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas y se logra revertir los síntomas sin secuelas.

Discusión: Las encefalitis autoinmunes son entidades heterogéneas con un diagnóstico diferencial complejo. En el caso de la encefalitis NMDAR, los criterios de Graus establecen la probabilidad diagnóstica en función de la presencia o ausencia de clínica compatible, pruebas de imagen sugestivas (RNM, EEG), presencia de autoanticuerpos y exclusión de otras etiologías.

Un diagnóstico de certeza exige la presencia de al menos un síntoma clínico sugestivo y positividad para anticuerpos IgG anti-R Glu N1 de NMDA 1.

El laboratorio representa un papel fundamental en el diagnóstico de esta patología aportando técnicas sensibles y específicas que, solicitadas precozmente, podrían contribuir a establecer un diagnóstico temprano de la encefalitis

NMDAR, permitiendo instaurar un tratamiento precoz y previniendo así la aparición de posibles secuelas.

Bibliografía:

- Graus F, A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 15 (4) 2016: 391-404.
- Guanyabens-Buscà N, Encefalitis anti-receptor de NMDA. Diagnóstico y tratamiento precoz en pacientes con sintomatología psicótica aguda-subaguda. Rev Neurol 68 (01) 2019: 18-22.

025
ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTI-TR CON AFECTACIÓN CEREBELOSA DE PROBABLE ORIGEN PARANEOPLÁSICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

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

Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

Introducción: Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son un conjunto heterogéneo de disfunciones a nivel del sistema nervioso (SN) de etiopatogenia desconocida, relacionados con la presencia de una neoplasia maligna. No son resultado de la acción directa del tumor, metástasis, infecciones o toxicidad ocasionada por el tratamiento.

Los SNPs son muy poco frecuentes, afectando a diversas partes del SN. Puede preceder al tumor en meses, incluso años. Son manifestaciones indirectas del tumor que actúan mediante mecanismos inmunológicos. Las células tumorales expresan diferentes antígenos restringidos a las neuronas, originando la formación de anticuerpos onconeuronales (AON) y su posterior reacción inmunológica frente a antígenos homólogos.

Exposición del caso: Varón de 45 años que acude al Servicio de Urgencias por cefalea fronto-occipital, diplopía binocular y ataxia tras caída mientras esquiaba. Niega clínica bulbar, motora ni sensitiva. No presentaba alteración del lenguaje. Como antecedentes clínicos de interés destaca un Linfoma de Hodking (LH) grado III en 2007, en remisión completa tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Durante su estancia presentó varios picos febriles, que junto a la clínica con focalidad neurológica, recomendaron el estudio del LCR. El aspecto del LCR fue claro, y se destacaba pleocitosis a expensas de monocitos (99%) e hiperproteinorraquia. PCRs víricas y tinción de Gram negativos. Se realizó un TAC cerebral sin hallazgos significativos.

Se decide ingreso en Servicio de Neurología, donde se realizan pruebas adicionales al estudio, entre ellas una RMN cerebral y de columna que puso de manifiesto una prominencia del cerebelo sugestiva de cerebelitis.

Ante la sospecha de degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP), apoyada por los antecedentes hematológicos, se realizó la determinación de AON en suero y LCR. Se realizó un estudio por InmunoBlot ("EUROLINE Síndromes neurológicos paraneoplásicos 12 Ag (IgG)") de Euroimmun® que resultó positivo para anticuerpos anti-Tr tanto en LCR como suero. Este resultado se comprobó posteriormente mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en tejido de cerebelo de primate ("Neurology Mosaics EUROPattern" de Euroimmun®) observándose fluorescencia citoplasmática en las células de Purkinje.

Discusión: El paciente presentaba un cuadro de cerebelitis, que junto a los antecedentes de LH y negatividad en pruebas microbiológicas, hizo sospechar de una recidiva del linfoma y/o posible SPN debido a una neoplasia oculta. Para filiar la causa fue necesaria la determinación de los AON, cuyo resultado positivo indica que el proceso tenía origen paraneoplásico, permitiendo así el diagnóstico etiológico de nuestro paciente.

Los anticuerpos anti-TR se asocian a varones con DCP en pacientes con antecedentes de LH, como en nuestro caso. Estos anticuerpos reaccionan frente un antígeno intracelular localizado en el citoplasma de las células de Purkinje, dendritas y axones ocasionando daño a nivel del cerebelo. Este hallazgo de AON puede facilitar un diagnóstico precoz, ya que incluso pueden preceder a una neoplasia oculta.

Bibliografía:

- Carrasco, Á. Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales. *Inmunologia (Barcelona, Spain: 1987)*, Vol. *33, Num* 4, 2014, 128–136.
- Bernal, F. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology*, Vol. *60, Num.* 2, 2003, 230–234.
- Graus, F. Paraneoplastic neurological syndromes. *Current opinion in neurology*, Vol. *25, Num 6, 2012,* 795–801.

026
ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

M.J. Fernández Ibáñez, E. Martín Gómez, M. Álvarez Montuno, C.J. García-Uceda Serrano, A.J. Pomar Pérez, M.A. Caro Miró, G. Boyero García, F. Jiménez-Mena Villar.

Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz.

Introducción: La enfermedad de Still en el adulto es una patología inflamatoria crónica de origen desconocido con una incidencia en la población de 0.16 casos por cada 100.000 habitantes.

Las principales manifestaciones de esta enfermedad se dan en forma de altos picos de fiebre, artralgias, erupciones cutáneas y leucocitosis con neutrofilia marcada. La principal característica de esta patología es la presencia de niveles elevados de ferritina sérica, que sirven como apoyo diagnóstico y para monitorizar la respuesta al tratamiento.

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza por exclusión tras descartar infecciones, neoplasias y enfermedades reumáticas que pudieran causar una clínica similar.

Exposición del caso: Varón de 40 años que acude de forma recurrente a Urgencias acusando diferentes síntomas en cada visita: dolor de garganta, dolor en las articulaciones, síndrome febril, artromialgias y erupciones cutáneas.

Una vez ingresado se realiza un estudio más exhaustivo que revela ausencia de anticuerpos antinucleares (ANA), leucocitosis (24.000 leucocitos/µL) con marcada neutrofilia (94% neutrófilos), elevación de la PCR (486,8 mg/L), ferritina sérica muy elevada (33.789 ng/mL) con niveles normales de procalcitonina. En la tomografía computarizada se observan adenopatías axilares y mediastínicas.

Una vez descartada la etiología infecciosa y teniendo en

cuenta la hiperferritinemia, se valora que el paciente cumple criterios para Enfermedad de Still del adulto.

Desde el laboratorio se amplia la prueba del Factor reumatoide (FR) para descartar, por un lado, una posible enfermedad de tipo reumático y, por otro lado, descartar la posible interferencia de este factor en la cuantificación de los niveles de ferritina. Se obtuvieron valores normales para el FR.

Tras un mes ingresado, los niveles de ferritina van disminuyendo paulatinamente (valor máximo: 258.340 ng/mL y valor actual: 23.791 ng/mL), lo cual indica una buena respuesta al tratamiento por parte del paciente.

Discusión: La enfermedad de Still del adulto es de difícil diagnóstico. Para éste, se ha establecido que los criterios de Yamaguchi (tabla 1) tienen la mayor sensibilidad (96,3%) y especificidad (98,2%) diagnóstica, una vez excluidas otras posibles causas de la enfermedad (infección, neoplasia y enfermedades reumáticas). Los pacientes deben cumplir al menos 5 criterios y 2 de ellos han de ser principales. El paciente cumple los 4 criterios principales y varios criterios secundarios, por lo que se ajusta al diagnóstico de la enfermedad según Yamaguchi.

En este caso se pone de manifiesto como las pruebas analíticas pueden ser de gran apoyo para diagnosticar una enfermedad rara como es la enfermedad de Still del adulto y del beneficio que puede suponer para el paciente la colaboración bidireccional entre los servicios médicos especializados y el laboratorio clínico.

Criterios mayores	Criterios menores	Criterios exclusión
Síndrome febril	Dolor de garganta	Infección
Artralgias	Hepato/ esplenomegalia	Enfermedades reumáticas
Erupciones cutáneas	Linfoadenopatías	Neoplasias
Leucocitosis con neutrofilia >80%	FR y ANA negativos	

Tabla1. Criterios de Yamaguchi para el diagnóstico de Enfermedad de Still del adulto.

Bibliografía:

- Efthimiou, P., Kontzias, A., Hur, P., Rodha, K., Ramakrishna, G. S., & Nakasato, P. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2021; 51 (4): 858-874.
- Bilgin, E., Erden, et al. Which one is more valuable for diagnosis of adult onset still's disease? Solely neutrophilia or leukocytosis with neutrophilia? Ann Rheum Dis. 2018; 77:1150.

027
ERITEMA PERNIO VERSUS PERNIOSIS LÚPICA

A. Redruello Alonso, J.M. Acedo Sanz, L. De La Casa Domingo, M. Boufounas, N. Aguado Márquez, E. Jaime Lara, R. Barquero Jiménez, M.L. Casas Losada.

Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.

Introducción: El eritema pernio (perniosis o sabañones) son lesiones cutáneas maculopapulares, eritemato-violáceas, pruriginosas y a veces dolorosas de predominio acral. Son producidas por una respuesta inflamatoria anormal con vasoconstricción prolongada tras la exposición al frío sin congelación.

La perniosis lúpica descrita por primera vez por Jonathan Hutchinson en 1888 (llamada lupus de Hutchinson o lupus Chilblain), es una entidad rara, que se presenta como manifestación cutánea del lupus eritematoso. Clínicamente similar al eritema pernio pero presenta a nivel histológico rasgos compatibles con las lesiones discoides del lupus. Estos pacientes presentan pruebas serológicas de autoinmunidad positivas, las más frecuentes anti-Ro/SSA y anticuerpos antifosfolípidos.

Exposición del caso: Mujer de 18 años, fumadora, con antecedentes de migrañas. Remitida a consultas de Reumatología por presentar desde hace 1 mes lesiones cutáneas eritemato-violáceas en los dedos de los pies, con ANAs positivos 1/640 con anti-Ro/SSA y anti DNA positivos. No artritis, no síndrome seco, no fenómeno de Raynaud, no fotosensibilidad, no presenta úlceras orales ni genitales, ni disnea ni disfagia.

Se realiza el test de Schirmer y capilaroscopia que es normal. Se recomienda dejar de fumar, protección contra el frío, aplicación de corticoides tópicos y se solicita nueva analítica con los siguientes resultados:

Hemograma y bioquímica básica normal. PCR, FR, anti CCP, Inmunoglobulinas y complemento C3 y C4 normales. ANAs: Positivo. Patrón: Moteado fino Titulación 1/640. Anti Ro-SSA: >240.00 U.A (Positivo). Ac Anti Ro-SSB, Ac Anti RNP, Ac Anti-Sm, Ac Anti Jo y Ac Anti Scl negativos.

Ac DNA nativo: 16.0 IU/ml (Positivo>15). DNA-Crithidia: negativo.

Ac Anti ANCA: negativo. Crioglobulinas negativas.

Anticoagulante lúpico negativo, Ac anticardiolipina IgG negativo, Ac anticardiolipina IgM positivo, Ac anti-ß2 glicoproteína 1 IgG negativo. Ac anti-ß2 glicoproteína 1 IgM positivo.

Desde Reumatología solicitan repetir los anticuerpos antifosfolípidos pasadas 12 semanas, presentando nuevamente Ac anticardiolipina IgM y Ac anti-ß2 glicoproteína 1 IgM positivos, con anticoagulante lúpico, Ac anticardiolipina IgG, AC anti-ß2 glicoproteína 1 IgG negativos.

Conclusión: La perniosis lúpica como en este caso clínico, hay que considerarla como primera posibilidad diagnóstica ante la presencia de autoanticuerpos circulantes en pacientes con perniosis. El diagnóstico también podría apoyarse en hallazgos histopatológicos aunque no sean patognomónicos (edema papilar en la dermis, degeneración vacuolar de la membrana basal, infiltrado mononuclear perivascular y depósitos perivasculares de C3 y fibrinógeno).

Dentro del diagnóstico diferencial habría que considerar además del eritema pernio, las crioglobulinas, aglutininas frías, hemolisinas frías, fenómeno de Raynaud, eritromegalia, interferonopatía I y la enfermedad microgeódica. No hay que confundir con el lupus pernio, que es una manifestación cutánea en la sarcoidosis y en los que no se desencadena por el frío.

La perniosis lúpica se puede presentar de forma esporádica pero también como enfermedad hereditaria autosómica dominante por mutación en gen TREX1.

Aproximadamente un 20% de pacientes con perniosis lúpica evolucionarán a lupus eritematoso sistémico.

Se puede aplicar tratamiento profiláctico con protección ante el frío y abandono del tabaquismo. En cuanto al

tratamiento médico: corticoides tópicos o sistémicos y antagonistas de los canales del calcio. En casos refractarios, considerar micofenolato mofetilo o fármacos biológicos.

Bibliografía:

- Connelly K. Systemic lupus erythematosus: a clinical update. *Internal Medicine Journal*. 2021; *51*(8), pp 1219-1228.
- Ribero S. The cutaneous spectrum of lupus erythematosus. Clin Rev Allergy Immunol. 2017; 53: pp 291–305.
- Günther C. Familial chilblain lupus due to a novel mutation in the exonuclease III domain of 3 ′ repair exonuclease 1 (TREX 1). JAMA Dermatol. 2015; 151: pp 426–31.

028
ESTUDIO DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA IGG FRENTE A LA ESPÍCULA EN PERSONAS CON 3 DOSIS DE LA VACUNA ARNM DEL VIRUS SARS-COV-2

L. Albert Botella[1], E. Bonet Estruch[2], I. De Miguel Elizaga[3], V. Castillo Guardiola[4], R. Garcia Reverte[1], M.E. Guirao Martinez[1], P. Gómez Martínez[1], J. Pérez Salmerón[1].

[1]Hospital Ibermutuamur, Espinardo; [2]Hospital Infanta Elena, Huelva; [3]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; [4]Hospital General Los Arcos, San Javier.

Introducción: Las vacunas de ARN mensajero (ARNm) del virus SARS-CoV-2 inducen una respuesta inmune frente a la proteína de la espícula (S), siendo la base de protección para prevenir la enfermedad Covid-19.

Estudios publicados indican que las personas con una infección previa podrían haber adquirido inmunidad natural, indicando que la administración de una única dosis sería suficiente. Ello ha contribuido a que la estrategia de vacunación en España se actualice a medida que avanza el conocimiento sobre la Covid-19 y la respuesta inmune del organismo.

Objetivos: Evaluar la inmunidad generada de IgG frente a S [IgG(S)] en personas vacunadas con 3 dosis con y sin infección previa por SARS-CoV-2.

Material y método: Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos (≥18 años) infectados del virus SARS-CoV-2 previamente a la administración de las vacunas y no infectados.

Todos los participantes recibieron 3 dosis de la vacuna ARNm, las 2 primeras de Pfizer– BioNTech y una media dosis de refuerzo de Moderna a los 10 meses.

Los niveles de anticuerpos se midieron a los 15 días después de cada dosis. Se analizaron las concentraciones de IgG(S) (Positivo ≥ 50 AU/mL) mediante un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas en un autoanalizador Architect i-1000 (Abbott Diagnostics®).

La comparación de las medias de ambos grupos se analizó mediante la prueba t de *Student* con el programa estadístico SPSS v24, considerando significativo p<0,05.

Resultados: Se reclutaron 65 pacientes (edad media [DE]: 47,95 años [9,83]), 37 mujeres [56.5%]), de ellos 12 (18.5%) padecieron la enfermedad Covid-19 y 53 (81.5%) no se infectaron previamente.

Los resultados obtenidos se representan en la siguiente

Tabla:

	IgG(S) 1ª Dosis	IgG(S) 2ª Dosis	IgG(S) 3ª Dosis
NO COVID (n=53)	857,30 (723,82)	19.531,30 (11329,56)	52.225,80 (23352,67)
COVID (n=12)	35.577,24 (18948,04)	35.560,21 (14994,02)	38.767,11(18301,71)
p	<0,01	0,03	0,11
IC 95%	[-39779-(-29669)]	[-25496-(-6560)]	[-2942-29860]

Tabla 1: Comparación de medias prueba t de *Student*.

Los que padecieron la enfermedad Covid-19 previamente no presentan un efecto *booster* entre la 1ª y 2ª dosis. Sin embargo, la dosis de recuerdo que se administró 10 meses después, consigue recuperar los niveles serológicos logrados con la pauta completa, demostrando la adecuada persistencia de la memoria inmunológica.

En el grupo de los no contagiados sí se observa el efecto *booster*. Entre la 1ª y 2ª dosis hay un incremento en las concentraciones del 22.78% y entre la 2ª y 3ª es del 2,67%, demostrando la eficacia tanto de la segunda dosis, como de la dosis de refuerzo.

Conclusión: En aquellas personas que padecieron la enfermedad la administración de una única dosis de la vacuna ARNm sería suficiente, incluso la concentración con 1 dosis es superior a la obtenida en el otro grupo con las 2 dosis.

El aumento del nivel de IgG(S) con la dosis de refuerzo, administrada 10 meses después, es claramente superior a la concentración de anticuerpos producida con la pauta de vacunación completa, demostrando que la memoria inmunológica generada se mantiene al menos durante los 10 meses, lo cual respaldaría estrategias de vacunación estacional anual.

Bibliografía:

- Krammer F *et al*. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. N Engl J Med. 2021;384(14):1372-1374.
- *Manisty C et al*. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. Lancet. 2021;397(10279):1057-1058.
- Bryan A *et al*. Performance Characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and Seroprevalence in Boise, Idaho. J Clin Microbiol. 2020;58(8):e00941-20.

029
ESTUDIO DE LOS ANTICUERPOS ANTI MÚSCULO LISO Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES HEPÁTICAS

M.R. Amiar[1], I.M. Cámara Bravo[1], P. Sánchez González[1], S. Taleb[2].

[1]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; [2]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: Los anticuerpos anti músculo liso (AML) presentan diferentes antígenos situados en los filamentos de músculo liso y estriado, y se determinan principalmente para poder diagnosticar hepatitis autoinmune y poder distinguir así entre distintas causas de enfermedad hepática. Junto

con los AML también se suelen determinar los anticuerpos anti actina que está presente en el músculo liso y en otros tejidos, especialmente el hígado.

La positividad de ambos anticuerpos a títulos elevados está relacionada con la presencia de una hepatitis autoinmune. Pero hay algunos casos en los que estos anticuerpos se detectan sin la presencia de una hepatopatía autoinmune.

Objetivos: Determinar si la presencia de anticuerpos anti músculo liso con o sin anticuerpos anti actina en pacientes de nuestro hospital está relacionada con la presencia de hepatitis autoinmune.

Material y métodos: Se determinaron los AML de 611 pacientes con un ligero incremento de las transaminasas de nuestro hospital y los anticuerpos anti actina a los que fueron positivos. Los AML se detectan mediante inmunofluorescencia indirecta en portaobjetos con triple tejido (células renales, de músculo liso, hepáticas y parietales de estómago) de ratón.

Se obtiene el suero de cada paciente mediante punción venosa y se incuban con los portaobjetos mencionados y otros reactivos necesarios para la preparación de las muestras.

Los anticuerpos anti actina se determinaron en portaobjetos con sobreexpresión de esta proteína.

Durante el análisis de los portaobjetos mediante microscopio de fluorescencia se fueron titulando los anticuerpos presentes en las muestras de los pacientes que presentaban uno o ambos anticuerpos.

Resultados y discusión: De los 611 pacientes analizados, el 8.34% presentaban AML positivos de los cuáles el 58.9% presentaban títulos mayores a 1/160 y el resto, un 41.1% presentaban un título mayor de 1/80.

En cuanto a los anticuerpos anti actina, que solo se realizaron a los pacientes que fueron positivos frente a los AML, el 48% fueron positivos.

Pero no todos los pacientes con presencia de estos anticuerpos desarrollaban una hepatopatía autoinmune, ya que, en el momento de este estudio sólo el 21.56% de los positivos fueron diagnosticados de una enfermedad autoinmune hepática.

De estos resultados se deduce que los títulos elevados de AML y con presencia de anticuerpos anti actina están relacionados con la presencia de una hepatitis autoinmune en la mayoría de los casos, pero hay que tener en cuenta que títulos más bajos de estos anticuerpos pueden producirse en otras enfermedades no hepáticas que implican destrucción celular y liberación de su contenido interno. En estos casos, pueden hallarse títulos bajos transitorios en enfermedades de causa no autoinmune (infecciones, hipertensión pulmonar primaria, alopecia). La elevación de AML desaparece en la mayoría de estos casos no inmunes después de 4-6 meses.

Conclusiones: La positividad de AML hay que estudiarla con cuidado y descartar otras posibles patologías no inmunes para poder confirmar la presencia de una patología autoinmune hepática además de otras pruebas complementarias diagnósticas que sirven para confirmar la presencia de una hepatopatía autoinmune.

Bibliografía:

- Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, Schramm C. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance. Front Immunol. 2018 Mar 27;9:609. doi: 10.3389/fimmu.2018.00609. PMID: 29636752; PMCID: PMC5880919.
- Sokollik C, McLin VA, Vergani D, Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G. Juvenile autoimmune hepatitis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2018 Dec;95:69-76. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.007. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30344030.
- Elalfy H, El-Maksoud MA, Abed S, El Aziz MA, Elsamanoudy AZ, Abo El-Khair SM, Mohamed MA, Elkashef W, Zalata K, Farag R, Arafa M. Clinicopathological impact of anti-smooth muscle antibodies in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Br J Biomed Sci. 2019 Apr;76(2):101-103. doi: 10.1080/09674845.2019.1575532. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30700210.

030
ESTUDIO DEL ESTADO INMUNITARIO TRAS LA VACUNACIÓN ANTI SARS-COV-2 Y ANÁLISIS DE LOS PACIENTES DISCREPANTES EN RESIDENCIAS DE ANCIANOS DE NUESTRA ÁREA

R. Losa Rodríguez[1], M.C. Baamonde Calzada[1], M. Capilla Diez[2], M. Baladrón Segura[2], G. Rodríguez Pérez[3], L. Mayán Santos[4], S. Herrero Castellano[4].

[1]Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega; [2]Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid; [3]Hospital Comarcal los Santos Reyes, Aranda de Duero; [4]Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

Introducción: La vacunación del SARS-CoV-2 está ampliamente recomendada, siendo segura y eficaz reduciendo la gravedad de los síntomas, hospitalizaciones y mortalidad.

Está documentada la disminución de niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 generados por las vacunas con el paso de los meses, especialmente en sujetos de edad avanzada, haciendo necesarias sucesivas dosis.

Objetivos: Analizar el estado inmunitario anti-SARS-CoV-2 de la muestra y las características de los pacientes "outliers": aquellos sin anticuerpos suficientes anti-SARS-CoV-2 a los 6 meses de vacunación y aquellos cuyos niveles de anticuerpos se incrementan entre los 2 y 6 meses tras la vacunación.

Material y método: Estudio observacional prospectivo sobre pacientes institucionalizados en residencias de ancianos de nuestra comunidad (n=194, 72% mujeres), que fueron vacunados contra el SARS-Cov-2 con 2 dosis de vacuna BioNTech (Pfizer) entre Enero-Marzo 2021. Se midieron anticuerpos anti-N y anti-S1 a los 2 y 6 meses tras la vacunación completa. Se cuantificaron mediante inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) mediante SARS-CoV-2 IgG II Quant Assay en Alinity I (Abbott). Valores superiores a 1,5 AU/mL de anti-N y 50 AU/mL de anti-S1 se consideraron positivos.

Resultados: La muestra se dividió en dos grupos: Individuos que habían pasado la COVID-19 previo a la vacunación (anti-N positivos, n=42) y sujetos sin infección previa (anti-N negativos, n=152).

En 3 pacientes (1,54%) observamos un incremento >400% de anticuerpos entre los 2 y 6 meses postvacunación; 2 tuvieron primoinfección y el tercero reinfección por SARS-CoV-2 en dicho período. El 98,4% mostró disminución del nivel de anticuerpos entre ambas mediciones.

El 100% del grupo con infección previa desarrolló

inmunidad a los 2 meses, y mantuvo niveles positivos de anticuerpos anti-S1 a los 6 meses.

El 98% del grupo sin infección previa desarrolló inmunidad a los 2 meses, y el 90% mantuvo niveles positivos de anticuerpos anti-S1 a los 6 meses.

- 3 pacientes (2%) no desarrollaron inmunidad. Sin ningún antecedente de interés, no difieren de las características clínicas de otros residentes.
- 15 pacientes (9,9%) negativizaron niveles anti-S1 a los 6 meses. Se produjo una disminución media del 87,8% entre ambas mediciones (media a los 2 meses=239 AU/mL, media a los 6 meses=24,4 AU/mL).
  a. 11 pacientes (73%) tienen antecedentes de hipertensión arterial, Diabetes Mellitus y dislipemia.
  b. 8 pacientes (53%) padecen algún tipo de demencia.
  c. 3 (20%) pacientes cursan con patología tumoral.

Conclusiones: Todos los pacientes con infección por SARS-CoV-2 previa a la vacunación y la mayoría (98%) de los que no, desarrollan anticuerpos 2 meses tras la vacunación. A los 6 meses observamos una disminución de anticuerpos en la mayoría, salvo un elevado incremento en 1,54% de los pacientes, que contrajeron la infección en dicha etapa.

Aproximadamente el 10% de los pacientes del segundo grupo pierden la inmunidad anti-S1 a los 6 meses. De estos, el 20% cursa con patología tumoral y fármacos inmunosupresores. El 80% restante no tiene ninguna característica clínica diferencial conocida respecto al grupo que mantiene la inmunidad, teniendo patologías comunes en individuos de edad avanzada. Desconocemos qué otros factores inmunológicos, genéticos o ambientales pueden influir en nuestra muestra, siendo necesarias pruebas adicionales.

Bibliografía:

- San Segundo D et al. COVID-19 mRNA Based Vaccine Immune-Response Assessment in Nursing Home Residents for Public Health Decision. Vaccines (Basel). 2021 Dec 2;9(12):1429.
- García de Guadiana-Romualdo L et al. Characteristics and laboratory findings on admission to the emergency department among 2873 hospitalized patients with COVID-19: the impact of adjusted laboratory tests in multicenter studies. A multicenter study in Spain (BIOCOVID-Spain study). Scand J Clin Lab Invest. 2021 May;81(3):187-193.

031
ESTUDIO DEL ESTADO INMUNOLÓGICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE MIELOMA MÚLTIPLE

M.D.P. Sanz Martín[1], A. Ramírez De Cartagena Alonso[1], A. Romero Aguilar[2], J. Gómez Sanz[2], C. Muñoz Calleja[1].

[1]Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; [2]Hospital Militar Central Gómez Ulla, Madrid.

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica que se produce por un crecimiento clonal de las células plasmáticas (CPs), llegando a suponer el 10% de los cánceres hematológicos.

Las manifestaciones más frecuentes del MM son la anemia, las lesiones óseas osteolíticas, el fallo renal y la hipercalcemia. Las lesiones osteolíticas son una de las complicaciones más comunes del MM, afectando a un 90% de los pacientes.

La disfunción inmune desempeña un papel importante en el desarrollo tumoral, recurrencia, respuesta terapéutica y en la supervivencia global. El MM es un tumor maligno clonal de células B que se caracteriza por una disfunción inmune antitumoral.

Objetivos: En este estudio evaluamos si el MM está asociado con una firma inmune particular.

Métodos: El estudio incluyó un total de 20 pacientes diagnosticados de MM (8 hombres y 12 mujeres; media de edad: 68.8) y 25 controles pertenecientes a donantes sanos altruistas. Los pacientes fueron diagnosticados de MM recientemente y no habían recibido aún ningún tipo de tratamiento. La muestra consistió en sangre periférica obtenida en un tubo con EDTA como anticoagulante.

La adquisición de datos se llevó a cabo en un citómetro de flujo FACSCanto II (Becton Dickinson Biosciences (BD), San Jose, CA, USA) usando el software FACSDiva (versión 6.1). Para el estudio del inmunofenotipo, se adquirieron 100 000 eventos de los tubos T. En relación con las células T CD4+ y CD8+, las siguientes subpoblaciones fueron identificadas: células T naïve (CD27+CCR7+CD45RA+), células T de memoria central (CD27+CCR7+CD45RA-), y células T de memoria efectora (CD27-CCR7-CD45RA+/-).

Resultados: En los pacientes de MM al diagnóstico los valores absolutos de linfocitos se encuentran disminuidos, especialmente los valores absolutos de células CD4+.En cuanto a las subpoblaciones de células CD4+ en pacientes con diagnóstico de MM, se observa un descenso de las subpoblaciones naïve (CD27+CCR7+CD45RA+) y TCM (CD27+CCR7+CD45RA-), así como un incremento del valor absoluto de la subpoblación TEMRA (CD27-CCR7-CD45RA+).

Discusión: Las alteraciones inmunológicas son responsables de la susceptibilidad a sufrir infecciones así como a la progresión de distintas enfermedades, es por ello que juegan un papel fundamental en la patogénesis y curso clínico del MM. Los resultados obtenidos en nuestro estudio evidencian el estado de inmunosupresión, caracterizado por un menor número de linfocitos totales en los pacientes con MM y en algunas de las subpoblaciones de linfocitos T. El MM es una enfermedad inmunosupresora que se caracteriza por el desarrollo de un sistema inmunológico que promueve la progresión de la enfermedad y la resistencia al tratamiento. Con este estudio se abre paso a fututos estudios de fármacos que fomenten inmunomodulación en esta enfermedad y con ello mejores el pronóstico de la misma.

Bibliografía:

- Barwick BG, Gupta VA, Vertino PM, Boise LH. Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma. 2019;10(May).
- Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Plasma Cell Disorders A rticles Multiple myeloma and infections : a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. 2015;100(1):107–13.

032
EVALUACIÓN DE LAS PETICIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE CELIAQUÍA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SEGÚN LOS CRITERIOS DE LA ESPGHAN DE 2020 EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

E. Colastra Ugena, M. Guerrero Llobregat, I. Pereira González, A.B. Cortés Carmona, E. Prada De Medio.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introducción: La enfermedad celíaca (EC) se define como una patología sistémica mediada por el sistema inmune, desencadenada por el gluten y otras prolaminas relacionadas, que se desarrolla en sujetos genéticamente predispuestos.

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) ha publicado un nuevo algoritmo diagnóstico para la EC en pacientes pediátricos, basado en pruebas serológicas de alta especificidad y sensibilidad. Según esta nueva actualización, se reducen los criterios para el diagnóstico en esta población, siempre que no exista déficit de IgA sérica total, basándose en valores de anticuerpos IgA anti-transglutaminasa (TGA-IgA) ≥ 10 veces el límite superior de la normalidad (10x LSN) y anticuerpos contra el endomisio (EMA-IgA) positivos en una segunda muestra de sangre, no siendo criterio obligatorio la determinación del antígeno leucocitario humano DQ2-/DQ8 (HLA DQ2-/DQ8).

Objetivos: Evaluar el cumplimiento de los nuevos criterios publicados en 2020 por la ESPGHAN, para el diagnóstico de enfermedad celiaca en pacientes pediátricos en nuestra área sanitaria.

Material y método: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de las peticiones para diagnóstico de EC en pacientes pediátricos (< 14 años), durante un periodo de un año y tres meses en nuestro laboratorio.

Los datos se exportaron del sistema informático del Laboratorio (SIL-Modulab Werfen ®) y se analizaron con el programa Excel.

Resultados: Se realizó la revisión de 61 pacientes con TGA-IgA positivo (TGA-IgA>10), de los cuales 40 eran pacientes adultos (65,57%) y 21 (34,43%) pediátricos.

De los 21 pacientes pediátricos, 13 (62%) tenían TGA-IgA ≥10x LSN y 8 (38%) TGA-IgA <10xLSN.

En el caso de los 13 pacientes con TGA-IgA ≥10x LSN, 2 de ellos (15,38%) estaban en seguimiento de la enfermedad. A 9 (69,23%) se les realizó la determinación de TGA-IgA, EMA-IgA y HLA, siendo en todos los casos EMA-IgA positivo. En un paciente (7,69%) se llevó a cabo el análisis de TGA-IgA junto con HLA DQ2-/DQ8, pero no se solicitó EMA-IgA. Y en otro (7,69%), sólo se realizó la determinación de TGA-IgA.

En ningún caso se observó déficit de IgA sérica total.

Los resultados que se obtuvieron muestran la no aplicación racional de los nuevos criterios publicados por la ESPGHAN en 11 pacientes (84,61%) con TGA-IgA ≥10x LSN. En 9 de ellos (69,23%) se realizó la tipificación de HLA no siendo necesaria por tener TGA-IgA ≥10x LSN y EMA-IgA positivo, en un paciente (7,69%) se llevó a cabo sin petición de EMA-IgA, no siguiendo las recomendaciones del nuevo algoritmo, y en otro (7,69%) únicamente se realizó el estudio de TGA-IgA para el diagnóstico de la enfermedad.

Conclusión: Desde el laboratorio de Análisis Clínicos debemos gestionar correctamente estas peticiones e informar a los clínicos de los nuevos criterios de solicitud, con el fin de aplicar los nuevos algoritmos publicados por la ESPGHAN para el diagnóstico de enfermedad celiaca en pacientes pediátricos.

Bibliografía:

- Husby S. Pautas de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas de la Sociedad Europea para el diagnóstico de la enfermedad celíaca 2020. Revista de gastroenterología pediátrica & Nutrición. 2020;70(1):141-156.

033
EVOLUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ANTI-CUERPOS NEUTRALIZANTES TRAS VACUNACIÓN EN NUESTRA POBLACIÓN SANITARIA

S. Blanco Conde[1], T. Busquests Puigdevall[2], N. Ortells Abuye[2], I. Sánchez Pérez[2], S. Martín Liras[1].

[1]Complejo Asistencial de León, León; [2]Hospital de Palamós, Girona.

Introducción: La primera vacuna autorizada como uso de emergencia frentes al SARS-CoV-2 fue Comirnaty®(Pfizer-BioNTech). Se inició la vacunación empezando por colectivos de alto riesgo, como el sanitario.

Objetivo: Estimación de concentraciones de anticuerpos neutralizantes a 15 días y 4 meses tras dos dosis de Comirnaty® en personal sanitario de nuestro centro.

Materiales y métodos: Estudio de cohortes prospectivo de 247 trabajadores sanitarios. Se recogieron datos de: sexo, edad, lugar asistencial, comorbilidades, covid-19 previa y efectos secundarios tras vacunación.

Se excluyeron a las personas en las que transcurriera más de 15 días tras la vacunación.

Se midieron en suero anticuerpos IgG anti-Spike(AcIgGAnti-S)por inmunoquimioluminiscencia (SARS-CoV-2 IgGIIQuant Abbott®-Architect i2000$_{SR}$®) a 15 días y 4 meses de recibir la segunda dosis de Comirnaty®.

Análisis de datos con descriptiva univariada y bivariada, prueba U de Mann-Whitney y Kruskal.Wallis en SPSS26.

Aspectos éticos y legales: estudio aprobado por el Comité Ético de Investigación de la entidad y del Instituto de Investigación correspondiente.

Resultados:

N=247 Pérdidas=8.9%	**Ac15días (UI/mL)**	**Ac4meses (UI/mL)**	**Variación(%) (*p-value*)**
N=247 Pérdidas=8.9%	**Ac15días (UI/mL)**	**Ac4meses (UI/mL)**	**Variación(%) (*p-value*)**
TOTAL(n=225)	**24875.25**	**3931.63**	**-85.96**
SEXO Mujeres(85.8%) Hombres(14.2)	NS 25280.86 22428.89	NS 3857.49 4378.73	 NS NS
EDAD 20-49años(60.4%) 50-65años(39.6%)	NS 25194.08 24388.05	NS 3694.32 4294.25	 NS NS

N=247 Pérdidas=8.9%	**Ac15días (UI/mL)**	**Ac4meses (UI/mL)**	**Variación(%) (*p-value*)**
LUGAR ASIST. At.primaria(32.9%) Hosp. agudos(26.2%) Urg(17.3%) Laboratorio(13.8%)	 22245.96 25162.14 28393.98 29219.69	 3649.5 4102.54 5187.83 3009.41	 NS NS NS -90.6% (*p=0.001*)*
Covid previa(28%) **NO covid previa**(72%)	(*p<0.001*)* 31137.83 22439.8	(*p<0.001*)* 6765.41 2829.6	(*p<0.001*)* -78.27 -87.39%

Un 80.9%, sufrió efectos adversos post vacuna, leves-transitorios, más prevalentes en mujeres (83.4%,*p=0.027*) y en aquellos que sufrieron covid anteriormente (92.1%,*p=0.008*).

Hubo un caso de reinfección diagnosticado por RT-PCR.

Discusión: La respuesta protectora frente a Covid-19 por Comirnaty®(Pfizer-BioNTech) se logra por inducción de respuesta inmune celular/humoral(producción de anticuerpos neutralizantes). En ensayos iniciales, la eficacia máxima fue del 91-95% a 7 días tras segunda dosis, observando descenso a un 84% a 4meses.

En nuestra cohorte, observamos una eficacia del 99.5% con descenso global de anticuerpos de 85.86% a 4 meses, esta disminución podría ser consecuencia de un cambio de isotipo de Ac.

Resalta la memoria inmunológica en la reducción de anticuerpos al clasificar la población en función del lugar asistencial: el personal de Urgencias, con elevada exposición directa y prolongada al antígeno, presentó un descenso inferior al personal de Laboratorio, sin contacto directo con personas infectadas; y por el incremento de IgGAnti-S observado en la subpoblación inmunizada previamente de forma natural y su menor porcentaje de decrecimiento a 4 meses.

Las mujeres son más susceptibles a padecer enfermedades autoinmunes y desarrollar una respuesta inmunológica más intensa a vacunas. En nuestra cohorte, no fue significativa.; pero sí se reflejaron diferencias en el desarrollo de efectos adversos; también reseñables en sujetos seropositivos previos.

La influencia de edad y condiciones patológicas (inmunosenescencia e inmunosupresión) no fueron significativas.

La población seleccionada corresponde a un grupo de riesgo y a una zona geográfica concreta; por lo que serían interesantes más estudios a fin de comparar el comportamiento inmunitario entre otros grupos poblaciones y otras áreas.

Bibliografía:

- Agencia Europea del Medicamente [internet]. Ámsterdam: EMA, c2021 [citado Feb 2021]. Disponible en: www.ema.europa.eu
- Polack F.P et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020; 383; 27: 2603-15.
- Amodio E et al. Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in a Large Cohort of Vaccinated Subjects and Seropositive Patients. Vaccines 2021; 9:714: 1-9.

034
GAMMAPATÍAS MONOCLONALES TRANSITORIAS. A PROPÓSITO DE UN CASO

I. Granero Cremades, F.J. García Iñigo, R. Barquero Jimenez.

Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.

Introducción: Las gammapatías monoclonales (GM) representan un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la proliferación anómala de células plasmáticas, produciendo inmunoglobulinas (Ig) monoclonales y/o sus fracciones, pudiendo ser detectadas en sangre u orina. Representan el 1% de todas las neoplasias, presentándose sobre todo a partir de la séptima década de la vida, siendo muy infrecuentes en pacientes menores de 30 años.

Algunas de las GM tienen un carácter transitorio, debido a infecciones, trasplante de médula ósea, renal o hepático, o reacciones de hipersensibilidad por fármacos. Otras pueden permanecer estables a lo largo de la vida del paciente, o pueden evolucionar a procesos malignos.

Exposición del caso: Varón de 44 años que acude al servicio de Urgencias tras fiebre mantenida >38ºC de 9 días de evolución sin clara focalidad, con tiritona asociada, y desde hace 5 días, dolor abdominal en hemiabdomen superior no irradiado. En la anamnesis no describe viajes recientes ni convivientes con fiebre. En la ecoscopia a pie de cama se objetiva hepato-esplenomegalia. En la analítica de inicio se observa trombopenia (48 x 10^3/uL) y coagulopatía. Durante su ingreso, se observa en el frotis la presencia de linfocitos activados, gamma-glutamiltransferasa elevada (509 U/L) así como valores constantes de ferritina elevados (2446 ng/mL) y B2-microglobulina de 4.61mg/L. Se realizan serologías de Leishmania, VHB, VHC, VIH, CMB y VEB, resultando negativas, así como el estudio de autoinmunidad (anticuerpos anti-mitocondriales, anti músculo liso, anti células parietales y anti LKM) Se solicita serología de Coxiella que resulta compatible con fiebre Q aguda (IgG fase 1 negativa, IgG fase 2 positiva a título >1/1024). El estudio antifosfolípido fue positivo con anticuerpos anticardiolipina IgM > 101 MPL/ml, IgG 79GPL/ml. Al mismo tiempo, se solicita la realización de un proteinograma (SEBIA capillarys) donde se observa un pequeño pico monoclonal en región Gamma (0.20 g/dL) que por inmunofijación en suero se caracteriza como IgG Kappa, informándose como probablemente asociado al proceso agudo del paciente.

Discusión: La fiebre Q tiene múltiples manifestaciones asociadas, siendo la forma de presentación más frecuente la fiebre de duración intermedia con alteración de enzimas hepáticas, raramente esplenomegalia. La asociación de GM transitoria es conocida pero poco común, y se relaciona con una estimulación antigénica específica aunque se desconoce la identidad del antígeno y los factores responsables de la gammapatia y su transitoriedad.

Actualmente, el paciente no ha sido sometido a ninguna otra analítica de control del pico monoclonal observado. Es importante llevar a cabo un seguimiento tras finalizar el proceso agudo, dado que, aunque el paciente presenta una serie de factores que pueden dar lugar a la presencia de un CM transitorio y no neoplásico, como es la fiebre Q, es importante corroborar la desaparición del pico monoclonal y por tanto su asociación al proceso infeccioso agudo.

Bibliografía:
- Martín-Aspas A et al. Fiebre Q aguda de presentación poco habitual. Elsevier. Vol. 24 Núm. 4. 2006. 288-289.
- Howland Álvarez I et al. Gammapatía monoclonal: un diagnóstico a tener en cuenta. Investigaciones medicoquirúrgicas. 2011;3(2), 84-91.

035
GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

T. Rodríguez Sánchez, C. Burruezo Rodríguez, J. Rodríguez Afonso, E. Mateos Rodríguez, Á.D. Febles González.

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

Introducción: La gastroenteritis eosinofílica es una enfermedad de causa o etiopatogenia desconocida. Consiste en un trastorno inflamatorio en el que los eosinófilos invaden las distintas capas del estómago e intestino delgado, principalmente el duodeno. El proceso patológico parece estar desencadenado por un componente alérgico, que al ponerse en contacto con el tubo digestivo activa una cascada inflamatoria, momento en el que entran en juego los eosinófilos.[1]

Exposición del caso: Varón de 53 años que acude al servicio de urgencias por presentar desde hace 3-4 semanas disfagia a sólidos, aumento del perímetro abdominal y deposiciones con moco.

La exploración física es anodina, excepto a nivel abdominal, donde destaca un abdomen distendido, doloroso a nivel de epigastrio e hipocondrio izquierdo. Signo de la oleada positivo.

En la hematimetría realizada, el paciente presenta 15.900/uL leucocitos, de los cuales 5.810/uL son eosinófilos. Asímismo, al realizar el recuento celular del líquido ascítico, este presenta 6.868 leucocitos, de los cuales, el 97% son eosinófilos.

Con la clínica descrita, el paciente es ingresado en la planta de digestivo para realizar diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. Dentro de los diagnóstico diferenciales realizados se planteó: 1) Parásitos. Se solicitó coprocultivos y parásitos en heces que fueron negativos. 2) Síndrome hipereosinofílico. Se realizó interconsulta al servicio de Hematología, descartando esta posibilidad. 3) Gastroenteritis eosinofílica. El paciente tiene antecedentes de atopia y bioquímica de líquido ascítico compatible. Se le solicitó IgE, cuya determinación estaba elevada. Otras pruebas complementarias realizadas fueron un TAC TAP, donde se evidenció un engrosamiento a nivel del íleon, y una biopsia de peritoneo que mostró la presencia de +/- 30 eosinófilos por campo. Se practicó un PET TAC para desartar malignidad de la lesión, siendo el resultado negativo para la misma.

Como la principal sospecha diagnostica del paciente era una gastroenteritis eosinofílica de afectación predominantemente serosa, y las pruebas realizadas lo confirmaban, se decidió iniciar tratamiento con corticoides.

Tras 4 meses de tratamiento y 4 meses de actitud expectante con seguimientos en consulta, el paciente se encuentra actualmente asintomático.

Discusión: Las gastroenteritis eosinofílica es una enfermedad idiopática poco frecuente. Se caracteriza por una infiltración variable del tracto digestivo por eosinófilos maduros. En el 70-80% de los casos los pacientes presentan eosinofilia periférica.

Sus síntomas varían en función de la capa intestinal que esté afecta. Cuando se encuentra afectada la capa serosa, es frecuente que los pacientes presenten ascitis esosinofílica.

El diagnóstico de la enfermedad es histológico.

Una vez iniciado el tratamiento, el pronóstico es bueno, a pesar de una posible recaída.[2]

Bibliografía:
1. Saludigestivo. (2022, February 2). Gastroenteritis Eosinofílica. Retrieved from https://www.saludigestivo.es/mes-saludigestivo/gastroenteritis-eosinofilica/gastroenteritis-eosinofilica-profundizacion/.
2. Orphanet: Gastroenteritis eosinofílica. (n.d.). Retrieved from https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2070.

036
GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

N.F. Pascual Gómez[1], B. Colino Galián[1], V. Escribano Hernández[1], D.J. Nava Cedeño[1], M. Muñoz Picos[2], M.Á. Sanz De Benito[1].

[1]Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; [2]Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Introducción: La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GRP) constituye un síndrome clínico que se manifiesta con signos de daño glomerular a nivel urinario junto con un deterioro progresivo de la función renal más o menos rápido.

Exposición del caso: Mujer de 72 años, hispana, con antecedentes personales de HTA, DL, Hipotiroidismo y diabetes gestacional, TA: 190/90 FC: 56 Sato: 96% basal. Desde el laboratorio de Análisis Clínicos se avisa a su MAP por objetivar, en analítica de control y sin antecedentes de enfermedad renal, valores críticos en los biomarcadores del perfil renal y acumulación de productos nitrogenados que indican un fracaso renal agudo (FRA).

Historia Nefrológica: Antecedentes personales de función renal normal con riñones de tamaño y estructura conservada con buena diferenciación cortico medular sin dilatación del sistema pielocalicial en ecografía abdominal del año 2013. Refiere que su padre sufría de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) que requirió Hemodiálisis (HD) durante 6 años, probable etiología hipertensiva.

Ante la alta sospecha de que el FRA sea secundario a vasculitis solicitamos ANCAS urgentes siendo positivo Ac. Anti-MPO.

Prueba analítica	Resultado	VR
Creatinina	**9.02 mg/dL**	(0.5 - 0.9)
Urea	**257 mg/dL**	(16.6 - 48.5)
Na	**134 mEq/L**	(136-145)
K	4.2 mEq/L	(3.5-5.1)
Ac AntiMPO	**3248.9**	(<20 Negativo)
Ácido Úrico	**7.2 mg/dL**	(2.4-5.7)
Fósforo	**10.2 mg/dL**	(2.5-4.5)
PCR	**10.2 mg/dL**	(0.0-0.5)
PCT	**1.8 ng/mL**	(0.05-0.09)
PH	**7.31**	(7.32-7.43)
pCO2	**27 mmHg**	(41-53)
Bicarbonato	**15 mmol/L**	(22-29)
Hemoglobina	**9.5 g/dL**	(12.0-15.0)
Leucocitos totales	**12.25 miles/mm3**	(4.00-10.00)

Diagnóstico anatomopatológico: Parénquima renal con glomerulonefritis necrotizante focal con formación de semilunas, compatible con glomerulonefritis pauci-inmune.

A las dos semanas del diagnóstico los Ac Anti MPO fueron de 361,5 y en la actualidad, un mes y medio después, continúan positivos y en el mismo rango.

Discusión: La paciente presenta un FRA AKIN III oligoanúrico de probable origen parenquimatoso y dentro de los diagnósticos diferenciales:

- FRA AKIN III oligoanurico secundario a vasculitis Ac. anti-MPO.
- Acidemia con acidosis metabólica secundario a FRA.
- GNRP: se trata de un cuadro agudo con progresión rápida del deterioro de función renal además de presentar clínica sistémica (astenia, cefalea, mialgias hiporexia, sensación distérmica) con tendencia a la hipertensión arterial y oliguria. Además en la analítica destaca anemia (sin datos de hemólisis), leucocitosis leve con elevación de reactantes de fase aguda (RFA) sin datos de infección aguda que impresiona de cuadro inflamatorio.

Como tratamiento se realizó HD urgente tras colocación de catéter venoso centra temporal e inicio de bolos de metilprednisolona (500mg x3) + ciclofosfamida.

Tras casi un mes de terapia de inducción presenta diuresis 1.5L forzada con furosemida pero con elevación progresiva de productos nitrgenados y sobrecarga de volumen (derrame pleural y pericárdico). Se decide alta a domicilio con esquema de HDs alterna (L-X-V) para vigilar evolución hasta completar al menos tratamiento de inducción durante 3 meses.

La GNRP puede tener múltiples etiologías. Clínicamente puede existir un solapamiento importante entre las distintas etiologías, por lo que es fundamental completar su estudio con datos de laboratorio e histológicos.

Bibliografía:

- Orphaned: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=93126
- Sara Bielsa-GraciaAna GarzaránCelia del AguaAntonio GascónJosé-Esteban RuizFrancisca Berisa. Glomerulonefritis rápidamente progresiva: a propósito de dos casos. Nefrología vol. 8 issue 2(2016); pp: 170-178. ISSN:0211-6995.

037
HALLAZGOS INFRECUENTES EN DERRAME PLEURAL DE LARGA EVOLUCIÓN: VALOR DIAGNÓSTICO DEL ANÁLISIS MICROSCÓPICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.P. Picazo Perea[1], E. Valera Nuñez[1], S. Torres Mateos[1], D. Melguizo Melguizo[2], M.Á. Ruiz Ginés[1], P. Fuentes Bullejos[3].

[1]Complejo Hospitalario, Toledo; [2]Hospital Santa Bárbara, Puertollano; [3]Clínica Universidad de Navarra, Madrid.

Introducción: El pseudoquilotórax (derrame pleural [DP] de aspecto turbio/lechoso debido al alto contenido de lípidos por elevada concentración de colesterol) es una entidad infrecuente y, solo de forma excepcional, la Artritis Reumatoide (AR) se constituye como causa subyacente (5-9% de los casos).

Generalmente el DP reumatoideo se presenta como un exudado inespecífico, sin embargo, se han descrito características analíticas que, aun siendo poco habituales, pueden ser de gran utilidad en su diagnóstico.

Exposición del caso: Varón de 37 años que acude al Servicio de Urgencias por dolor torácico en hemitórax izquierdo de características pleuríticas y distermia. Entre los antecedentes personales: dislipemia, tabaquismo y AR diagnosticada hace más de 7 años y, desde hace 2, sin tratamiento inmunosupresor por infecciones recurrentes. La exploración física objetiva SatO2 91%, taquipnea, disminución del murmullo vesicular en hemitórax izquierdo, sin edemas ni signos/síntomas de trombosis venosa profunda. En pruebas de imagen: infiltrado basal izquierdo con DP, que es evacuado, pero sin solicitar estudio al Laboratorio-Clínico. En estudio analítico destaca PCR>90mg/L y leucocitosis(36,2x10^9/L) con neutrofilia(93%). Juicio-clínico: neumonía basal-izquierda con DP pautándose antibioterapia empírica y requiriendo ingreso. Al alta, normalización de marcadores de infección, decidiendo esperar resolución del DP para retomar tratamiento con Metotrexato.

Posteriormente, acude repetidamente a Urgencias (período 4 años), por empeoramiento clínico (dolor costal, hipoxemia y disnea). En todas las ocasiones se detecta atelectasia en lóbulo inferior izquierdo y persistencia del DP, valorándolo, insistentemente, como DP paraneumónico residual. Durante este periodo se realizan tres toracocentesis obteniendo líquido de aspecto exudativo, pero sin solicitar estudio analítico. Se pautan múltiples tratamientos antibióticos y se modifica el tratamiento inmunosupresor. Finalmente, tras 5 años, se realiza toracocentesis evacuadora del DP cronificado, ante sospecha de pseudoquilotórax, remitiendo el líquido pleural (LP) al Laboratorio-Clínico. Los hallazgos confirman el pseudoquilotórax con DP recidivante reumatoideo.

	LP	SUERO
pH	7,22	
Glucosa(g/dL)	56	81
Proteínas(g/dL)	4,62	6,94(Ratio L/S=0,66)
LDH(U/L)	2260	198(Ratio L/ S=11,41)
Colesterol(mg/dL)	294	223
Triglicéridos(mg/dL)	440	519
Factor-Reumatoide(U/mL)	299,7	367,2
Aspecto-Macroscópico	Hemático y turbio. Sobrenadante color marrón-oscuro.	
Análisis-microscópico	Abundantes cristales incoloros, rectangulares planos, con muesca en alguno de los ángulos, birrefringentes bajo luz-polarizada: compatibles con cristales de colesterol.	

Discusión: Debido a la baja incidencia de pseudoquilotórax y la variabilidad en su presentación citológica-bioquímica, su diagnóstico es un reto. Sin embargo, el análisis microscópico debe considerarse una herramienta imprescindible y con alto valor diagnóstico, siendo la observación de cristales de colesterol un criterio diagnóstico directo (sensibilidad 97,4%). Su etiopatogenia es desconocida, aunque se sugiere falta de absorción de productos de degradación como el colesterol, debido al engrosamiento pleural agravado por la cronificación del DP.

Además de los clásicos criterios de Light, se debe prestar especial atención a otros datos de laboratorio como el colesterol (>200mg/dL), glucosa y pH (disminuidos) o LDH y FR (elevados), pudiendo considerarse de gran utilidad en el abordaje del DP reumatoideo.

El complejo diagnóstico y tratamiento de estas infrecuentes y peculiares patologías debe ser abordado multidisciplinarmente, siendo el Laboratorio Clínico un pilar indispensable, de forma que estos hallazgos inusuales, pero esenciales, no pasen desapercibidos y permitan reflejar su valor diagnóstico.

Bibliografía:

- Paéz F.M., Citología y bioquímica del líquido pleural reumatoideo. A propósito de un caso, Revista del Laboratorio Clínico, 12 (2),2019,108-110.
- Canalejo E., Derrame pleural en paciente con artritis reumatoide de larga evolución, Revista Clínica Española, 205(12),2005,627-629.
- Sánchez L., Derrame pleural y artritis reumatoide: valor diagnóstico del examen microscópico del líquido pleural, Laboratory Medicine at a glance, vol 12, 2019,11-13.

038
IMPLANTACIÓN DE LOS CRITERIOS CLASIFICATORIOS PARA EL LUPUS ERITEMATOSO SITÉMICO EN EL LABORATORIO: VALORACIÓN DEL IMPACTO EN SU DIAGNÓSTICO

C. Esteve Cols, M. Carbonell Prat, S. Miró Cañís, A. Cebollero Agustí, M. Romagosa Massana, M.Á. Benítez Merelo.

CLILAB Diagnostics, Vilafranca del Penedès.

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico(LES) se define como una enfermedad autoinmune sistémica crónica de etiología desconocida que afecta principalmente a mujeres jóvenes.

Las guías EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) y del Colegio Americano de Reumatología(ACR) actualizaron en 2019 los criterios clasificatorios estableciendo como criterio de inclusión para estudio de LES la positividad de los anticuerpos anti-nucleares (ANA) a un título de 1/80.

Un 5% de los individuos sanos y un 10-30% de la población de más de 65 años tiene unos ANA positivos a títulos bajos (1/80-1/160) sin significación clínica. Por este motivo, nuestro laboratorio tenía el punto de corte a 1/160. Ante los nuevos criterios clasificatorios se cambió a 1/80.

Objetivos: Valorar el impacto de la disminución del punto de corte de los ANA en el diagnóstico de LES.

Método: Se ha realizado un análisis retrospectivo de los ANA entre 2019 y 2021, período en el cual se cambió el punto de corte a 1/80 (junio de 2020). Para la valoración del impacto, se ha tenido en cuenta la positividad de los ANA con patrón homogéneo (PH) y moteado (PM) a 1/80, la cuantificación positiva (>35 U/mL) de los anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) medidos por quimioluminiscencia (QUANTA Flash dsDNA®), el servicio solicitante y el diagnóstico del paciente.

Resultados: Del total de los 38.966 resultados de ANA analizados, 17.882 corresponden al punto de corte de 1/160 y 21.074 al punto de corte de 1/80. Un 75,4% de los ANA medidos a 1/160 fueron negativos, respecto al 66,9% de los negativos a 1/80.

De los 6.982 ANA positivos a 1/80 (33,1%), 1.422 (20%) tenían un PH, de los cuales a 337 (23,7%) se les habían solicitado los anti-dsDNA, siendo positivos en 30 de ellos (8,9%), analizados en la **tabla 1**.

1.155 (16,5%) de los ANA positivos a 1/80 tenían un PM, de los cuales a 244 (21,1%) se les habían solicitado los anti-dsDNA, siendo positivos en 17 de ellos (6,96%), analizados en la **tabla 2**

Tabla 1

		Diagnóstico			
		LES	LEC*	Otras enfermedades autoinmunes	No enfermedad autoinmune
Servicio	Reumatología(n=15)	7	1	4 Artritis Reumatoide	3
	Dermatología(n=1)	-	-	-	1
	Otras especialidades(n=11)	6	-	-	5
	Atención primaria (n= 3)	2	1	-	-

Tabla 2.

		Diagnóstico			
		LES	LEC*	Otras enfermedades autoinmunes	No enfermedad autoinmune
Servicio	Reumatología(n=8)	5	1	1 Artritis Psoriásica	1
	Dermatología(n=0)	-	-	-	-
	Otras especialidades(n=5)	3	-	-	2
	Atención primaria (n= 4)	2	-	-	2

*LEC: Lupus Eritematoso Cutáneo.

Conclusiones: El diagnóstico principal de los pacientes con ANA positivos a 1/80 con PH y PM, y anti-dsDNA positivos es de LES. Éstos resultados apoyan que la implantación de los nuevos criterios ha permitido diagnosticar pacientes con sospecha clínica de LES, que con el punto de corte de 1/160 no se hubieran detectado.

La limitación del estudio, es que sólo se analizaron los anti-dsDNA en un 20% de los pacientes con ANA positivos a 1/80, pero los resultados obtenidos apoyan la solicitud de ambos anticuerpos ante la sospecha clínica de LES.

Bibliografía:

- Martin KC, 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus, Arthritis Rheumatology, 71 (9), 2019, 1400–1412.

039
IMPLICACIONES DE LA POSITIVIDAD EN MDA5 EN UN CASO DE DERMATOMIOSITIS: IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE AUTOINMUNIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

F.J. Carretero Coca, E. Carrasco Pardo, L. Cabo Zabala, P. Izquierdo Sayed, R. Cerdá Sevilla, M. Santamaría López.

Hospital Torrecárdenas, Almería.

Introducción: La dermatomiositis (DM) es una enfermedad autoinmune poco común del tejido conectivo que afecta a piel, músculo y órganos internos. Ciertos auto-anticuerpos específicos presentes en suero (Mi2, TIF1, MDA5, NXP2 y SAE) permiten discriminar entre fenotipos clínicos de DM y valorar posibles complicaciones asociadas. Las DM asociadas a MDA5 presentan mayor sintomatología sistémica y peor pronóstico, presentando úlceras cutáneas y manos de mecánico, mientras que el daño muscular suele estar ausente o ser modesto, con niveles de CPK usualmente normales. La presencia de MDA5 está fuertemente asociada al desarrollo de enfermedad intersticial pulmonar rápidamente progresiva (EPI-RP), que se asocia a mortalidad temprana y mal pronóstico, estando presentes en más del 80% de los casos de EPI-RP asociada a DM.

Exposición del caso: Varón de origen norteafricano que ingresa en Medicina Interna para estudio de síndrome constitucional de 8 meses de evolución. Desde hace un año presenta lesiones en las manos y cierta intolerancia al frío con cambios de coloración en la piel. Ha sufrido un empeoramiento progresivo en los últimos meses con hinchamiento de párpados, astenia, pérdida ponderal, náuseas y vómitos.

En la exploración se observa hipotensión (TA 85/60), eritema en ambos ojos junto con edema y dedos con lesiones vasculíticas y afilamiento. Lesiones en dorso de las manos y pulpejos compatibles con posible signo de Gottron. Las pruebas de imagen mostraron infiltrados pulmonares, los cuales no se puede descartar que sean residuales a enfermedad intersticial tras padecer COVID-19. El estudio funcional respiratorio mostró alteración ventilatoria compatible con patología pulmonar intersticial. El electromiograma reveló hallazgos neurofisiológicos compatibles con afectación miopática generalizada en miembros superiores e inferiores, con afectación en musculatura proximal y distal.

En la analítica de ingreso destacan: Hb: 9.8gr/dL [13.5-16.5gr/dL], Leucocitos 3340/µL [4200-7700/µL], Plaquetas 113.600/µL [150000-450000/µL], LDH: 440U/L [208-378 U/L], Ferritina: 1903.5ng/mL [20-250ng/mL]. Serología IgG-SARS-CoV2: Positivo (sin vacunación previa).

Posteriormente se determinaron los anticuerpos antinucleares, que resultaron ser negativos, pero el inmunoblot de miositis fue positivo para MDA5.

Discusión: El diagnóstico final fue"Dermatomiositis con perfil específico anti-MDA5 y enfermedad pulmonar intersticial".

Las lesiones cutáneas halladas en el paciente, el leve compromiso muscular confirmado por electromiografía, la elevación de la ferritina y la presencia de anticuerpos específicos MDA5 permitieron dirigir el diagnóstico hacia DM con leve compromiso muscular (hipomiopática). Aunque el cribado de los anticuerpos antinucleares fue negativo, es necesario determinar los autoanticuerpos específicos en casos con alta sospecha clínica de enfermedad autoinmune. El diagnóstico precoz permitió prever la evolución clínica e iniciar tratamiento inmunosupresor temprano, reduciendo el compromiso pulmonar de forma potencial.

El presente caso plantea la posibilidad de un aumento de incidencia de enfermedades autoinmunes en postpandemia, habiéndose descrito varios casos de DM tras exposición al SARS-Cov-2 y/o sus vacunas. La tormenta de citocinas descrita en el COVID-19 también puede observarse en la DM anti-MDA5, junto a la hiperferritinemia. Se plantea por tanto que la exposición a un agente infeccioso, en particular el SARS-Cov-2, podría apuntar a un agente vírico como mecanismo desencadenante de fenómenos de autoinmunidad en pacientes con predisposición genética.

Bibliografía:

- Satoh M. Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Feb;52(1):1-19.
- Chen Z. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Aug;65(8):1316-24.
- Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. Curr Rheumatol Rep. 2021 Jul 3;23(8):63.

040
IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DISCINESIA CILIAR PRIMARIA EN PACIENTE CON SOSPECHA DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

R. Muñoz García, P. Lesmes-García Corrales, A. Jurado Orozco, J.M. Lucena Soto.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad rara (1/15000-1/30000 nacidos vivos) y genéticamente heterogénea. El defecto estructural ciliar conlleva trastornos respiratorios y, en algunos casos, reducción de la fertilidad, pérdida de audición y/o sinusitis crónica. El desarrollo de la biología molecular ha contribuido a la identificación de más de 20 genes relacionados con componentes ciliares o sus proteínas reguladoras cuyas mutaciones patogénicas se asocian a DCP, incluyendo: DNAH5, DNAI1, DNAI2, DNAL1, NME8/TXNDC3, CCDC114, ARMC4C, CDC39, CCDC40, CCDC164, CCDC65, DNAH11, DNAAF1/LRRC50, DNAAF2/KTU, DNAAF3, CCDC103, HEATR2, LRRC6, ZMYND10, DYX1C1, SPAG1, C21ORF59, RSPH4A, RSPH9, RSPH1.

Exposición del caso: varón de 33 años estudiado por bronquiectasias e insuficiencia ventilatoria mixta secundaria a infecciones pulmonares de repetición desde edad neonatal. Como antecedentes familiares destacan consanguinidad de progenitores y hermano con enfermedad respiratoria diagnosticado de inmunodeficiencia primaria (IDP) por mutación en gen *LRBA* e inmovilidad espermática. En 2019 fue derivado a la Unidad de Trasplantes del Hospital Reina Sofía para valoración, descartándose como candidato a trasplante pulmonar por enfermedad de base del paciente (posible IDP por déficit de *LRBA*, diagnosticada en su hermano con clínica similar). En 2020 se realiza estudio molecular mediante secuenciación masiva de nueva generación (NGS) con NexSeq 500 segencing system (Illumina) del paciente y su hermano, dirigido a genes relacionados con inmunodeficiencias primarias en el que se detectó la mutación c.7912T>C (p.Trp2638Arg) en el gen LRBA en heterocigosis en el paciente y en homocigosis en su hermano. Dicha variante genética se define como De Significado Incierto y no esá descrita como asociada a déficit de LRBA por lo que se precisarían estudios funcionales para confirmar alteraciones funcionales de dicha proteína. Además, al ser una patología de herencia autosómica recesiva, se descartó en el paciente una Deficiencia de LRBA. En 2021 se realiza un nuevo estudio molecular por NGS del exoma, esta vez ampliado a otros genes no relacionados con inmunodefiencias primarias, encontrándose dos variantes genéticas en el gen RSPH1, ambas descritas como patogénicas y asociadas a DCP. Mediante secuenciación SANGER se confirmó la presencia de ambas mutaciones en alelos distintos (heterocigosis compuesta) [Tabla 1].

Padre	Heterocigoto c.85G>T (p.Glu29*)
Madre	Heterocigoto c.275-2A>C
Hermano 1 (paciente)	Heterocigoto compuesto c.275-2A>C / c.85G>T (p.Glu29*)
Hermano 2	Heterocigoto compuesto c.275-2A>C / c.85G>T (p.Glu29*)

Tabla 1.

Discusión: se han descrito más de 20 genes cuyas variantes patogénicas causan DCP, sin embargo, hasta el 33% de los pacientes diagnosticados no tiene mutaciones en ninguno de los genes mencionados y en la actualidad el estudio genético de este tipo de pacientes no se realiza de forma rutinaria, dificultando y retrasando el diagnóstico diferencial. En el caso del paciente presentado, la confirmación molecular del diagnóstico de DCP justifica su patología respiratoria y descarta la presencia de una IDP que contraindicaría un trasplante pulmonar, por lo que el paciente ha sido propuesto de nuevo como candidato. Este caso ejemplifica como el estudio genético, junto a la sospecha clínica, es fundamental para llegar a un diagnóstico certero de estos pacientes, descartar otras patologías y dirigir su tratamiento.

Bibliografía:

- Onoufriadis A et al. Targeted NGS gene panel identifies mutations in *RSPH1* causing primary ciliary dyskinesia and a common mechanism for ciliary central pair agenesis due to radial spoke defects. Hum Mol Genet, 2014 Jul 1;23(13):3362-74.

041
IMPORTANCIA DEL LABORATORIO EN EL ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA FRENTE A SARSCOV2 PARA EL ESTABLECIMIENTO DE LA ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN DE CUARTA DOSIS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

I. Sanz Lobo, F.J. Garcia Fernandez, N. Trapiella Pereiro, D. Serna García.

Hospital General de Tomelloso, Tomelloso.

Introducción: Existe controversia en la administración de la cuarta dosis de la vacuna frente a SARSCOV2, a pesar de su eficacia y seguridad en la reducción del riesgo de desarrollo de enfermedad grave y por ende, en la reducción de las hospitalizaciones y muertes,.la OMS recomienda la cuarta dosis de la vacuna solo para población inmunocomprometida Opinión que comparten organismos como la E*uropean Medicines Agency* (EMA) y el *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*.así como la Asociación Española de Vacunología La cuarta dosis a toda la población no sería sostenible para el sistema, además de suponer un riesgo debido a las reacciones adversas.

Al tratarse de un grupos donde la inmunidad declina rápidamente, la cuarta dosis puede ayudar para ofrecer una mayor respuesta inmunitaria, más completa y más fuerte. De ahí la importancia del papel del Laboratorio en la valoración de anticuerpos frente a SARSCOV2.

Objetivos: Importancia del Laboratorio en el estudio de seroprevalencia frente a SARSCOV2 para el establecimiento de la estrategia de la vacunación de la cuarta dosis en

pacientes inmunodeprimidos.

Conocimiento del estado inmune de los pacientes inmunodeprimidos de nuestra Área.

Material y Método: Se realizaron pruebas de anticuerpos frente a proteínas de SARSCOV2 (nucleocápside y spike) a 212 pacientes en situación de inmunodeficiencia de nuestra Área durante el mes de abril del año 2022, mediante la técnicas Elecsys anti SARCOV2-2S y_Elecsys anti El SARS CoV 2.

Resultados: Se realizaron 424 test serológicos (anticuerpos anti.-nucelocápside y anti spike del SARSCOV2) a 212 pacientes, de los cuales 200 (94,3%) fueron positivos a spike y de ellos 111 (52,35%) fueron también positivos a nucleocápside .En un 6% de los `pacientes se obtuvo un resultado negativo para ambos tipos de anticuerpos.

Conclusión: A la vista de los resultados podemos concluir que la determinación de anticuerpos frente a SARSCOV2 en pacientes inmunodeprimidos previa a la administración de un cuarta dosis de la vacuna,permite evitar dosis de vacuna extra a pacientes inmunodeprimidos que mantienen anticuerpos de las dosis previas y contribuye a la disminución de efectos adversos, asi como un ahorro económico para el Sistema Nacional de Salud. Lo que desestima el uso de dosis de refuerzo de forma sistémica y repetitiva a pacientes inmunocompetentes.

Un elevado % de pacientes inmunodeprimidos siguen manteniendo anticuerpos en el momento de la cuarta dosis.

Importancia del Laboratorio en la toma de decisiones en la estrategia de la vacunación frente a SARSCOV2.

Bibliografía:

- Actualización 11.Estrategia de vacunación Covid 19 en España. Ministerio de Sanidad (PDF.8/2/2022),
- Insert Elecsys anti SARCOV2-2S para cobas 6000 (2022)
- *Insert* Elecsys anti El SARS CoV 2 para (2020
- Correlación de las unidades (U) del ensayo Elecsys_ Anti-SARS-CoV-2 S con las “unidades de anticuerpos de unión” (BAU) del primer estándar internacional de la OMS para la inmunoglobulina anti-SARS-CoV-2 .12/01/202 Agudo López, E. (2021). Los efectos de la desinformación y el alarmismo en la campaña de vacunación contra el COVID-19 en España.

042
IMPORTANCIA DEL LABORATORIO EN EL IMPACTO DEL SARSCOV2 DURANTE LA SEXTA OLA EN EL PERSONAL SANITARIO

I. Sanz Lobo, F.J. Garcia Fernandez, N. Trapiella Pereiro, A.B. Ortiz Lara.

Hospital General de Tomelloso, Tomelloso.

Introducción: Con motivo de la sexta ola provocada por el SARCOV2 y dada las características de nuestra Gerencia se consesua con el Servicio de Salud Laboral la realización de pruebas de PCR-RT para diagnóstico y seguimiento de personal sanitario, así como para la tramitación de IT(incapacidad temporal).SI bien la estrategia del Ministerio de Sanidad era la utilización del TAR, se consideró que la realización de PCR-RT pese a su mayor coste, podría suponer una mejoría en la gestión de IT del personal sanitario. Nos enfrentábamos a una situación de elevada transmisión, con el riesgo que suponía el contagio a dicho personal,cuya plantilla es limitada y en ocasiones insustituible al tratarse de un hospital comarcal,con lo que se podría ver muy afectada la actividad asistencial si se desbordaba el número de bajas.

Objetivos: Impacto del SARSCOV2 durante la sexta ola en términos de IT del personal sanitario.

Disminuir el número de bajas del personal sanitario para no mermar la actividad asistencial,

Detener la elevada trasmisión del virus y velar por la salud del personal sanitario y por extensión evitar el contagio de los pacientes.

Material y Método: Se realizó un estudio descriptivo de todas los procesos de IT por Covid 19 registrados entre diciembre de 2021 y abril de 2022.Para ello se realizaron 313 pruebas diagnósticos:**229 PCR-RT y 84 TAR** a personal sanitario con sospecha diagnóstica de SARCOV2, de las cuales en el mes de enero se determinaron 162 PCR-RT y 57 TAR, otorgándose la IT en pacientes con TAR positivo o con PCR-RT positiva con CT menor de 30 (asociado a elevada carga viral), siendo las dianas; los genes:ORF1ab, N,y S(delección HV 69/70.En nuestra GAI el número de personal sanitario asciende a 813.

Resultados: Se tramitaron 134 procesos de Incapacidad Temporal (16%), con un promedio de 9 días de baja y de 2,49 pruebas diagnósticas, siendo 2,5 el número de pruebas realizadas por paciente en el mes de enero, donde se tramitaron 86 bajas..En España el pico máximo de contagios se produjo el 10 de enero con un total de 21.218 y a nivel de nuestra Comunidad se notificaron 892 casos el día de mayor número de casos, según datos del portal de transparencia de la SS se contabilizaron 1.786.784 con una población activa de 20.084.000.

Conclusión: Los resultados confirmaron la importancia del Laboratorio en la evaluación de IT para la disminución del impacto de la sexta ola en el personal sanitario,ya que conseguimos reducir el número de bajas de nuestra GAI hasta valores próximos a población general .Así como la utilización de la IT como fuente de información alternativa para la vigilancia epidemiológica y de salud pública, lo cual resultaba de especial interés en un momento en el que se había planteado una transición en la vigilancia del COVID-19 hacia un sistema que ya no incluía la vigilancia universal con la prueba gold standar (PCR-RT).

Bibliografía:

- Informe nª115 situación de Covid 19 a 26 de enero de 2022
- Riquelme, S. F. (2022). la variante Ómicron, el pasaporte Covid, y una sexta ola de contagios y vacunaciones sin fin. *Revista hispanoamericana de Historia de las Ideas*, (53), 147-163.
- Danet, A. D. (2021). Impacto psicológico de la COVID-19 en profesionales sanitarios de primera línea en el ámbito occidental. Una revisión sistemática. *Medicina Clínica*, *156*(9), 449-458.
- El impacto de la covid-19 en la incapacidad temporal de las personas que trabajan en centros socio-sanitarios en España. utilidad de la incapacidad temporal para el seguimiento de la evolución de la pandemia rev esp salud pública. 2022; vol. 96: 4 de abril e1-e21.

043
INMUNOFIJACIÓN EN SUERO: DIAGNÓSTICO DE CRIOGLOBULINEMIA MIXTA

A. Pozo Giráldez, C. Quiñones Torrelo, A. Lope Martínez, A. Martí Martinez, M. Díaz Giménez, A. Hervás Romero, H. López Escribano, E. Rodríguez Borja.

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Introducción: Las crioglobulinas (CG) son inmunoglobulinas séricas que precipitan a temperaturas inferiores a 37° C y se vuelven a disolver tras calentamiento. Se clasifican en 3 tipos según la Clasificación de Brouet: crioglobulinemia (CGM) tipo I compuestas por agregados de inmunoglobulina monoclonal y crioglobulinemia mixta (tipo II y III) caracterizada por el depósito de inmunocomplejos policlonales, relacionada frecuentemente con infecciones crónicas virales (VHC/VHB) y enfermedades autoinmunes.

El diagnóstico de CGM puede presentar dificultad por el gran polimorfismo clínico, donde destacan manifestaciones como la púrpura, isquemia en extremidades y neuropatía periférica. Por lo que identificarlas puede presentar un desafío para el laboratorio.

Se ha comprobado que la prueba para detección de crioglobulinemia está infrautilizado debido a la complejidad durante el procedimiento analítico: demora del procedimiento analítico, delicadas condiciones de transporte y almacenamiento y dificultad para la obtención del crioprecipitado.

Por otro lado, la detección e identificación de las CG, así como su cuantificación difiere entre laboratorios donde los resultados falsos negativos se establecen como fuente de error más común.

Exposición del caso: Varón de 71 años ingresa en el Servicio de Neurología por cuadro de debilidad de miembros inferiores e inestabilidad de la marcha de 1 mes de evolución. El examen físico reveló hiperpigmentación cutánea en ambas piernas, lesiones purpúricas retiformes y necrosis digital en un dedo. En el análisis sanguíneo destacó concentraciones elevadas de reactantes de fase aguda; PCR 58.4mg/L (VR: 0-5) y VSG 58mm/ h (VR: 1-20), así como de Factor Reumatoide (707 UI / ml; VR:0-14) y bajos niveles de complemento C4 (7 mg/dL; VR:10-40) con niveles normales de C3 (VR: 90-180 mg/dl). El analizador empleado fue AU 5800 (Beckman Coulter) y Alifax (Sysmex Corporation) para la VSG.

Las pruebas serológicas (VHB, VHC, VIH, Borrelia y Treponema Pallidum) detectaron una infección previa por VHB tratada hace 40 años.

Ante la sospecha de crioglobulinemia se solicitó el crioprecipitado en dos ocasiones con resultado negativo. Más tarde, con el objetivo de descartar una gammapatía, se realizó una inmunofijación en suero evidenciándose bandas en el punto de aplicación: patrón inmunoelectroforético compatible con la presencia de CG. Para su confirmación, se trató con agente reductor, con el que desapareció la densidad de las bandas en todos los canales sin mostrar componente monoclonal. Hallazgo compatible con Crioglobulinemia mixta tipo 3.

Tras un mes de tratamiento con Rituximab y Prednisolona, las manifestaciones neurológicas, articulares y cutáneas mejoraron, así como los niveles de factor reumatoide.

Discusión: El diagnóstico de crioglobulinemia puede presentar dificultad debida a la heterogeneidad de la sintomatología y a la similitud con otros trastornos inmunitarios. Por ello, la estandarización en el laboratorio es crucial para identificar la enfermedad.

La detección y caracterización de CG mediante inmunofijación en suero ha demostrado presentar mayor sensibilidad diagnóstica que el clásico crioprecipitado, especialmente para Crioglobulinemia mixta, donde la concentración de CG puede llegar a ser indetectable mediante crioprecipitado.

La presencia de bandas en el punto de aplicación de los canales y su posterior elución tras tratamiento reductor es indispensable para la confirmación de crioglobulinemia mixta.

044
MIOPATÍA NECROTIZANTE AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS ANTI-SRP: A PROPÓSITO DE UN CASO

V. Rivera Moreno, C. Molina Clavero, S. Montolio Breva, M. Galofre Giralt, C. Requena Triguero, M.T. Sans Mateu.

Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

Introducción: Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un conjunto de enfermedades autoinmunes adquiridas del **músculo estriado** que cursan con inflamación sistémica y **afectación multiorgánica**. Comprende diferentes entidades, entre las que destacan la polimiositis, dermatomiositis, el síndrome antisintetasa y la miositis necrotizante inmunomediada (MNIM).

Se trata de una entidad poco frecuente con una incidencia de 2-8 casos por cada 1.000.000 habitantes/año, que afecta sobretodo a **mujeres** entre **45-60 años** y que cursa con **debilidad muscular proximal**. Se caracteriza por elevación sérica de CK, AST, ALT y LDH como indicadores de destrucción muscular, la presencia de autoanticuerpos y un infiltrado inflamatorio característico en la biopsia muscular.

El diagnóstico de la MNIM se realiza mediante la detección de autoanticuerpos específicos (anti- SRP, anti-HMGCR) y de una biopsia con intensa necrosis de las fibras musculares, sobreexpresión de HLA-1 y escaso infiltrado inflamatorio.

Exposición del caso: Mujer de 67 años que acude a urgencias derivada por su médico de atención primaria por **astenia muy importante** de 3 semanas de evolución con **debilidad de dominio proximal** en piernas. Entre los antecedentes médicos destaca dislipemia en tratamiento con estatinas.

Se solicita analítica sanguínea (AS) en la que resalta: **CK 5266 U/L** (34-145), AST 322 U/L (5-34), ALT 345 U/L (10-49), LDH 477 U/L (120-246) y eritrosedimentación de 28 (3-12). Se realiza también resonancia magnética de extremidades inferiores en la que se observa edema y **atrofia** de múltiples músculos.

Se decide ingreso en medicina interna y se completa estudio de enfermedad autoinmune con inmunofluorescencia indirecta (IFI) en triple tejido de ratón de fluorescencia citoplasmática inespecífica, presente en todos los tejidos. En la IFI sobre células HEP-2 se obtiene un **patrón citoplasmático denso**.

Dado que la paciente estaba en tratamiento con

estatinas, se piensa en una posible MNIM por Anti-HMGCR, por lo que se solicita la determinación de estos anticuerpos, que resultan negativos, y se modifica el tratamiento hipolipemiante. La detección de autoanticuerpos específicos de miositis resulta positiva por técnica de inmunodot para **Anti-SRP** y **Anti-Ro52kD** (Alphadia, menarini).

Por último, se realiza una biopsia de músculo esquelético para confirmar el diagnóstico de MNIM en la que se objetiva abundante necrosis y sobreexpresión de HLA-1 en la membrana de las fibras musculares, sin presencia de infiltrados inflamatorios.

Discusión: La presencia de anticuerpos Anti-SRP se da en un 5% de los pacientes con MII, siendo específicos de la MNIM. Esta entidad se caracteriza por miopatía necrotizante aguda sin manifestaciones cutáneas, pudiendo desarrollar enfermedad pulmonar intersticial en algunos casos. En general, se caracteriza por mala respuesta al tratamiento, frecuentes recidivas y mal pronóstico.

Un mes después de la retirada de las estatinas, la paciente acude a visita de enfermedades autoinmunes. Se encuentra clínicamente igual, con niveles similares de CK, LDH y transaminasas. Se inicia tratamiento inmunosupresor con Prednisona (40 mg/día) y Metotrexato (10 mg/semanal). Tras dos meses con su tratamiento farmacológico y con fisioterapia, parece haber una lenta pero progresiva mejora clínica con CK de 1324 U/L y disminución en los niveles de transaminasas y LDH.

Bibliografía:

- Bertorini T, Meza K, Chunga N. Miopatías autoinmunes: revisión de diagnóstico y manejo. An Fac med. 2019;80(3):362-71. DOI: https://10.15381/anales.803.16274.
- Albert Selva O'Callaghan y Ernesto Trallero Araguás. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. Reumatol Clin. 2008;4:197-206.
- Picard C. Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study. Immunol Res. 2016 Jun;64(3):677-86.
- Ashton C. Idiopathic inflammatory myopathies: a review. Intern Med J. 2021 Jun;51(6):845-852.

045
MIOPATÍA NECROTIZANTE INMUNOMEDIADA CON ANTICUERPOS ANTI-SRP POSITIVOS

I. Díaz Alberola[1], A. Babinou El Khadari[1], A. Espuch Oliver[2], L. Jáimez Gámiz[1].

[1]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; [2]Hospital Torrecárdenas, Almería.

Introducción: La miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) es un subtipo de miopatía inflamatoria idiopática (MII) caracterizada por debilidad muscular severa, proximal y simétrica de rápida instauración, que suele acompañarse de niveles muy elevados de CPK e histología con mionecrosis, escaso infiltrado linfocítico, sin atrofia perifascicular. Se ha asociado a infecciones virales, cáncer y exposición a estatinas (1). El método gold estándar para su diagnóstico es la biopsia muscular, pero la detección de marcadores serológicos como la CPK y otras enzimas musculares, los autoanticuerpos (autoAc) específicos de miopatías autoinmunes, las técnicas de imágenes como la RMN o la electromiografía son de gran ayuda a la hora de establecer el diagnóstico definitivo (2).

Exposición del caso: Mujer de 70 años derivada por CPK 8097 U/L [11-190], debilidad muscular severa, astenia progresiva y pérdida de 2 kg de peso. AP: celíaca, enfermedad de Hashimoto e hipercolesterolemia. Tratada con estatinas desde hace años, con periodos de descanso y reducción a la dosis actual de 10 mg/día por elevación de transaminasas y CPK. Exploración: debilidad muscular en zonas proximales, flexión reducida de cadera y marcha a pasos pequeños. Auscultación cardiorrespiratoria normal. Laboratorio: hemograma y coagulación normales, VSG 33 mm/h [1-10], CPK 8097 U/L [11-145], LDH 1437 U/L [10-247], AST 271 U/L [5-35], ALT 260 U/L [0-39], PCR 8.7 mg/L [0.1-5]. Electromiografía: patrón miopático de predominio proximal, bilateral y simétrico miembros superiores e inferiores, actividad espontánea de denervación activa moderada, predominando en músculos proximales, y potenciales neurógenos en miembros inferiores. Ante sospecha de MNIM por estatinas se procede a ingreso, tratamiento con prednisona 40 mg/diarios, retirada de estatinas y ampliación de pruebas: marcadores tumorales y serologías virales negativas, Rx tórax y angioTAC sin alteraciones. Autoinmunidad: ELISA Ac anti-HMGCR negativos, IFI Hep-2 patrón citoplasmático granular fino-denso (AC-19) título > 1/640 (Figura 1), cribado ENAs negativo e inmunoblot de MII muestra positividad para Ac anti-SRP.

Discusión: La debilidad muscular proximal junto a la gran elevación de CPK y de transaminasas, la alteración electromiográfica y la toma de estatinas, en primera instancia, hacen sospechar de MNIM con Ac anti-HMGCR. Sin embargo, las pruebas de autoinmunidad resultan claves para el juicio clínico final de MNIM con Ac anti-SRP positivos, tras descartar también causas infecciosas o presencia de neoplasia. En las MNIM, hasta el 70% de los casos presentan autoAc, siendo los más característicos los autoAc frente a la enzima hidroxi-metil-glutaril-CoA reductasa (HMGCR) que se asocian con riesgo de malignidad y hasta en el 60% de los casos a la toma de estatinas. En un 10-20% se detectan autoAc frente a la partícula de reconocimiento de señal (SRP), que suelen estar relacionados con cuadro muscular severo, afectación cardíaca, enfermedad pulmonar intersticial o disfagia (3). Los autoAc anti-SRP pueden observarse como patrón citoplasmático AC-19 en IFI de Hep-2 o por inmunoblot. Para tratar a la paciente, se decide instaurar tratamiento con prednisona 30 mg/día y azatioprina 50 mg/día, además de fisioterapia y rehabilitación.

Bibliografía:

- Dalakas M. C. (2015). Inflammatory muscle diseases. The New England journal of medicine, 372, 1734–1747.
- Bertorini, Tulio, Meza, Kelly, & Chunga, Natalia. (2019). Miopatías autoinmunes: revisión de diagnóstico y manejo. Anales de la Facultad de Medicina, 80, 362-371.
- Schmidt J. (2018). Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. Journal of neuromuscular diseases, 5, 109–129.

046
NECESIDAD DE ESTANDARIZACIÓN DE LA CUANTIFICACIÓN DE IGG Y SUS SUBCLASES MEDIANTE TÉCNICAS DE EMISIÓN DE LUZ

S. Mora Díaz[1], A. Fontan Abad[2], F.M. Marco De La Calle[1], M. Bravo González[1], A.L. Jiménez Portillo[1], C.M. Fusi Velarde[1].

[1]Hospital General Universitario, Alicante; [2]Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción: La IgG es dominante en el suero y se produce por cambio de isotipo en linfocitos B en la respuesta T-dependiente. Hay cuatro subclases (IgGSc) IgG1-IgG4 que se diferencian en la Fc de la cadena pesada gamma. Su abundancia en suero, funciones efectoras y afinidad varían dependiendo de la edad. Su cuantificación se utiliza para evaluar desequilibrios, particularmente en inmunodeficiencias primarias. Los ensayos comerciales para su cuantifiación utilizan los calibradores ERM-DA470k y Sanquin M1590 para nefelometría y turbidimetría, respectivamente. En nuestro laboratorio observamos diferencias en la suma de IgGSc y la IgG. Nuestra hipótesis de partida fue que no existían diferencias significativas entre la suma de IgGSc y la IgG total.

Objetivos: Comparar la suma de IgGSc y la IgG cuantificadas utilizando los calibradores Sanquin M1590 y ERM-DA470k.

Comparar la IgG y las IgGSc cuantificadas usando los calibradores Sanquin M1590 y ERM-DA470k.

Métodos: La IgG y las IgGSc se cuantificaron en 185 muestras de suero aleatoriamente seleccionadas, siguiendo las instrucciones de los fabricantes de los ensayos:

BNII IgG (OSAS15) y IgGSc IgG1-IgG4 (OQXI09, OQXK09, OPAV03, OPAU03) usando el calibrador Sanquin M1590 en el autoanalizador BNII (Siemens).

Optilite IgG (NK009.OPT) y IgGSc IgG1-IgG4 (NK006.OPT, NK007.OPT, LK008.OPT, NK004.OPT) usando el calibrador ERM-DA470k en el autoanalizador Optilite (Binding Site).

Se descartaron los valores atípcos de IgG y IgGSc (IQR>3) con fines estadísticos. Se determinó la correlación lineal mediante el test de Pearson. Se compararon los valores de IgG con la suma de IgGSc para cada calibrador, así como los valores de IgG y IgGSc entre calibradores mediante la T de Student de muestras pareadas.

Resultados: Los valores de IgG eran similares a la suma de IgGSc cuando se determinaron por el autoanalizador BNII utilizando el calibrador Sanquin M1590 (p=0,223). Sin embargo, los valores de IgG y IgGSc eran significativamente diferentes cuando se determinaron mediante el autoanalizador Optilite utilizando el calibrador ERM-DA470k (IC 95% de la diferencia IgG-suma IgGSc= 20,4-43,0; p<0.001).

Existía correlación lineal entre la IgG y las IgGSc determinadas por ambos calibradores (p<0,001). Sin embargo, la cuantificación de IgG era significativamente distinta dependiendo del calibador utilizado (IC 95% de la diferencia IgG Sanquin M1590 - IgG ERM-DA470k= -88,4 a -15,2; p=0.006). La IgG1-IgG4 eran significativamente diferentes cuando entre el calibrador Sanquin M1590 y el ERM-DA470k (IgG1: IC 95% Sanquin M1590 - ERM-DA470k= 80,4 a 113,7; p<0,001; IgG2: IC 95% Sanquin M1590 - ERM-DA470k= -75,4 a -50,8; p<0,001; IgG3: IC 95% Sanquin M1590 - ERM-DA470k= -39,0 a -32,3; p<0,001; IgG4: IC 95% Sanquin M1590 - ERM-DA470k= 7,1 a 12,5; p<0,001).

Conclusiones: Es necesaria la estandarización de la cuantificación de IgG y sus subclases para permitir la intercomparabilidad entre laboratorios y su correcto uso diagnóstico.

La suma de IgGSc es similar a la IgG cuando se determinan con el calibrador Sanquin M1590, no así cuando se determinan con el calibrador ERM-DA470k.

La cuantificación de IgG y las IgGSc utilizando los calibradores Sanquin M1590 y ERM-DA470k es significativamente diferente.

Bibliografía:

- Schauer, U., Stemberg, F., Rieger, C. H., Borte, M., Schubert, S., Riedel, F., Herz, U., Renz, H., Wick, M., Carr-Smith, H. D., Bradwell, A. R., & Herzog, W. (2003). IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. *Clinical chemistry*, *49*(11), 1924–1929. https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.022350
- Wilson, C., Ebling, R., Henig, C., Adler, T., Nicolaevski, R., Barak, M., Cazabon, J., Maisin, D., Lepoutre, T., Gruson, D., Hughes, R. G., & Parker, A. R. (2013). Significant, quantifiable differences exist between IgG subclass standards WHO67/97 and ERM-DA470k and can result in different interpretation of results. *Clinical biochemistry*, *46*(16-17), 1751–1755. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.07.014

047
NEFRITIS ASOCIADA A PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Ruiz Luque, L. Pérez Sánchez, M.L. Santaolaria Ayora, J.F. Ventura Gayete, G. Sáez Tormo, C. Meroño Aguilar.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Introducción: La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis sistémica leucocitoclástica que se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos IgA en vasos de pequeño calibre, provocando inflamación y necrosis. Es la vasculitis sistémica más frecuente en niños. Un 30-50% de los casos se encuentra precedida por la infección del tracto respiratorio superior por *Streptococcus pyogenes*.

Las manifestaciones clínicas más importantes son:

- Cutáneas (75%): Exantemas palpables, preferentemente en miembros inferiores de manera simétrica.
- Articulares (50-80%): Artritis o artralgias, preferentemente rodillas y tobillos. Suele preceder a la aparición de exantemas en 1-2 días.
- Gastrointestinales (50-75%): Dolor abdominal que puede acompañarse de vómitos, debido al edema y hemorragia submucosa e intramural por la vasculitis de la pared intestinal. Aparece de la primera semana hasta los 30 días posteriores a la aparición de los exantemas.
- Renales (20-55%): Glomerulonefritis que puede manifestarse con hematuria, proteinuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal. Se da en los 2 primeros meses tras los exantemas, y si no aparece tras 6 meses hay baja probabilidad de afectación renal a

largo plazo. Determina la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, por lo que a todo paciente se le debe de estudiar si hay afectación renal.

Manifestaciones menos frecuentes son: neurológicas, hematológicas, pulmonares y testiculares.

El diagnóstico es clínico, pero se deben utilizar estudios complementarios para valorar el grado y extensión de afectación orgánica. La prueba de confirmación diagnóstica es la biopsia del órgano afectado.

Exposición del caso: Niño de 12 años que acude a Urgencias Pediátricas por púrpuras cutáneas de 48 horas de evolución en miembros inferiores, antebrazos, muñecas y manos. Presenta tensión arterial de 107/78, sin presencia de dolor osteoarticular ni abdominal.

Como resultados de laboratorio destacan:

ORINA	
Proteínas (mg/dl)	15
Hematíes (células/ µl)	10

Antígeno *Streptococcus pyogenes*	Negativo

Ante la sospecha de PSH con afectación renal se indica controlar desde su centro de salud. Se alta al paciente y se pauta tratamiento analgésico si necesita.

Los resultados de laboratorio de los controles de orina son:

Fecha	Proteínas/Creatinina (0-0,3 g/g)	Albúmina/Creatinina (0-30 mg/g)	Hematíes/µl
21/01	0,18		Negativo
29/01	0,2		Negativo
05/02	0,2		Negativo
19/02	0,27		20
26/02	0,35	193	20
08/03	0,51	263	20
16/03	0,52	261	20-50
23/03	0,56	276	50-100

Ante la proteinuria mantenida se le solicita orina de 24 horas, donde se obtiene proteinuria de 0,77 g/día y albuminuria de 398 mg/día. Tras estos resultados se programa ingreso para biopsia renal, donde se visualizan depósitos de IgA por inmunofluorescencia, confirmándose el diagnóstico.

Comienza tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), mejorando al mes con proteinuria de 0,25 g/día y microalbuminuria de 91 mg/día.

Discusión: En la mayoría de los casos, los síntomas renales se resuelven de manera espontánea. Un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar una insuficiencia renal terminal, de ahí la importancia de valorar con pruebas de laboratorio la función renal, y así poder actuar a tiempo en caso de que la afectación renal no se resuelva y evitar el desarrollo de una insuficiencia renal terminal.

Bibliografía:

- Cots JV. Púrpura de participación renal. An pediatría Contin. 2012;10(3):121–6.
- Borlán Fernández S. Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch). Soc Española Reumatol pediátrica. 2020;2:225–38.

048
NEFRITIS LÚPICA GRADO IV EN PACIENTE PEDIÁTRICA

I. Díaz Alberola[1], L. Garre Morata[2], A. Perojil Jiménez[2], L. Jáimez Gámiz[1].

[1]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; [2]Hospital Universitario de San Cecilio, Granada.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune y multisistémica, en la que hay daño celular y tisular por pérdida de la tolerancia, conduciendo a la producción de autoanticuerpos, formación y depósito de inmunocomplejos y activación del complemento (1). Aunque la mayoría de los casos aparecen en mujeres en edad fértil, el lupus pediátrico representa un 20% de los casos. Las manifestaciones clínicas son similares a la de los adultos, pero suelen tener más órganos afectados y un curso clínico más agresivo, destacando los síntomas constitucionales, las alteraciones cutáneas o citopenias y la alteración renal, esta última gran determinante de la morbi-mortalidad (2). Actualmente, para el LES pediátrico se aplican los mismos criterios de clasificación que en adultos. En el ámbito clínico se suelen emplear los del SLICC 2012, aunque en el año 2019 surgieron los criterios de la EULAR/ACR, de mayor especificidad pero de momento sólo validados para investigación (3). El tratamiento dependerá de cada paciente, siendo la base el antipalúdico hidroxicloroquina, adicionando corticoides, AINES y/o inmunosupresores, según órganos afectados y severidad (4).

Exposición del caso: Niña de 11 años que acude a Urgencias por cuadro de odinofagia y fiebre, sin AP de interés, con AF de lupus eritematoso sistémico (LES). A la exploración, faringe levemente hiperémica, sin placas o exudados, adenopatías submandibulares, exantema maculo-petequial simétrico en mejillas y párpados y petequias aisladas en MMII. Analítica: plaquetopenia 21.000/microlitro, Coombs directo positivo, AST 57 U/L [3-35], ALT 57 U/L [0-37], GGT 32 U/L [6.17], PCR 1.1 mg/L [0.1-0.9] y LDH 378 U/L [163-282]. Función renal: creatinina y urea normales, proteinuria 150 mg/dL, hematuria y leucocituria, con cociente proteína/creatinina orina 600 mg/g. La serología IgM VHS-1 y 2 es positiva. Se ingresa en planta de Pediatría para estudio, pautando tratamiento con Aciclovir.

Durante su ingreso presenta picos febriles, afta en mucosa yugal derecha, desaparecen petequias pero mantiene exantema con elementos de aspecto circinado y centro claro en zona malar que orientan a posible lupus cutáneo, además de esplenomegalia. Estudio inmunológico: IFI de ANA patrón nuclear homogéneo (AC-1 título) > 1.1280, Ac anti-DNAdc 2660 U/mL [0-15], confirmados por IFI sobre Crithidia luciliae, Ac anti-nucleosomas y anti-histonas positivos por inmunoblot, ELISA Ac anti-Ro/SSA 13 U/mL [0-10], anti-PCNA 45 U/mL [0-10] y anti-proteína P ribosomal 37 U/mL [0-10], hipocomplementemia C4 con C3 normal y anticuerpos antifosfolípidos negativos. Se realiza biopsia renal para establecer grado de afectación y tratamiento, determinando Nefritis Lúpica clase IV según la clasificación de la ISN/RPS.

Discusión: La paciente tiene criterios de la SLICC para diagnóstico de LES severo con afectación hematológica, cutánea y renal. Se pauta hidroxicloroquina y prednisona,

además de micofenolato de mofetilo. El seguimiento con medición de Ac anti-DNAdc y niveles de complemento serán claves para controlar la respuesta al tratamiento así como la predicción de futuros brotes. Además, sería interesante estudiar un posible componente genético implicado, ya que su bisabuela y tía abuela paterna tienen LES.

Bibliografía:

1. Pan, L., Lu, M. P., Wang, J. H., Xu, M., & Yang, S. R. (2020). Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. World journal of pediatrics : WJP, 16, 19–30.
2. Boteanu A. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:115-128.
3. Narváez J. (2020). Systemic lupus erythematosus 2020. Lupus eritematoso sistémico 2020. Medicina clinica, 155, 494–501.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosusAnnals of the Rheumatic Diseases 2019;78:736-745.

049
NEUTROPENIA CONGÉNITA POR DÉFICIT DE SRP54

A. Jurado Orozco, R. Muñoz García, P. Lesmes-García Corrales.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: Las neutropenias congénitas (NC) son enfermedades genéticas raras que pueden estar causadas por mutaciones en múltiples genes. Las mutaciones causadas en el gen SRP54 (cromosoma 14q13) con herencia autosómica dominante pueden causar neutropenia congénita severa tipo 8 con características similares al síndrome de Shwachman-Diamond (SDS), descrita por primera vez en 2017.La proteína SRP54 codifica una GTPasa del complejo ribonucleoproteico citosólico que media el destino de nuevas proteínas destinadas a la membrana del RE.Se asocia con un descenso en los neutrófilos acompañado de infecciones bacterianas recurrentes desde la infancia. Otros síntomas son anemia, insuficiencia pancreátrica, hipocelularidad en la médula ósea, problemas en la maduración de granulocitos y déficit neurológico.

Exposición del caso: Niña de 2 años sin antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria (IDP), con infecciones cutáneas y respiratorias de repetición, abscesos en glúteo, aneurisma arterial de codo izquierdo, otitis media aguda, anemia microcítica hipocroma, celulitis preseptal en el ojo derecho y neutropenia severa con cifras de hasta 400 células/µl en 2015, en ausencia de anticuerpos anti-granulocitos. Como tratamiento se administra factor de crecimiento estimulante de colonias G-CSF (Filgrastim), 10 mcg/kg, a días alternos con aumento de dosis en octubre de 2016.Tras nuevos episodios de infecciones de repetición, el absceso deriva en celulitis y miositis. En 2017, se procede a solicitar un estudio de inmunodeficiencias, realizándose un análisis genético mediante secuenciación masiva (NGS) con un panel de neutropenia congénita que incluyó los siguientes genes: ELANE (neutropenia congénita severa 1), GFI1 (neutropenia congénita severa 2), HAX1 (neutropenia congénita severa 3), G6PC3 (neutropenia congénita severa 4), VPS45 (neutropenia congénita severa 5), G6PT1 (glucogenosis Ib), TAZ (síndrome de Barth), C16ORF57 (poiquilodermia con neutropenia), WAS (síndrome de Wiskott–Aldrich), JAGN1 (deficiencia de JAGN1), ROBLD3 (deficiencia de P14/LAMTOR2) y GATA2 (síndrome MonoMac).En este estudio se detecta la mutación GFI1 (deficiencia GFI1-SCN2) c.472G>A en heterocigosis, si bien esta es considerada neutra ya que no se encuentra en la región terminal del gen donde se localizan las mutaciones asociadas a esta deficiencia, por lo que se descarta esta mutación como causante de la clínica. En 2020, los niveles de neutrófilos fueron de 90 células/µl, precisando una apendicectomía electiva por sospecha de mucocele apendicular. En 2021, se realiza un nuevo análisis genético (exoma por NGS) mediante la plataforma NexSeq 500 sequencing system (Illumina) con un análisis dirigido de 444 genes asociados a IDPs, detectándose la variante genética patogénica c.337G>C (p.G113R) en heterocigosis en el gen SRP54.

Discusión: Este caso pone de manifiesto la creciente trascendencia del análisis genético en el diagnóstico de estas patologías. La actualización e inclusión de nuevos genes y mutaciones en los estudios genéticos ha hecho posible la detección de la mutación patogénica en el gen SRP54 aportando un diagnóstico definitivo y certero en enfermedades en las que previamente no se habían detectado mutaciones patogénicas.

Bibliografía:

- Carapito, Raphael et al. “Mutations in signal recognition particle SRP54 cause syndromic neutropenia with Shwachman-Diamond-like features.”*The Journal of clinical investigation* vol. 127,11 (2017): 4090-4103.
- Bellanné-Chantelot C, Schmaltz-Panneau B, Marty C, et al. Mutations in the *SRP54* gene cause severe congenital neutropenia as well as Shwachman-Diamond-like syndrome. *Blood*. 2018;132(12):1318-1331.

050
PACIENTE CON ANTICUERPOS ANCA-MPO Y ANCA-PR3 POSITIVOS EN RELACIÓN A SINDROME AUTOINMUNE INDUCIDO

S. Domenech Manteca, M. Imaz Ocharan, J. Uriarte Carpio, I. Benito Lorenzo, A. Martinez De Prado, L. Martinez Salazar, F.J. Aguayo Gredilla.

Hospital Universitario de Basurto, Bilbao.

Introducción: Una enfermedad autoinmune es una condición patológica en la que el sistema inmunitario se convierte en agresor de órganos, tejidos y células propias. El desarrollo de esta patología depende de la confluencia de distintos factores como la susceptibilidad genética, factores ambientales y factores relacionados con trastornos de la regulación. Presentan gran complejidad clínica con manifestaciones muy variadas y poco específicas, de ahí su difícil diagnóstico y tratamiento.

Shoenfeld y Agmon-Levin acuñaron el término “Síndrome Autoinmune/autoinnflamatorio Inducido por Adyuvantes” (ASIA) como una entidad autoinmune con antecedente de exposición a una sustancia ajena al organismo capaz de generar una respuesta inmunológica hiperactiva.

Exposición del caso: Mujer de 59 años derivada al servicio de reumatología por artralgias en las manos y molestias articulares en rodillas. Como antecedentes de interés, presenta ileitis estenosante en seguimiento por especialista digestivo. Desde reumatología se solicita radiografía de manos con hallazgos de osteoporosis yuxtarticular y rizartrosis. En la analítica destacan:

PCR (8,84 mg/L) y ferritina (163 ng/mL) elevadas, ácido úrico y proteinograma sin anomalías. La cuantificación de inmunoglobulinas séricas, c3 y c4 estaban dentro del rango de normalidad. El estudio de autoinmunidad refleja positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) con patrón homogéneo a título 1/10.240 así como anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) a título 1/640 con patrón c-ANCA y p-ANCA. La cuantificación de ANCA revela unos valores elevados de anticuerpos antimieloperoxidasa (MPO) y antiproteinasa-3 (PR3), respectivamente 25 y 15 U/mL. Además, presenta aumento de anticuerpos IgG anticardiolipina (11 U/mL) y Ac igG antibeta2glicoproteina1 (28 U/mL). El estudio de hemostasia y anticoagulante lúpico resultaron negativos. Con todo ello, se pautó tratamiento y se programó control en 4 meses.

Durante el seguimiento por el servicio de digestivo, la paciente refiere episodios recurrentes de dolor abdominal y diarrea. Se solicita ecografía y entero-RMN, que coinciden con hallazgos compatibles con enfermedad de Crohn en fase estenosante, con afectación parcheada de un segmento largo del íleon distal. La determinación de calprotectina demuestra valores mantenidamente elevados (180 mg/Kg heces)

En el control de reumatología, la paciente refiere un empeoramiento y se realiza RMN abdominopélvica visualizándose una trocanteritis. La analítica presenta una PCR de 8,18 mg/L y ferritina de 158 ng/mL.

En el estudio de autoinmunidad, se observan ANA mantenidos, ANCA con mismo patrón a mayor título (1/1280), MPO y PR3 elevados (20 y 11 U/mL respectivamente) acompañados de elevación de anticuerpos anticardiolipina y antibeta2glicoproteina de tipo IgG.

Discusión: Presentamos un caso de características inusuales, con presencia persistente de ANCA positivos con títulos elevados tanto para anticuerpos MPO como PR3 mantenidos en posteriores analíticas de control desde su identificación. Analizar los autoanticuerpos es un elemento central en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Los ANCA pueden estar presentes en varios tipos diferentes de enfermedades autoinmunes, entre ellas la enfermedad inflamatoria intestina como es la enfermedad de Crohn. Con todos los datos obtenidos, la paciente fue finalmente etiquetada de osteoartrosis generalizada y enfermedad de Crohn fistulizante por autoinmunidad inducida.

Bibliografía:

- A case of MPO- and PR3-ANCA-positive hypertrophic cranial pachymeningitis with elevated serum IgG4. A. Iguchi A.,Y. Wada, D. Kobayashi,H. Sato,T.Oyama,T. Nakatsue, S. Murakami, T.Kuroda, M.Nakano. I. Narita.
- Mod Rheumatol (2013) 23:151–155
- Clinical spectrum of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. R. J.Falk, P.A. Merkel. Overview UpToDate.
- 'ASIA' e Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin. Journal of Autoimmunity 36 (2011) 4-8.

051

PACIENTE CON LES EN TRATAMIENTO CON BELIMUMAB. EVOLUCIÓN DE MARCADORES DE AUTOINMUNIDAD

E. Casado Valentinetti, C. Garcia Del Castillo Perez De Madrid, L.M. Guerri Cebollada, F. Velasco Peña, P. Megia Galiano, C. Gonzalez Mohino Vazquez De Agredos.

Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares.

Introducción: Belimumab (BLM) es un anticuerpo monoclonal humano Ig G1 que inhibe la forma soluble del estimulador del linfocito B e inhibe la supervivencia de las células B (incluyendo células autorreactivas) y reduce la diferenciación a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Es el primer fármaco biológico indicado para Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Se considera tratamiento adyuvante en pacientes de ≥5 años con LES activo, autoanticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anti-ADNn positivo y bajo nivel de Complemento) a pesar del tratamiento estándar . La administración es por vía intravenosa.

Exposición del caso: Mujer de 49 años diagnósticada de LES y síndrome antifosfolípido en 1998. Nefritis lúpica en Marzo de 2000,tipo IIB, poteinuria y microhematuria sin alteración de función renal.

El tratamiento inicial fueron esteroides y antipalúdicos. Se suspendió en 2002 por toxicidad y se pautó Micofenato, presentando tolerancia irregular, suspendiéndose al año por leucopenia. En 2007 se retomó el tratamiento con Micofenato y se añadió Azatioprina por aumento de proteinuria y leucopenia, manteniéndolo hasta 2017.

En 2018 se inicia con Ciclosporina por proteinuria, leucopenia y clínica articular. No tolera y el mismo año se vuelve a Azatioprina hasta que en 2020 se inicia con BLM y Prednisona, tratamiento que mantiene hasta ahora.

Como antecedentes personales destaca una hepatitis B pasada y tres embarazos,dos llegan a término con tratamiento anticoagulante.

Las principales manifestaciones por la que se indicó BLM fueron articulares y cutáneas.

Discusión: Según bibliografía encontrada, una vez alcanzada la respuesta clínica e inmunológica (negativizacion de anti-DNAn, normalización de los niveles de Complemento y de la hipergammaglobulinemia) debe plantearse la duración del tratamiento de BLM. El estudio BLISS-76 mostró la pérdida de significación estadística a las 76 semanas,y Merrill et al. comunican el mantenimiento de la eficacia al menos durante 4 años de tratamiento.

Evaluamos el seguimiento analítico desde tratamiento con BLM en esta paciente, analizando los valores de los siguientes parámetros:

- LEUCOCITOS: se mantienen bastante estables a diferencia de otros tratamientos anteriores.
- COMPLEMENTO C3 Y C4 : no varían con respecto a los tratamientos anteriores, manteniéndose por debajo de valores de referencia.
- ANA (Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) HEP-2010,Euroimmune): se mantienen positivos, con patrón homogéneo > 1 / 1280.
- ANTICUERPOS anti-DNA (Crithidia Luciliae), IFI: son positivos, pero en las últimas determinaciones se

negativizan.
- INMUNOBLOTING DE ENAS (Euroimmune): positivo para anticuerpos anti- DNAn (++) y Nucleosoma (++), negativizándose en las últimas determinaciones.

Conclusión: El BLM ha demostrado en práctica clínica ser una alternativa terapéutica en pacientes con LES con manifestaciones cutáneas o articulares refractarios a inmunosupresores convencionales. En nuestro caso, la paciente sigue con síntomas articulares y dado que no refiere mejoría clínica de marcadores inmunológicos se está valorando volver al tratamiento con Micofenato a dosis bajas. Lo excepcional de nuestro caso es que la paciente lleva más de 20 años con diagnóstico de LES, dato que no hemos encontrado en ningún estudio (3) de seguimiento con BLM, considerando este dato como una posible falta de respuesta al tratamiento.

Bibliografía:

- Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 2. Art. No.: CD010668. DOI: 10.1002/14651858.CD010668.pub2.
- Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMIM. Ramos-Casalsa, G. Ruiz-Irastorzab, J. Jiménez-Alonsoc y M.A. Khamashtad,en nombre del Comité de Consenso sobre el uso de belimumab, Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
- C.Rodriguez Escalera, M.J. Garcia Villanueva,F.J:Hidalgo Bermejo,A.M.Zurita Guisado,M.C. Terrés Goena,C. San Román Gutierrez,M.F.Perello y N.Bahamontes-Rosa.)RC037-Uso de Belimumab en el tratamiento de LERS en la Práctica Clinica Real:Resultados en España Reumatol Cin.2020;16 (Espec Cong):392.

052
PATRÓN CITOPLASMÁTICO "ANTI RODS AND RINGS" (RR) EN AUSENCIA DE HEPATITIS C

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

Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

Introducción: Los anticuerpos anti-RR se han descrito recientemente como un patrón citoplasmático en inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células Hep-2. El Consenso Internacional (ICAP) sobre Patrones de Anticuerpos Antinucleares (ANA) ha añadido este patrón anti-celular como "AC-23" en su guía, describiéndolo como "corpúsculos con forma de anillos, comas o bastoncillos en el citoplasma de células en interfase".

Desde su primera identificación, se ha considerado que este patrón se encuentra principalmente en pacientes con virus Hepatitis C (VHC) tratados con terapia combinada interferón-α pegilado (IFN)/ribavirina.

Por otro lado, los anticuerpos anti-centrómetro (ACA) se encuentran en pacientes con esclerosis sistémica (ES), especialmente en aquellos con una forma cutánea de la enfermedad y sin afectación pulmonar. La principal asociación de este anticuerpo es con el síndrome CREST (Calcinosis, Raynaud, disfunción Esofágica, eSclerodactilia y Telangiectasia). Rara vez se encuentra en la forma difusa de la ES ni en otros trastornos del tejido conectivo.

Caso clínico: Mujer de 51 años que acude a consulta de reumatología derivada por su médico de atención primaria por artralgias en manos de años de evolución, que ha empeorado en la última semana. No toma tratamiento habitual y trabaja como peluquera.

Ante la clínica, se solicita radiografía de tórax (sin alteraciones), radiografía de manos (sin alteraciones), un electromiograma (se observa síndrome de túnel carpiano), y una capilaroscopia (inespecífica).

Adicionalmente, se solicita analítica completa, con los siguientes resultados:
- Bioquímica normal, incluyendo proteína C reactiva, Complemento y factor reumatoide negativos.
- Hemograma y estudio de Orina sin alteraciones.
- Estudio síndrome antifosfolípido negativo.
- ANA Positivo con un doble patrón: Centrómero CENP-b y CENP-a (Título 1/10240) y Citoplasmático rods and rings (Título 1/640).

Ante el patrón centrómero se investiga la presencia de clínica de conectivopatía para descartar síndrome CREST. La paciente no refiere fenómeno de Raynaud, disfagia, sequedad de mucosas, ni fotosensibilidad. Tampoco se observan esclerodactilia, telangiectasias, alopecia, aftas, lesiones cutáneas, ni otra clínica sugestiva de conectivopatía, descartándose por tanto la ES.

Ante la presencia del patrón anti-RR, se solicitan serologías víricas (VHC y VHB), que resultan ser negativas.

En la actualidad, tras meses de seguimiento, no cumple criterios de conectivopatía ni se ha observado seroconversión, y se sigue controlando a la paciente para llegar al diagnóstico etiopatológico.

Conclusión: Los anticuerpos anti-RR son aún poco conocidos. Inicialmente se consideraron específicos para pacientes con VHC en tratamiento con rivabirina/IFN, aunque se han descrito recientemente también en otras condiciones clínicas o incluso en individuos sanos. En el caso que reportamos, se detectan autoanticuerpos con patrón anti-RR, en una mujer no infectada por VHC. Este caso es atípico y apoya la hipótesis de que este patrón no está limitado exclusivamente a dicha condición clínica. El laboratorio, con los datos aportados, ayudó en el diagnóstico diferencial inicial, y actualmente sigue siendo importante en el seguimiento de la paciente.

Bibliografía:

- Kumar M., Rods and Rings Antinuclear Antibody Pattern in Non Hepatitis C Patients: A Series of Five Cases with Review of Literature, Journal of Clinical and Diagnostic Research, Vol-14(9), 2020, 1-4.
- Magerl M., ANA-Hep2 Positive with Anti-Rods and Rings Pattern in a Child without Hepatitis C under Treatment: Case Report, Journal of Rheumatic Diseases and Treatment, 5:073, 2019, 1-4.
- Zhang MS., The value of anti-rods and rings antibodies in patients with nonhepatitis virus infection, MD-Journal, 100:20, 2021, 1-6.
- Alsius M., Autoantibodies to cytoplasmic rods and rings in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals: The role of prior treatment with interferon plus ribavirin, Gastroenterol Hepatol., 42(2), 2019, 82-89.

053
PATRÓN COMPLEJO DE ANAS EN LA HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO-1: A PROPÓSITO DE UN CASO

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

Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

Introducción: La hepatitis autoinmune (HAI) es una afectación crónica del parénquima hepático por ataque de linfocitos-T. La HAI se diagnóstica mediante el uso de la tabla de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA) que reúne características tanto histiológicas como analíticas. Entre ellas destacan la hipertransaminasemia, hipergammaglobulinemia, infiltrados linfoplasmocitarios, necrosis erosiva y presencia de autoanticuerpos.

Existen diferentes subtipos de HAI. La HAI tipo1 (HAI-1) se asocia con la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) y/o anticuerpos frente al antígeno soluble hepático/hígado-páncreas (SLA/LP). La HAI-2 se asocia con anticuerpos contra los microsomas hepatorrenales tipo-1 (LKM-1) y/o contra la proteína citosólica hepática (LC1). Afecta principalmente a mujeres jóvenes, tiene un inicio más agresivo y mayor propensión de progresar a cirrosis.

Exposición del caso: Mujer de 45 años remitida al servicio de digestivo por hipertransaminasemia en varios controles rutinarios. Al explorar a la paciente se encuentra asintomática, con abdomen blando y depresible, sin dolor a la palpación ni signos de irritación peritoneal, sin masas ni visceromegalias. Bebedora social, sin historia de abuso de alcohol, tabaco u otras drogas. Niega toma de productos de herboristería, infusiones y fármacos que puedan tener afectación hepática. En la analítica destacan GGT, AFP e IgG elevadas. Para descartar una hepatitis vírica se determinaron anticuerpos frente al Virus de la Hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), virus Herpes 1 y 2, citomegalovirus (CMV) y Virus Epstein-Barr (VEB), siendo todos ellos negativos. Adicionalmente, se determinaron ceruloplasmina, alfa1-antitripsina, tirotropina, transferrina, ferritina y hierro, siendo todos ellos también normales. Las pruebas de imagen realizadas (ECO y TAC) no mostraron alteraciones significativas.

Los ANA se realizaron mediante inmunofluorescencia indirecta sobre células HEP-2 (Euroimmun®), resultando ser positivos a título 1/640 con el siguiente patrón: centrómero (AC-3), nuclear dots (AC-6, 7) y moteado (AC-4, 5). Los resultados fueron confirmados por inmunoblot (Euroimmun®) dando positivo los antígenos SP100 ++ y Centrómero +++. Los anticuerpos antimitocondriales (AMA), anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), ASMA, SLA, LP, LKM-1 y LC-1 fueron negativos.

Ante estos datos la paciente es diagnosticada de HAI tipo 1 con ANA positivos y se le pauta ácido ursodesoxicólico como tratamiento. En controles sucesivos se detecta una normalización de las transaminasas y se le realiza un fibroscan con resultado compatible con ausencia de fibrosis significativa. Se clasifica la paciente como de buen pronóstico.

Discusión: En la HAI se suele observarse la presencia de ANAs con patrón de nuclear dots o membrana nuclear. Sin embargo, en ocasiones se pueden encontrar patrones mucho más complejos, que requieren de un ojo experto para su interpretación. En nuestro caso, aparece un patrón con nuclear dots (AC-6, 7) y moteado (AC-4, 5), pero además se observa un patrón centromérico (AC-3), confirmados ambos posteriormente mediante inmunoblot. A pesar de este patrón complejo, la paciente continúa asintomática con medicación y control anual. El trabajo del especialista de laboratorio resulta indispensable para el diagnóstico de HAI, puesto que es clave la positividad de autoanticuerpos en la tabla GIHA de puntuaciones.

Bibliografía:

- Mack. CL, Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases, Hepatology, Volume 72(2), 2020 Aug, Pages 671-722.
- Gatselis. NK, Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics, World J Gastroenterol, Volume 21, 2015, Pages 60-83.
- Sucher. E, Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies, J Immunol Res, 2019, 2019:9437043.

054
PERITONITIS EOSINOFÍLICA EN DIÁLISIS PERITONEAL

M.D.R. Jiménez Machado, A. Dayaldasani Khialani, R. Zambrana Moral.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: La peritonitis eosinofílica se define como la presencia de más de 30 eosinófilos/mm3 o más del 10% del recuento celular total en el líquido de diálisis peritoneal, en pacientes que se encuentran en diálisis peritoneal como terapia de reemplazo renal.

Su incidencia varía del 16 – 60 %. Normalmente aparece dentro de las 4 primeras semanas de la inserción del catéter aunque puede aparecer desde el primer día hasta 6 meses más tarde.

Suele tener un curso benigno y autolimitado y se asocia con cultivos estériles.

La causa de la peritonitis eosinofílica es por ahora incierta pero se sospecha que puede estar relacionada con una reacción alérgica a algunos componentes de la diálisis peritoneal.

Aunque es un proceso benigno y autolimitado se han descrito tratamientos exitosos con corticoides o antihistamínicos con la finalidad de mejorar el dolor abdominal o mantener la permeabilidad del catéter.

Exposición del caso: Paciente de 19 años, monorreno por agenesia renal derecha y ERC estadío 5 secundaria a nefropatía intersticial por reflujo. Creatinina: 6,9 mg/dL, eGFR: 11 mil/min con diuresis residual amplia de 3 – 3,5 L/día.

En Noviembre de 2021 se coloca catéter peritoneal sin incidencias inmediatas.

Desde el primer lavado, a las 48 h, presenta problemas en el drenaje, visualizándose en Rx de abdomen punta de catéter peritoneal en hipocondrio derecho y abundantes

heces en marco cólico. Dos meses después el catéter permanece disfuncionante para drenaje, no así para infusión. Su colocación parece corregida tras tratamiento con laxantes durante este periodo, pero continua con fallo de drenaje, por lo que se ingresa al paciente para recolocación del catéter peritoneal en Febrero de 2022.

Tras la recolocación del catéter, en la infusión y primer drenaje del mismo, se obtiene un líquido turbio con características compatibles con proceso infeccioso. Se inicia tratamiento antibiótico empírico estando el paciente asintomático.

Durante el mes de Febrero el paciente permanece asintomático y se le realizan sucesivos controles del líquido de drenaje peritoneal, observándose los siguientes resultados.

	4/2	7/2	11/2	15/2	21/2
Hematíes /mcL	700	200	100	100	<100
Leucocitos /mcL	1513	559	469	872	294
Polimorfonucleares (%)	82	39	49	51	52
Mononucleares (%)	18	61	51	49	48
Eosinófilos (%)	10	24	39	30	34
Cultivo bacteriano	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

En Marzo de 2022 el paciente se somete a un trasplante renal.

Discusión: Ante la presencia de líquido turbio con cultivos bacterianos negativos en pacientes que inician diálisis peritoneal, es necesario considerar,dentro del diagnóstico diferencial, el de peritonitis eosinofílica.

Bibliografía:

- Raola Sánchez, Peritonitis eosinofílica. Reporte de un caso en el Instituto de Nefrología Abelardo Büch López, Revista Cubana de Cirugía, v42, n.3 Julio-Sep 2003.
- Chambi Macedo ME, Peritonitis eosinofílica en un paciente con diálisis peritoneal continua ambulatoria tratada exitosamente con esteroides, Rev Soc Peru Med Interna 2017; vol 30 (2), pag 82-84.
- Pérez-Fontán M,Incidence and significance of peritoneal eosinophilia during peritoneal dialysis-related peritonitis.Perit Dial Int 2003;23:460-4.

055
POLEN COMO AGENTE MEDIOAMBIENTAL PRODUCTOR DE TRASTORNOS INTESTINALES

J. De La Torre Fernández[1], F.M. Rodríguez Peña[2], I. Rodríguez Sánchez[1], M.M. Arrebola Ramírez[1].

[1]Hospital Comarcal de la Axarquia, Velez; [2]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: La cantidad de granos de polen por metro cúbico de aire puede llegar a 10000 o más granos. Un adulto respira de 8 a 10 metros cúbicos de aire al día. Lo que supone que respiramos 100000 o más partículas polínicas diarias. Estas partículas quedan atrapadas en el moco nasofaríngeo y traqueobronquial y por el barrido mucocilial del epitelio repiratorio lo deglutimos y pasa al estómago donde son atacado por el jugo gástrico y de aquí al intestino, donde son digeridos por las enzimas del tubo digestivo y por la actividad del metabolismo de las bacterias intestinales.

Objetivos: El propósito del presente estudio es demostrar que no todos los pacientes digieren el polen ingerido y que el polen en algunos pacientes recorren todo el tubo digestivo durante las 72 horas que dura la digestión, actuando como antígeno e inflamando la mucosa intestinal produciendo síntomas digestivos y enfermedades intestinales.

Material y método: Heces de 273 pacientes. Concentración tras centrifugación y visualización al microscopio óptico. Test del acetocarmín, cultivo en sacarosa 10% y tratamiento con clorhídrico 0.1 M (ph 0.5-1.5).

Resultados: Hemos encontrado restos polínicos entre un 9 y un 32% de las 342 muestras estudiadas con una media de 17%. 136 pacientes presentaban diarrea, 109 dolor abadominal y 28 prurito anal y otros síntomas. Por sexo 129 fueron hombres y 124 mujeres. Por edades menor de 16 años 213, entre 17 y 40 años 29 y mayor de 41 años 31 pacientes. Las enfermedades que presentaron el 40% fueron de colon irritable, 1% de colitis ulcerosa y un 1% de enfermedad de Crohn. El resto fueron diagnosticados de trastornos intestinales.

Conclusión: Los pacientes que no digieren el polen y por tanto no destruyen las moléculas antigénicas portadas por él están en contacto una media de 72 horas con el epitelio intestinal interactuando con los receptores celulares tipo NOD, TOLL, CLR, receptor lipídico del polen, CMH clase II produciendo inflamaciones y secreción de sustancias proinflamatorias diferenciando los linfocitos del GALT a Th1, Th2 y Th17 produciendo sintomatología y enfermedades intestinales.

Bibliografía:

- Aguilera Padilla, F., & Ruiz Valenzuela, L (2010). Estudio de la Producción Polínica del olivo (Olea europea L.). Revista Electrónica de Mediambiente, 7, 41-52.
- Abul K, Abbas. Inmunología celular y mmolecular 9ª edición, Pag. 66-303.
- Elson C. In Gastrointestinal and Liver Disease. Vol. 1, Pag. 18. 11th Edition. Elservier (2021).

056
PRESENCIA DEL ALELO HLA DQA1*05 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS TRATADOS CON ANTI-TNF

N. Goñi Ros, P. Sienes Bailo, C. Abadía Molina, T. García De Carellán Macia, R. González Tarancón, S. Izquierdo Álvarez, E. García González, L. Rello Varas.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Entre las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID), que comparten una inflamación crónica sistémica, destacan la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y psoriasis entre otras. En cuanto al uso de fármacos anti-TNFα (infliximab, adalimumab, etanercept…) para su tratamiento, la respuesta inadecuada no es tan rara y parece debida a diversas causas. El desconocimiento de factores predictores de su eficacia y seguridad en el paciente individual resulta algo limitante, y disponer de ellos supondría

un avance en el camino de la medicina personalizada. Recientemente, se ha identificado un marcador genético que podría ayudar a individualizar el tratamiento anti-TNF, describiéndose una asociación significativa entre la presencia del alelo HLA-DQA1*05 y el desarrollo de anticuerpos anti-TNF (AAF), con la consiguiente disminución de los niveles del fármaco y pérdida de respuesta.

Calcular la prevalencia del alelo HLA-DQA1*05 en nuestros pacientes con IMIDs tratados con anti-TNF, y compararla en dos grupos de pacientes: con y sin AAF.

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se analizaron 981 pacientes durante el período de enero 2018-marzo 2022. Como criterios de inclusión, se establecieron: presencia de IMID, y tratamiento con Adalimumab/Infliximab. Los datos se obtuvieron del Sistema de Información de Laboratorio (*Modulab*). Se consideraron variables de estudio: edad, sexo y raza (caucásica/asiática/africana) del paciente; servicio clínico de procedencia; tipo de anti-TNF administrado; presencia de AAF (si/no); realización de estudio genético del alelo HLA-DQA1*05 (si/no); y en los casos positivos, motivo de la solicitud y resultado (presencia/ausencia). Los datos se procesaron y analizaron con Excel y SPSS.

Se estudiaron 981 pacientes con IMID en tratamiento con un antiTNF (667 Adalimumab+314 Infliximab). Con una media de edad de 47 años, 47,8% (469/981) eran mujeres y 52,2% (512/981) varones. De ellos, únicamente se había estudiado genéticamente al 17,7% (174/981), ya que la determinación de la presencia del alelo HLA-DQA1*05 se implementó en nuestro laboratorio en 2021. En la población estudiada, se observó una prevalencia del alelo del 39,7% (69/174; 44/110 Adalimumab, 25/64 Infliximab).

La técnica empleada para estudiar la presencia/ausencia de AAF detecta únicamente la forma libre de anticuerpos, quedando indicada únicamente en los casos con niveles de fármaco indetectables. Así, el desarrollo de inmunogenicidad se estudió en el 15,8% de los pacientes (155/981; 74/667 Adalimumab, 81/314 Infliximab). La presencia de AAF se observó en el 50,3% de los pacientes (78/155; 50/74 Adalimumab, 28/81 Infliximab). De estos, sólo se disponía de estudio genético en el 21,8% (17/78; 10/50 Adalimumab, 7/28 Infliximab). La presencia del alelo HLA-DQA1*05 en pacientes con AAF se estimó en un 41,2% de los que disponían de estudio genético (7/17; 5/10 Adalimumab, 2/7 Infliximab).

La prevalencia del alelo HLADQA1*05 descrita en la población estudiada se acerca mucho a la estimada para la población europea (40%). El bajo porcentaje de pacientes estudiados genéticamente representa una limitación del estudio, y podría explicar la mayor prevalencia del alelo en el grupo de pacientes sin AAF con respecto al que sí desarrolla inmunogenicidad haciendo evidente, a la vez, la necesidad de prolongar este estudio en el tiempo para conseguir una n más representativa.

Bibliografía:

- El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of inmune-mediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. J RheumatolSuppl. 2010; 85: 2-10.
- Maini R, St Clair EW, F Breedveld F, et al. ATTRACT Study Group Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial.Lancet. 1999; 354:1932-9.

057
RENTABILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS *ANTI* RECEPTOR DE FOSFOLIPASA A2 (ANTI-PLA2R) PARA DIAGNÓSTICO DE GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA PRIMARIA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

K. Sidak, A. Rodríguez Martín, F. Álvarez Castellanos, A. Pascual Fernández, A. Blanco Hernández, S. Molina Blas, M.J. Ruiz Álvarez, L. Seijas Pereda.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: La glomerulonefritis membranosa (GM) es la primera causa de síndrome nefrótico no diabético en el adulto. Se debe a formación de depósitos inmunes en el espacio subepitelial, entre la lamina rara externa de la membrana basal glomerular y el podocito. La GM se clasifica en primaria o secundaria dependiendo de si es posible hallar una causa responsable como enfermedades sistémicas, infecciones, neoplasias o exposición a ciertos fármacos. La presencia de anti-PLA2R es altamente específica de glomerulonefritis membranosa primaria (GMP).

Objetivos: Los objetivos de este estudio son: estudiar la prevalencia de GMP en nuestra zona, evaluar la rentabilidad de determinación de anti-PLA2R en nuestro hospital, analizar la demanda de peticiones de anti-PLA2R desde servicio de Nefrología y si es necesario adecuar su demanda.

Material y métodos: Se hizo una revisión retrospectiva de resultados de 143 pacientes a quienes se realizó determinación de anti-PLA2R por inmunofluorescencia indirecta (IFI; Euroimmun, Lübeck, Alemania) en el laboratorio de nuestro hospital desde diciembre de 2018 hasta diciembre de 2021. No se tomaron en cuenta las repeticiones de los anticuerpos en el mismo paciente. Después de revisar historias clínicas de pacientes y resultados de la biopsia renal incluyendo los de inmunofluorescencia directa, se eliminaron todos los pacientes, que no cumplian criterios de GM. Según estos criterios seleccionamos 24 pacientes. Se recogieron resultados de mediciones séricas de albúmina, colesterol total, creatinina, C3c, C4, proteinuría en orina de 24 horas y filtrado glomerular estimado (FGE) mediante la fórmula CKD-EPI.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue 56 (IQR: 19,75), la mayoría fueron varones 62,5%. En la analítica de los pacientes: la mediana de albumina fue 3,65 (IQR: 1,23) g/dl, colesterol total 199,5 (IQR: 73,5) mg/dl, creatinina 1,28 (IQR: 1,31) mg/dl, proteinuria en orina de 24 horas 6240 (IQR: 6477,3) mg/24h, FGE 55,7 (IQR: 62,2) ml/min/1,73m2, C3c 129 (IQR: 42) mg/dl, C4 29,9 (IQR: 10,9) mg/dl.

De ellos presentaban: neoplasias (20,8%), enfermedades infecciosas como virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C (16,7%), hipertensión arterial (75%), lupus eritematoso sistémico (8,3%), diabetes mellitus (20,8%) y dislipemia (50%). En el 8,3% de los casos el diagnóstico final fue GMP.

Conclusiones: Aunque la biopsia renal es el gold estandar para el diagnóstico de GMP, la positividad de anti-PLA2R puede evitar su realización, convirtiendose en la herramienta clave en el diagnóstico. Nuestros resultados muestran menor positividad de anti-PLA2R que los reportados en la literatura en la población con GM, que es

alrededor de 70%. La repetición de anti-PLA2R solo está justificada para seguimiento y evaluación de la eficacia del tratamiento prescrito en los pacientes con prueba anteriormente positiva, pero no procede realizar una nueva determinación de anti-PLA2R en caso de resultado previo negativo.

Teniendo en cuenta el precio considerable de la IFI y un alto número de peticiones no justificadas se decidió adecuar la demanda de anti-PLA2R mediante revisión minuciosa de cada caso antes de proceder a la realización de la IFI. La ausencia de criterios de solicitud establecidos hace imposible actuar de otra manera.

Bibliografía:

- Frías Oyarzún A. Prevalencia del anticuerpo anti receptor de fosfolipasa A2 sérico e histológico en pacientes con nefropatía membranosa en un Centro Universitario. Rev Med Chile. 2021; 149 (1): 7-12.
- Segarra-Medrano A. Prevalencia, valor diagnóstico y características clínicas asociadas a la presencia de niveles circulantes y depósitos renales de anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 en nefropatía membranosa idiopática. Nefrología. 2014; 34 (3): 1-8.
- Vilches A. Niveles de anticuerpos antirreceptor de fosfolipasa A2 en pacientes con nefropatía membranosa y síndrome nefrótico. Rev Nefrol Dial Traspl. 2020; 40 (4): 283-294.

058
SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA SECUNDARIO A LUPUS ERITEMATOSO SISTEMÁTICO, A PROPÓSITO DE UN CASO

A.M. Peña Casas, M.D.M. Gallardo García, M.J. Artacho Reinoso, M.D.C. Mérida Rodríguez, M.J. Gómez Díaz, M.A. Romera Cano, M.J. López García.

Hospital Santa Ana de Motril, Motril.

Introducción: El Síndrome de Activación Macrofágica (SAM) es un cuadro clínico severo producido por una respuesta inflamatoria prolongada debido a una deficiencia primaria o defecto en la apoptosis de macrófagos activados. De etiología desconocida, se asocia a altas tasas de mortalidad, probablemente asociada a un diagnóstico y tratamiento tardío. Se asocia a una complicación grave de trastornos inflamatorios sistémicos como la artritis idiopática juvenil (AIJ), lupus eritematoso y otras enfermedades reumáticas.

Exposición del caso: Mujer de 26 años que comienza con astenia progresiva que limitaba su actividad diaria, con pérdida de 5 kg de peso en el último mes y fiebre de hasta 38ºC, xerostomía, aftosis oral dolorosa en paladar, encías y lengua, presentando lesiones papulares eritematosas y dolorosas en pulpejos de dedos de la mano y pies, artritis en tobillos, rodillas, carpos, hombros y dedos. Acné quístico. Fotosensibilidad en cara y escote.

En la analítica al ingreso destacaba una alteración de las pruebas de función hepática con pancitopenia, aumento de ferritina (1200ng/L) y una PCR elevada (30mg/dl), componente monoclonal IgG kappa 0.5 g/dl, CD4 83, anti CPP negativo, antiB2 negativo, ANCA negativos, Ag de Leishmania negativo, serología de CMV IgM e IgG positivo. VIH, VHC y VHB negativos. Brucella y Ricketsia negativas, VHS IgM e IgG positivo. Aumento del número de macrófagos, sin observarse hemofagocitosis, aunque no descarta la existencia de esta. En la ecografía abdominal de inicio se observa esplenomegalia de 13 mm y liquido en pelvis.

En la evolución clínica, a lo largo de 2 meses, la paciente sufre empeoramiento progresivo con cuadros de hemorragia alveolar activa, nefritis lúpica con sd. nefrótico/nefrítico asociado a MAT (microangiopatía trombótica) posible miocardiopatía de estrés, invaginación intestinal de probable origen isquémico resuelta, mono neuritis múltiple con afectación preferente de nervios ciáticos poplíteos externos.

El diagnóstico se confirmó como un LES en alta actividad con SAM asociado +/- síndrome hemofagocítico sin detonante infeccioso objetivado (negativo CMV, TBC, Leishmania).

Su recuperación progresiva y paulatina se basó en un tratamiento precoz con ciclos de plasmaféresis con PFC + CF, bolos de metilprednisona 1 g, Inmunoglobulinas 0.4 mg / Kg, transfusión de 2 CH de hematíes, etc.

Discusión: La paciente es estudiada en primera instancia por síndrome constitucional con fiebre compatible con posible leishmaniosis mucocutánea,al presentar dificultad para deglutir, aftosis en la boca, lengua, encías, labios y nariz, hepatomegalia, etc pero pronto se empezó a sospechar síndrome de activación macrofágica en el contexto de posible lupus eritematoso sistémico ya que se descartó el origen infeccioso al ser negativa cultivo y PCR para Leishmania, con ANA positivo con patrón moteado, ADN-ds, anti-histona y antinucleosoma positivos, HLA B51 negativo, HLA b27 negativo.

Esa sospecha del SAM por la clínica tan severa, hizo que manera multidisciplinar se trabajara desde todas las especialidades de modo conjunta y precoz e iniciando pautas de tratamientos basadas en bolos de metilprednisona y ciclos de plasmaféresis, con la progresiva recuperación de la paciente.

Bibliografía:

- A.A. Grom. Natural killer cell dysfunction. A common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. Macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis. Arthritis Rheumatol, 50 (2004), pp. 689-698.
- T. Bennett,*et al*. Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol, 64 (2012), pp. 4135-4142.

059
SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MASTOCITARIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. El Moutawakil El Alami, R. Peréz Garay, P. Conde Rubio, E. Martinez De La Puente Molina, L. Salazar Ibañez, D. Jiménez González, A. Belaustegui Foronda.

Hospital de Cruces, Barakaldo.

Introducción: El Síndrome de activación mastocitaria, o MCAS (Mast cell activation syndrome), es un trastorno mastocitario, una enfermedad inmunológica en la que los mastocitos secretan mediadores químicos en exceso e inadecuadamente, causantes de la anafilaxia y shock

anafiláctico.

Los mastocitos participan en las reacciones alérgicas inmediatas liberando mediadores químicos almacenados en sus gránulos, causando una reacción inmediata tipo I. Esta reacción se desencadena, cuando el anticuerpo IgE presente en las superficies de los mastocitos, se une a un alérgeno provocando una activación, degranulación y liberación de triptasa, histamina y otros mediadores inflamatorios. Estos marcadores son las pruebas analíticas en el diagnóstico del SAM: Elevación de la triptasa sérica y de N-metilhistamina en orina, 11B-prostaglandina F2α (PGF2α-11B) y/o leucotrieno E4 (LTE4) séricas.

Estos marcadores bioquímicos también se pueden observar en el contexto de una "activación secundaria", desencadenada ante estímulos externos (medicamentos, infecciones u venenos). O bien por una liberación espontánea de éstos mediadores por activación de señales internas anómalas, en el contexto de una "activación monoclonal primaria", Mastocitosis.

Exposición del caso: Mujer de 61 años que presentó un episodio de anafilaxia, con angioedema, eritema generalizado, opresión torácica, vómito y diarrea. Antecedentes clínicos de Tiroidectomia total, hirsutismo y Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS) severo.

En la analítica de ingreso presentó acidosis respiratoria grave: pH 7,13 pCO2 43 mmHg HCO3- 15 mmol/L Lactato 12,6 mmol/L), Na 129 mEq/L K 6,8 mEq/L Urea 30 mg/dL Cr 1,21 mg/dL TFG 49 mL/min/1.73m2. Dímero 80.000 ng/mL.

	0 horas	Tras 1h	Tras 2h	Tras 1 día	Tras 4 días	15 días	1 mes	5 meses
Triptasa	57.6	45.8	50.2	6.94	3.93	5	5.46	4.73

En el servicio de Urgencias recibe tratamiento con adrenalina, corticoides y bicarbonato, mejorando clínicamente.

Se remite al servicio de Alergología donde se realiza:

- Pruebas cutáneas → Todo negativo.
- Determinación de IgEs e ISAC → Todo negativo.

Para descartar un Sd monoclonal de activación mastocitaria se remite al Servicio de Hematología y al Servicio de Medicina Interna (MI) para descartar un Sd Carcinoide:

Servicio Hematología: se solicitó aspirado y biopsia de médula ósea. No se identificó mastocitos ni de morfología normal ni atípicos. Estudio genético de mastocitosis negativo

Servicio de MI: Se sospechó un Sd Carcinoide por el flushing, la clínica digestiva y Cromogranina A sérica elevada.

Ante los resultados analíticos del estudio de alergia in vivo e in vitro, cinética de la una triptasa sérica, 5HIIA y Octreoscan normal, se sospecha un Sd de Activación Mastocitaria No clonal. SAMNC se confirma por una buena respuesta al tratamiento (triple bloqueo con antiH1, antiH2 y antiLT) reapareciendo los síntomas con la retirada de éste.

Discusión: El diagnóstico de síndrome de activación monoclonal de mastocitos requiere una alta sospecha clínica en pacientes con anafilaxia recurrente y el estudio de marcadores séricos en la fase aguda.

La presencia en el catálogo de Urgencias de la solicitud de Triptasa sérica es fundamental para el Diagnóstico Diferencial de las distintas presentaciones del Sd de activación mastocitaria.

Bibliografía:

- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2017;91(11):1147-1159. DOI: 10.1002/ajh.09111.
- Pardanani A. Systemic mastocytosis: disease overview, pathogenesis, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2012;26(5):1117-1128. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.08.001.
- R Cardona, MA Muñoz-Ávila, C Gómez-Henao - Revista alergia, 2019 - scielo.org.mx.

060
SÍNDROME DE BARTH: RETOS EN EL DIAGNÓSTICO Y ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

P. Lesmes-García Corrales, R. Muñoz García, A. Jurado Orozco, J.M. Lucena Soto, C. Delgado Pecellín.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: El síndrome de Barth (BTHS) o aciduria 3-metilglutaconica tipo 2 es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por mutaciones en el gen *TAZ* que codifica la proteína tafazzina, aciltransferasa mitocondrial involucrada en el metabolismo de la cardiolipina. Es un error congénito del metabolismo de los fosfolípidos caracterizado por miocardiopatía dilatada, miopatía esquelética, neutropenia, retraso en el crecimiento y aciduria orgánica (aumento de la excreción urinaria de ácido 3-metilglutacónico(3-MGCA)). La prevalencia estimada es de 1/454,000.

Exposición del caso: Varón de 13 meses de edad que acude a consulta por fallo de medro. Sin antecedentes familiares de interés, hijo único de padres sanos no consanguíneos. Embarazo que cursa con crecimiento intrauterino retardado (CIR), parto a las 40 semanas, bajo peso al nacimiento(2.380g). Ingresado en periodo neonatal por inapetencia y escasa ingesta sin vómitos con diagnóstico de deshidratación hiponatrémica y malnutrición al alta. Prueba del talón negativa, vacunación correcta. En varias ocasiones acude a urgencias por fiebre de varios días de evolución y al mes de vida es ingresado a causa de una meningitis por enterovirus. Durante el ingreso se detecta soplo cardíaco e hipertransaminasemia en pruebas complementarias realizadas, derivándose a cardiología y digestivo.

Se realizan diferentes pruebas complementarias para completar estudio metabólico (Tabla 1). En la exploración peso 7,890kg(P1) y longitud 73cm(<P1).

Ecografía abdominal: hepatopatía.
Miocardiopatía hipertrófica.
Cariotipo 46XY.
Neutropenia(Neutrófilos: 2,2%;VN 25-65%)(0,30 x10e9/L;VN 1,5-8).
Hipertransaminasemia(AST 84 UI/L;VN:<40UI/L)(ALT 62 UI/L;VN:<30UI/L)
Aumento de ácido láctico(8,28mmol/L;VN0,40-1,80), pirúvico(88,20 µmol/L;VR30-70µmol/L), b-hidroxibutirato(1484,50µmol/L;VN15-700µmol/L), y de ácidos grasos libres (1700 µmol/L;VN200-600µmol/L). Acetoacetato normal.
Aumento de ácido3-metilglutárico y 3-metilglutacónico en orina.

Tabla 1: Pruebas complementarias realizadas.

Estudios posteriores confirman neutropenia, llegando a ser absoluta, motivo por el que se realiza punción medular observándose bloqueo completo de la granulopoyesis neutrófila que está presente pero sin madurar. Se inicia tratamiento(Filgrastim y azitromicina profiláctica).

Para conocer la causa primaria de la aciduria3-metilglutacónica se realiza estudio genético mediante secuenciación de nueva generación (NGS), detectándose una deleción (c.302_311delACATCTGCTT; (p.D101Afs*35) en hemicigosis en el gen *TAZ*, no descrita previamente en la literatura pero considerada potencialmente patogénica por dar lugar a un codón de parada prematuro que interrumpe la síntesis proteica. Se realiza estudio genético materno detectándose la misma mutación.

Discusión: Un desafío importante para el diagnóstico de BTHS es la variabilidad fenotípica, algunos pacientes no desarrollan neutropenia, otros carecen de aumento de 3-MGCA y una minoría no presenta miocardiopatía. Es una enfermedad multisistémica en la que la cardiopatía e infecciones son complicaciones potencialmente mortales. Resulta imprescindible un abordaje multidisciplinar que permita un diagnóstico temprano, evite complicaciones futuras y permita realizar un seguimiento adecuado.

El laboratorio es fundamental en el diagnóstico y seguimiento de BTHS, siendo imprescindible para realizar consejo genético en futuros embarazos de hijos varones. En este caso, los padres tuvieron un segundo hijo varón cuyo diagnóstico genético se realizó al nacimiento, detectándose la enfermedad en los primeros días de vida. Gracias a que se instauró un tratamiento precoz, no se desarrollaron síntomas graves. Asimismo, se ha encontrado una nueva mutación potencialmente patogénica no descrita previamente en la literatura.

Bibliografía:

- Clarke, S. L., et al. “Barth syndrome”. *Orphanet journal of rare diseases*. 8, 23. 2013.
- Ghosh, S., et al. “ Mitochondrial dysfunctions in barth syndrome”. *IUBMB Life.* 71(7). 2019. 791-801.
- Ferreira C., et al. “Barth Syndrome”. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle. 2014. 1993-2022.

061
SÍNDROME DE SCHMIDT: A PROPÓSITO DE UN CASO

A.M. Rodrigo Valero, C. Rabanal Álvarez, L. López Montoro.

Hospital Universitario, Guadalajara.

Introducción: Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios son afecciones poco frecuentes que se distinguen por la coexistencia de al menos dos enfermedades glandulares autoinmunitarias. Se clasifican en tres tipos, la tipo I o juvenil y la tipo II y III o del adulto. El tipo II o síndrome de Schmidt es el más prevalente, presenta herencia poligénica y se caracteriza por enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmunitaria o diabetes mellitus tipo I, que pueden vincularse con otras alteraciones de naturaleza autoinmunitaria, como vitíligo, hepatitis autoinmunitaria, miastenia gravis, anemia perniciosa, enfermedad celiaca y alopecia areata, entre otras.

Exposición del caso: Se presenta un caso de una mujer de 53 años que acude al servicio de Urgencias con astenia, hiperpigmentación cutánea en encías, codo y manos, hipotensión y dolores musculo articulares. Como antecedentes personales presenta un hipotiroidismo primario autoinmune, lupus cutáneo, ITUs de repetición y menopausia a los 52 años. Se encuentra en tratamiento con levotiroxina de 100 µg.

Analíticamente destaca sodio de 132 mmol/L (135-145), reactantes de fase aguda como VSG de 55 (1-15) y PCR 29.7 mg/dL (0-8) elevados. Respecto al perfil tiroideo presenta una TSH de 1.29 mUI/L (0.35-4.5), T4L de 1.13 ng/dL (0.7-1.5) y anticuerpos ATPO de 275.38 U/mL (0-5.61). Respecto a las hormonas sexuales presenta FSH de 49.9 UI/L, LH de 35.5 UI/L y estradiol de 20 pg/mL, todas ellas en rango postmenopáusico. Sin embargo, presenta un DHEAS de 19 µg/dL (56-283), cortisol de 1.8 µg/dL (3.7-19.5) y ACTH de 1615 pg/mL (7-63), aldosterona <17 pg/mL (35-300) y actividad de renina de 31.4 ng/ml/h (hasta 5) confirmándose una insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison. Para valorar su origen autoinmune se realizaron los anticuerpos antiadrenales obteniéndose un título de 1:80 (>1:20) y anticuerpos anti-21-hidroxilasa obteniéndose un índice de 14.71 (>1), confirmándose así su origen.

Para descartar otras enfermedades autoinmunes asociadas se solicitó al laboratorio anticuerpos antinucleares, anticuerpos triple tejido, anticuerpos antitransglutaminasa y anticuerpos antifactor intrínseco, resultando todos negativos.

Finalmente, la paciente es diagnosticada de síndrome de Schmidt al presentar insuficiencia suprarrenal primaria e hipotiroidismo primario de origen autoinmune. Tras tratamiento con hidrocortisona 20 mg 1/24h y fludrocortisona 0.1 mg 1/24h la paciente refiere mejoría, aunque sigue presentando dolores musculo-articulares por lo que es remitida a Reumatología.

Discusión: Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios son poco frecuentes; sin embargo, deben sospecharse en los pacientes afectados por dos o más endocrinopatías asociadas. Su diagnóstico es difícil debido a que los signos y síntomas, además de ser inespecíficos, dependen de la glándula inicial afectada y de la severidad de su destrucción. El síndrome de Schmidt es el más común, es más frecuente en mujeres adultas y se caracteriza por insuficiencia suprarrenal primaria en el 40-50% de los casos junto con al menos otra alteración endocrina autoinmunitaria, principalmente tiroidea en el 70-75% de los casos.

Tener conocimiento de estos trastornos y de los probables órganos afectados, así como de su asociación con otras manifestaciones autoinmunitarias, permite realizar el diagnóstico oportuno para iniciar el tratamiento adecuado, disminuyendo así la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.

Bibliografía:

- Urbina Vázquez, A. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (síndrome de Schmidt): enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto asociado con vitíligo. Med Int Méx. 33-2,2017, 241-245.
- Fernández Rodríguez, E. Enfermedades de las glándulas adrenales. Insuficiencia suprarrenal primaria. Medicine, 12-14,2016,775-80.

062
SÍNDROME HIIPER-IGD - DEFICIENCIA DE MEVALONATO QUINASA

E. Fernandez Moran, P. Egea Arias, V. Diaz Golpe, C. Herrero Fernandez, M. Sanchez Recio, C. Ambros Marigomez.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: La deficiencia de mevalonato quinasa (MKD) o síndrome hiper-IgD es una enfermedad autoinflamatoria autosómica recesiva causada por una mutación en el gen de la mevalonato quinasa. Se caracteriza por episodios de fiebre recurrentes asociados a dolor abdominal, linfadenopatía, artralgias, aftas orales y otros síntomas inflamatorios con elevación de PCR, Sustancia Amiloide A (SAA), VSG y en ocasiones aumenta IgD. Puede presentarse también como aciduria de mevalonato una enfermedad grave caracterizada por compromiso neurológico con retraso psicomotor, ataxia cerebelosa y dismorfia facial además de los síntomas inflamatorios. Otras formas inflamatorias asociadas a MKD son colitis ulcerosa, hepatitis neonatal o enfermedades sin inflamación sistémica como la retinosis pigmentaria, poroqueratosis actínica superficial diseminada.

Exposición del caso: Varón de 7 años con hiperpoteinemia importante y proteinograma con perfil inflamatorio crónico, ↑IgG:2175(572-1474), ↑IgA: 661(34-305) e IgM: 190(31-208) mg/dl, que al ingreso presentaba marcadores inflamatorios PCR:144 mg/l, C3:190 (75-140) mg/dL, VSG:120 (0-15). Ante esas proteínas totales tan elevadas se realiza inmunofijación en suero identificando componente policlonal de inmunoglobulinas. Este paciente presentó cuadros previos por dolor abdominal. Primer episodio de inflamación a los dos años, desde entonces ha presentado episodios de inflamación en varias articulaciones (ambos codos y rodillas) así como episodios de fragilidad ósea. Acude con artralgias importantes, rigidez a la flexo-extensión del codo, deformidad en flexión de la muñeca, tobillo izquierdo limita dorsiflexión, en rodillas impresiona tumefacción bilateral. Adenopatías laterocervicales-submandibulares. En hemograma se observa una anemia microcítica. Se amplia estudios de RM y analítica completa. El estudio genético reveló un déficit de mevalonato quinasa. Se realizó determinación de IgD y SAA al paciente y familiares de primer grado, amén de estudio bioquímico completo. Antecedentes Familiares: padres consanguíneos.

	Paciente (7 años)	Padre	Madre	Hermana (10 años)	Hermano (1 año)
PT (g/dL) (6-8)	10,3	8	7,5	7	9,5
PROTEINOGRAMA SUERO (electroforesis capilar)	Perfil Inflamatorio	GMSI IgG Lambda Hallazgo casual	Normal	Normal	Perfil Inflamatorio
IgD UI/mL	191	26	27	40	249
SAA mg/L (0-7)	259	7,4	9,4	1	202
PCR mg/L (0-5)	138				22
Ac. Mevalónico en orina mmol/mol creatinina (0,1-11,4)	14,1			<1,6	8,8

Discusión: El síndrome hiper IgD o déficit de mevalonato quinasa es una enfermedad autoinflamatoria rara caracterizada por ataques periódicos de fiebre y enfermedad inflamatoria sistémica (linfadenopatía cervical, dolor abdominal, vómitos, diarrea, artralgia y afectación cutánea). Herencia autosómica recesiva y aparición en la infancia. En una pareja con hijo afecto, las posibilidades de engendrar un nuevo hijo afecto son del 25%, por lo que se recomienda consejo genético.

La deficiencia de la enzima en la MKD da como resultado un aumento de la concentración de ácido mevalónico, el sustrato de la mevalonato cinasa, en plasma y orina. En pacientes levemente afectados, este aumento puede ser mínimo.

En esta familia, el hijo pequeño será también motivo de estudio genético al presentar marcadores de inflamación compatible con esta patología. El hijo, sujeto afecto primero, respondió positivamente a los fármacos biológicos prescritos continuando en observación por reumatología infantil.

Bibliografía:

- Hyper-IgD syndrome/mevalonate kinase deficiency: what is new? C. M. Mulders-Manders & A. Simon. Semin Immunopathol (2015) 37:371–376 DOI 10.1007/s00281-015-0492-6.
- Deficiencia de mevalonato quinasa (síndrome de hiper-IgD) y solapamiento con mutación de fiebre mediterránea familiar. Bryan Josué Flores Robles, María Enriqueta Peiró Callizo, Abel Alejandro Sanabria Sanchinel, Carlos Fernández Díaz. Cartas al Editor / Reumatol Clin. 2017;13(1):55–61.

063
SÍNTOMAS OFTALMOLÓGICOS ASOCIADOS A VASCULITIS

I. Otamendi Goicoechea, B. Zabalza Ollo, B. Villanueva Iribarren, M. Ordoñez Marina, M.A. Zabalegui Goicoechea, M. Lacasta Esain, N. Urtiaga Goñi, M. Sola Salaberri.

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Introducción: Las vasculitis primarias son enfermedades multiorgánicas que pueden debutar con síntomas y signos clínicos inespecíficos de inflamación sistémica. Es por ello que forman parte del diagnóstico diferencial de enfermedades de diversas especialidades médicas. Un diagnóstico y tratamiento precoces mejoran la evolución de los pacientes.

Las manifestaciones oftalmológicas como masas orbitales de tipo granulomatoso, inflamación del segmento anterior, vasculitis retiniana o neuritis óptica pueden ser las únicas manifestaciones iniciales de la enfermedad. La sospecha por parte del clínico es fundamental para un diagnóstico y tratamiento tempranos, que pueden evitar consecuencias negativas tanto oculares como sistémicas.

Objetivo: Revisar las peticiones de estudio de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) por parte del Servicio de Oftalmología y sus resultados.

Material y métodos: Se revisaron los resultados de los anticuerpos ANCA solicitados por el Servicio de Oftalmología entre enero de 2021 y marzo de 2022.

En las muestras con inmunofluorescencia(IFI) positiva se amplió la determinación cuantitativa de los anticuerpos

antimieloperoxidasa (MPO) y antiproteinasa3 (PR3).

La determinación de ANCA se realizó mediante IFI en neutrófilos fijados en etanol y formalina en portas de Innova y los anticuerpos específicos MPO y PR3 por quimioluminiscencia en el equipo Innova QuantaFlash, ambos de Werfen.

Los datos se extrajeron del programa informático Art de Roche.

Resultados: Se solicitaron 89 estudios de anticuerpos ANCA desde el Servicio de Oftalmología.

De ellos 4 tuvieron una imagen IFI positiva. Los resultados se muestran en la tabla 1.

CASOS	SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS	PATRÓN IFI	MPO (v.ref <20 Uarb/mL)	PR3 (v.ref <20U arb/mL)
1	Parestesia del músculo recto medio izquierdo	pANCA	300	1.2
2	Ptosis aponeurótica y diplopía	pANCA	1.1	1
3	Panuveitis posterior con perdigonada	cANCA	0.6	0.7
4	Diplopía vertical	pANCA	132	0.9

Tabla 1.

En los pacientes 1 y 4 se confirma la vasculitis primaria como causa de los síntomas con MPO elevado.

En el caso del paciente 2, la IFI en porta fijado en formalina fue positivo. La sospecha clínica era una miastenia gravis ocular que se confirmó con un resultado positivo en anticuerpos antirreceptor acetilcolina.

En el paciente 3, un resultado positivo para el HLA-A29 asegura prácticamente el diagnóstico de Birdshot. Se trata de una vasculitis retiniana sin afectación sistémica.

Conclusiones: La determinación de los ANCA permitió diagnosticar una vasculitis primaria en dos pacientes con síntomas oftalmológicos.

Las AAV pueden permanecer sin diagnosticar durante meses o incluso años hasta que se realiza la determinación de ANCAs. Retrasos en su diagnóstico y tratamiento conllevan peores resultados, por lo que es muy importante una sospecha diagnóstica en casos de síntomas compatibles.

A pesar de no ser resultados críticos, se trata de resultados que es interesante comunicar al médico responsable especialmente si la siguiente consulta se demora en el tiempo. Es necesario hacer hincapié en la necesidad de una colaboración y comunicación fluidas entre el laboratorio y el resto de Servicios en beneficio de los pacientes.

Bibliografía:

- Ismailova DS. "Clinical features of different orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis". Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2018 Sep;256(9):1751-1756. doi: 10.1007/s00417-018-4014-9. Epub 2018 May 30.
- Barbosa-Cobos RE. "Manifestaciones oculares de las vasculitis primarias sistémicas". Reumatol Clin. 2011;7(S3): S12–S17. doi:10.1016/j.reuma.2011.10.003
- Asano T. "Acute retrobulbar optic neuritis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease complicated with microscopic polyangiitis: A case report". Medicine (Baltimore) 2021 Apr 16;100(15): e24889. doi: 10.1097/MD.0000000000024889

064
SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN EL LAVADO BRONCOALVEOLAR DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

R. Galván Toribio, C. Rodríguez Chacón, I. Almazo Guerrero, E. Luque Crespo, M. Pavón Masa, P. Guerrero Zamora, V. Sánchez Margalet.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Introducción: Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo heterogéneo de entidades patológicas que afectan de forma predominante a las estructuras alveolo-intersticiales del pulmón. En todos los tipos de EPID se detecta una acumulación de células efectoras del sistema inmune y de mediadores inflamatorios. El lavado broncoalveolar (BAL) ha adquirido una gran relevancia como método mínimamente invasivo que proporciona información importante sobre los procesos inmunológicos, inflamatorios e infecciosos que ocurren a nivel alveolar. Por ello, ha sido propuesto como una herramienta útil en el manejo de los pacientes con EPID.

Objetivos: Estudiar los hallazgos inmunológicos en BAL de pacientes con EPID para describir diferentes patrones de cada enfermedad.

Material y método: Estudio descriptivo y retrospectivo que incluye a pacientes diagnosticados de EPID entre enero de 2020 y diciembre de 2021. Se consideraron los siguientes tipos por ser los más frecuentes: Neumonitis por hipersensibilidad (NH) (n = 19); Neumonía organizada criptogénica (NOC) (n = 17); Sarcoidosis (n = 14); Neumonía intersticial no específica (NINE) (n = 12); Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (n = 5). En total, 67 muestras de BAL fueron analizadas por citometría de flujo (BD FACSCanto BD Biosciences) y se examinó la distribución de células inmunitarias (porcentaje de linfocitos, monocitos y polimorfonucleares) y las subpoblaciones linfocitarias (linfocitos B, linfocitos T CD4 y CD8, y células Natural Killer). Los mismos parámetros se analizaron en una muestra de sangre complementaria de cada paciente. Se utilizó el software estadístico R Commander para el análisis de datos.

Resultados: Los dos parámetros que resultaron más útiles en nuestro análisis fueron el porcentaje de linfocitos en el BAL y el cociente de células T CD4/CD8. A excepción de la FPI, donde el porcentaje de linfocitos fue del 7% (4-7), el resto de las enfermedades mostraron una clara linfocitosis en el BAL, definida como un porcentaje de linfocitos > 15%, especialmente la NOC, con un resultado del 47% (24-62). Se detecta un aumento del cociente CD4/CD8 en el BAL con respecto al cociente sanguíneo en la sarcoidosis: 2,27 (1,28-4,13) frente a 1,69 (1,22-2,61). En las otras enfermedades, el cociente CD4/CD8 del BAL fue siempre inferior al cociente en sangre. En la tabla se observan todos los resultados obtenidos, expresados por la mediana y rango intercuartílico debido a la no normalidad de los datos.

	% Linfocitos BAL	CD4/CD8 BAL	CD4/CD8 Sangre
FPI	7 (4 – 7)	0,77 (0,64 – 1)	1,77 (1,56 – 1,77)
NH	25 (13 – 47)	0,95 (0,50 – 1,73)	1,1 (0,83 – 1,87)
NINE	24 (14 – 39)	1,27 (0,98 – 1,75)	2,15 (1,14 – 2,68)
NOC	47 (24 – 62)	0,52 (0,20 – 0,85)	1,51 (0,74 – 2,29)
Sarcoidosis	31 (13 – 50)	2,27 (1,28 – 4,13)	1,69 (1,22 – 2,61)

Conclusión: El diagnóstico de las EPID requiere un abordaje multidisciplinar riguroso y sistemático, es decir, la combinación de información clínica, radiológica e histológica. El BAL proporciona datos interesantes en el estudio de estas enfermedades e incluso en algunos casos, es posible definir patrones celulares típicos para cada enfermedad.

Bibliografía:

- Meyer, K., et al. (2012). An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*, *185*(9), 1004-1014.
- Espinoza Pérez, J., et al (2014). Indicaciones e interpretación del lavado broncoalveolar. Interpretación de los estudios microbiológicos de origen bronquial. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, *11*(66), 3977-3980.
- Jara-Palomares, L., et al. (2009). Hallazgos en el lavado broncoalveolar de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa. Estudio de una cohorte prospectiva de 562 pacientes. *Archivos De Bronconeumología*, *45*(3), 111-117.

065
TEST DE ACTIVACIÓN DE BASÓFILOS (TAB) COMO HERRAMIENTA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A B-LACTÁMICOS (BL)

J.J. Guirao Oliver[1], J.B. Fructuoso Martínez[1], F.M. Cabrera Hurtado[1], M. Piqueras Rodríguez[2], C.M. Cabrera Morales[1], J.M. Urra Ardanaz[1].

[1]*Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real;* [2]*Hospital Universitario La Fe, Valencia.*

Introducción: Las reacciones alérgicas a fármacos suponen un importante problema de salud en Europa y representan el 5-10% del total de reacciones adversas a fármacos.

Actualmente, las reacciones alérgicas más frecuentes son las reacciones inmediatas a βL. Su evaluación conlleva además de la identificación del fármaco implicado, averiguar posibles reactividades cruzadas y la búsqueda de alternativas seguras.

En los últimos años el TAB ha surgido como un método diagnostico *in vitro* prometedor para este fin. Se basa en la determinación de la activación de basófilos tras la incubación de la sangre con el/los fármaco(s) de interés mediante citometría de flujo a través de marcadores de activación, como CD63, que se expone en la superficie de los basófilos durante la degranulación mediada por alérgenos.

Exposición del caso: Mujer de 58 años con antecedentes de celulitis en miembros inferiores referida a consulta de Alergología para descartar una posible reacción alérgica a cefuroxima.

Un año antes había iniciado tratamiento con cefuroxima, presentando una hora tras su administración un primer episodio de acúfenos, cefalea, prurito y sensación de quemazón/escozor generalizado que remitió con corticoterapia.

Se realizó estudio alergológico con los siguientes resultados (**tablas 1-2**):

Tabla-1.Pruebas cutáneas			
Prick		**Intradermorreacción (IDR)**	
Penicilina G, Bencilpeniciloil-polilisina (PPL), Mezcla de determinantes menores (MDM)	Negativo	**Cefuroxima**	Positivo:20X15mm (Histamina:20x12mm)
Cefuroxima	Negativo		

Tabla-2.Pruebas *in vitro* (ImmunoCAP®)		
IgE-Total (<100 kU/L)	**Ig-Específica (s-IgE<0,35 kU/L)**	**Triptasa (1-15 µg/L)**
300	**Penicilina G:** 0.25 **Penicilina V:** 0.42 **Ampicilina:** 0.33 **Amoxiclina:** 0.17	**Basal:** 6,53

15 minutos tras la IDR con cefuroxima, la paciente comenzó con prurito lingual y faríngeo, epigastralgia, mareo, naúseas, vómitos, hipotensión y desaturación.

Se administró tratamiento con adrenalina, dexclorfeniramina, metilprednisolona y oxígeno, mejorando tras 2 horas.

Se extrajo analítica solicitando niveles de triptasa y TAB (**tablas 3-4**):

Tabla-3.Triptasa 2h-post shock anafiláctico(µg/L)	Tabla-4.TAB(Basotest ®)		
19,6			**Activación(%)**
	Control Negativo		1,85
	Control Positivo		21,04
	Penicilina-G (10.000 UI/mL)	**1/20**	14
		1/40	8,4
	Cefuroxima (10mg/dL)	**1/40**	30,2
		1/100	9,2
	Cefalexina (10mg/dL)	**1/40**	11,4
		1/100	6,8
	>5% de activación=Resultado positivo		

En conjunto, los resultados del estudio alergológico confirmaron el diagnóstico de reacción alérgica inmediata a βL.

En concreto, el TAB mostró una fuerte positividad para cefuroxima confirmando la hipersensibilidad a la misma, y una positividad intermedia-baja para penicilina-G y cefalexina. Por tanto, desde alergología se prohibió la toma de penicilinas y cefalosporinas.

Discusión: Los pacientes con sensibilización primaria a cefalosporinas poseen mayor riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad a otros βL debido a su similitud estructural (anillo β-lactámico y cadenas laterales).

Sin embargo, se ha demostrado una baja prevalencia de reactividad cruzada con penicilinas, y es la cadena lateral (R1) el principal determinante antigénico responsable de la

inmunogenicidad y reactividad cruzada entre cefalosporinas.

En el caso que nos ocupa, el TAB mostró reactividad a dos cefalosporinas con distinta cadena lateral y a penicilina-G, por lo que quizás el determinante antigénico se halle en el anillo β-lactámico.

Además, cabe señalar que el TAB puede mostrar resultados positivos en casos con test cutáneos e IgEs negativos, evitando la realización de pruebas de provocación, especialmente en pacientes con reacciones anafilácticas.

Bibliografía:

- Torres Jaen MJ. Pruebas *in vitro* en alergia a fármacos, una herramienta imprescindible. *J Investig Allergol Clin Immunol*.2019; Vol. 29, Supplement 1: 84-90
- Mayorga C. Papel del test de activación de basófilos en reacciones alérgicas: evaluación de reacciones alérgicas a fármacos. *J Investig Allergol Clin Immunol*.2019; Vol. 29, Supplement 1: 61-83
- Barberán J. Recomendaciones del tratamiento antimicrobiano en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21(1):60-82

066
TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB Y EVENTOS DESMIELINIZANTES. A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Fraile García, M. Bernal Morillo, A. Esquerda Serrano, M. Font Font, A. Muñoz Santa, A. Cumplido Portillo, A.C. Sopena Murillo, M. Ibarz Escuer.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Introducción: El uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) ha revolucionado el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, como es el caso del uso de Infliximab en la enfermedad de Crohn. Infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal IgG1 frente a TNF-α no selectivo y, aunque es considerado seguro, se han reportado casos de efectos neurológicos adversos como casos de desmielinización en el sistema nervioso central (SNC) o sistema nervioso periférico (SNP). Las enfermedades desmielinizantes del SNC son enfermedades inflamatorias idiopáticas que destruyen selectivamente la mielina, siendo la más representativa la esclerosis múltiple (EM). El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) nos ayuda a determinar el carácter inflamatorio de la EM y demostrar si hay síntesis intratecal mediante la presencia de bandas oligoclonales de IgG, considerándose criterio diagnóstico.

Exposición del caso: Varón de 41 años que acude a Urgencias por diplopía binocular de predominio en la mirada lejana y a la izquierda, además de cefalea leve asociada. Antecedentes patológicos de interés: en seguimiento por Digestivo por enfermedad de Crohn ileocecal en tratamiento con Infliximab bimensual desde hace 5 años.

En la exploración física destaca paresia del par craneal VI (motor ocular externo) en mirada lateral forzada en ambos ojos, siendo el resto de pares craneales normales. El estudio celular y microbiológico del LCR no sugiere componente de etiología infecciosa. Tomografía computarizada (TC) craneal, resonancia magnética (RM) craneal y electromiograma normal. Se realizó un estudio de autoinmunidad y el resultado fue negativo para autoanticuerpos anti-MOG y anti-NMO.

Como hallazgo de interés se observan cinco bandas oligoclonales en LCR y ausentes en suero (Figura 1), proceso realizado mediante isoelectroenfoque en gel de agarosa, que sugiere enfermedad desmielinizante. Se realiza RM con contraste, donde se encuentra una lesión única de posible origen inflamatorio-desmielinizante, que afecta al tegmento pontino derecho y presenta signos de actividad inflamatoria. En ese momento no se cumplen criterios de EM. Dados los antecedentes, se consulta con Digestivo y se decide suspender el Infliximab a la espera de la evolución neurológica.

Discusión: Se han reportado estudios que describen un aumento de riesgo de desarrollar enfermedades desmielinizantes del SNC en pacientes en tratamiento con anti-TNF-α no selectivos. La desmielinización podría ser causal o explicarse por una mayor susceptibilidad de pacientes previamente diagnosticados de una enfermedad inflamatoria autoinmune, al existir un mayor riesgo a desarrollar otra enfermedad autoinmune. También se han descrito variaciones genéticas que justificarían estos hallazgos. El mecanismo patológico por el que se produce esta desmielinización no está claro, aunque podría ser debido al estado pro-inflamatorio causado por la enfermedad y la consiguiente disrupción de la barrera hematoencefálica. La retirada del tratamiento en pacientes que presentan síntomas neurológicos lleva a una mejoría en la mayoría de los casos. Los pacientes en tratamiento con Infliximab que presentan buena evolución no habría que descartar el uso del fármaco, pero sí dar más importancia a su monitorización mediante pruebas de imagen o bien de laboratorio, que permita su detección temprana y el cambio a un nuevo tratamiento más adecuado.

Bibliografía:

- Cortese, R., Prosperini, L., Stasolla, A., Haggiag, S., Villani, V., Simone, I. L., ... & Tortorella, C. (2021). Clinical course of central nervous system demyelinating neurological adverse events associated with anti-TNF therapy. *Journal of Neurology*, *268*(8), 2895-2899.
- Lin, S., Green, H. D., Hendy, P., Heerasing, N. M., Chanchlani, N., Hamilton, B., ... & Ahmad, T. (2020). Clinical features and genetic risk of demyelination following anti-TNF treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, *14*(12), 1653-1661.

067
TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

B. Colino Galián, V. Escribano Hernández, N.F. Pascual Gómez, M.Á. Sanz De Benito.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: Se denomina trombocitopenia inducida por heparina (TIH) tipo II a una reacción adversa protrombótica, mediada por activación de anticuerpos antiplaquetarios (mayoritariamente IgG) contra el complejo formado por el factor plaquetario 4 y la heparina, en individuos en tratamiento con este fármaco. Estos inmunocomplejos resultantes activan plaquetas y monocitos, y esta activación aumenta la generación de trombina y el consumo de plaquetas con la consiguiente trombocitopenia.

La heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) son los anticoagulantes más utilizados en pacientes hospitalizados. La incidencia de TIH en esos pacientes se estima entre <0,1% y el 7%,

dependiendo de la duración de la exposición a la heparina, del tipo de heparina (HNF o HBPM) y del tipo de ingreso, si es de causa médica o quirúrgica.

Exposición del caso: Mujer de 72 años derivada al Servicio de Urgencias por su médico de atención primaria por alteración de la analítica: creatinina 9.02 (0.5-0.90 mg/dL), urea 241 mg/dL (16.6-48.5 mg/dL), fósforo inorgánico 10.2 (2.4-4.5 mg/L). Además refiere astenia de 15 días de evolución con debilidad muscular, disnea de moderados esfuerzos sin ortopnea, sensación distérmica, hiporexia y oliguria. Es valorada por nefrología y ante la sospecha de fracaso renal agudo secundario a vasculitis, se le realizan ANCAS urgentes siendo positivos para anticuerpos anti-MPO. Con el fin de mejorar la función renal se somete a terapia renal sustituida administrándosele heparina. Se le realiza analítica post diálisis (día 0 en la tabla 1) donde se evidencia una bajada brusca de las plaquetas. Tras descartar otras causas de plaquetopenia, se sospecha de TIH por lo que se solicitan anticuerpos anti-heparina que resultan positivos. Se suspende la administración de heparina y la paciente recupera la cifra plaquetaria a los dos semanas.

Día	- 1	0	2	3	5	7	9	11	13	15
Plaquetas x10^3/mm3	133	23	46	65	87	93	102	115	132	177

Tabla 1.

Discusión: El diagnóstico de la TIH se basa, en la mayoría de los casos, en la sospecha clínica y en el recuento plaquetario. La trombocitopenia aparece típicamente de 5 a 14 días después del inicio del tratamiento con heparina y suele alcanzar valores absolutos de 50-80 x10^9/l o descensos relativos ≥ 50%.

Puesto que el desarrollo de trombocitopenia en pacientes que reciben heparina no es exclusivo de la TIH, es necesario realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades como: pseudotrombocitopenia (por dilución o cuestiones técnicas), disminución de la producción por parte de la médula ósea (infecciones virales, quimioterapia o radioterapia, anemia aplásica…), aumento de la destrucción de plaquetas (de tipo inmunitario, por infección/inflamación, mecanismos/dispositivos, fármacos) y otros (síndrome antifospolipídico, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome urémico hemolítico).

En el caso de nuestra paciente se descartaron todas las posibles causas en especial el Síndrome Urémico Hemolítico dado la rapidez de la progresión del daño renal.

Una vez diagnosticada la enfermedad se debe suspender la heparina y usar otras alternativas para evitar eventos trombóticos. En el caso de la paciente se cambió a fondoparinux.

Bibliografía:

- Cruz-Gonzalez I et al. Trombocitopenia inducida por heparina. Rev Esp Cardiol. 2007;60(10):1071-82
- Páramo JA et al. Estado actual del diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Med Clin. 2022; 158(2):82-89

068
UN SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO POCO FRECUENTE: RHUPUS. A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Gundín Menéndez[1], E. Asensio Montañés[1], A. De Miguel Del Barrio[1], R. Sáez De La Maleta Úbeda[1], M. Martín Palencia[1], S. Delgado Cuesta[1], I. Gundín Menéndez[2], A. Pérez Castro[3].

[1]Hospital Universitario, Burgos; [2]MegaLab, Madrid; [3]Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.

Introducción: Los síndromes de solapamiento se definen como patologías donde concurren dos o máscondiciones constituyendo una entidad clínica propia, estos pacientes difieren de los afectos por una única patología en forma de presentación, pronóstico y tratamiento[1].El síndrome de Rhupuses un cuadro de solapamientoraro, que consiste en la asociación de artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). En 2/3 de los pacientes se diagnostica primero la AR y en el resto. Su prevalencia es difícil de calcular pues varía en función de los criterios de inclusión (hoy día aun en discusión),la coexistencia de dos o más enfermedades del tejido conectivo en el mismo paciente es un raro fenómeno, en especial de LES y AR, la cual ha sido estimada entre el 0,01 y 2%[2].

Exposición del caso: Paciente de 41 años sin antecedentes de interés que acude a urgencias por dolor en hombro derecho, tumefacciones en carpos y lesiones cutáneas pruriginosas en cara y zonas fotoexpuestas. En la exploración se objetiva eritema palmar con lesiones de aspecto vasculítico, tenosinovitis de flexores del 5º dedo con imposibilidad de extensión, y alopecia difusa. Desde el laboratorio se apunta a un aumento de las alf-2-gobulinas, y ANA positivos (1/1280) con Anti-DNAn positivos (1/160) y C4 y factor reumatoide normales. Como consecuencia se decide su ingreso en reumatología con diagnóstico de LES y buena respuesta al tratamiento.

7 años después, en revisión rutinaria presenta dolor y tumefacción articular y erosiones radiográficas, por lo que, en un primer momento, se sospecha falta de respuesta y se decide cambiar el tratamiento. Desde el laboratorio se amplía la analítica de seguimiento en marcadores hasta ahora negativos, obteniendo: VSG=33mm/h, PCR=14,1mg/Ly FR=223UI/mL, esto conlleva una nueva exploración que revela Artritis de carpos y tobillos y múltiples nódulos subcutáneos en manos y codos, llegando al diagnóstico de AR que se trata con infliximab y adalimumab.

Tras revisión del caso, búsqueda bibliográfica e ineficacia en el tratamiento de la AR, se diagnosticafinalmente a la paciente de síndrome de rhupus con cambio a etanercep y buena respuesta hasta la actualidad.

Discusión: Ante la ausencia de criterios diagnósticos para el rhupus, el diagnóstico de las entidades independientes debe ser claro, los criterios actuales de EULAR/ACR ayudan a clasificar correctamente a los pacientes, especialmente en este contexto de síntomas solapados. De hecho los últimos meta-análisis apuntan a que muchos de los casos reportados como rhupus deberían descartarse tras revisión sistemática. A esta dificultad se añade que la forma más habitual de presentación comienza por AR o que es habitual requerir un seguimiento a largo plazo de los pacientes pues la media de aparición de la segunda patología es de 7,7

años[3]. En este casola ampliación del perfil autoinmune por parte del laboratorio apunta a la aparición de una segunda patología, clave para el diagnóstico de rhupus y su posterior tratamiento ya que esta entidad no responde de la misma forma que lo harían las patologíasque lo componen por separado.

Bibliografía:

1. Autoimmun Rev. 2020 Sep;19(9):102612. Rhupus: a systematic literature review. Luca Antonini
2. Rhupus: descripción de 4 casosReumatolClin. 2011;7(5):333–335
3. Mu R, Ye H, Chen S, Li ZG. A retrospective clinical study of Rhupus syndrome.ZhonghuaNeiKeZaZhi. 2006; 45(7):540-3.

069
VALOR DIAGNÓSTICO DE UN ANTICUERPO EN UN CASO DE DERMATOMIOSITIS

L. Thomlimson, S. Fernández, M. Garrido, A. Díez, N. Ortega, V. Muruzabal, S. Martín, I. Bernardo.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción: Las MII (miositis inflamatorias idiopáticas) son un conjunto de enfermedades autoinmunes muy heterogéneo. Dentro de ellas encontramos el Síndrome anti-MDA5 que presenta una baja prevalencia sobre todo en Europa (2-5% de las MII).

El MDA5 es una molécula del citoplasma de las células que actúa como sensor del virus RNA que está involucrada en la respuesta inmune innata antiviral.

Este síndrome presenta una gran heterogeneidad clínica con afectación articular y con afectación pulmonar (60-100%).

Exposición del caso: Se expone el caso de una mujer de 55 años que acude a su médico de atención primaria por afectación cutánea en manos de tres meses de evolución. En la analítica destaca una elevación de las transaminasas y la ferritina. El estudio autoinmunidad (ANA Screening realizado por ELISA) resultó negativo.

Dos meses después acude a la consulta de dermatología donde le valoran las lesiones que presenta: lesiones eritematovioláceas en manos, preferentemente en los dedos, lesiones purpíricas y placas eritematosas en los codos, astenia, cansancio, pérdida de peso y además pérdida de fuerza en extremedidades. Le ponen tratamiento con corticoides.

Desde dermatología le solicitan un ANA screening que fue nuevamente negativo y un inmunoblot de miositis donde se observó un punto de reactividad con el antígeno MDA-5.

Nuestra paciente inició tratamiento con tacrolimus y tres meses despúes ingresa a cargo de medicina interna por empeoramiento de la función renal, trombocitopenia y anemia. La ferritina seguía estando elevada. Se le suspende tacrolimus por MAT (microangiopatía trombótica) probablemente secundaria al tratamiento y además empieza a presentar un aumento de la disnea. Se le realiza un angio-TAC pero no se observa patrón intsersticial. A causa de la MAT se solicita ITC con varios servicios incluidos hematología, nefrología, también, cirugía vascular y oftalmología.

Actualmente, la paciente continúa en seguimiento por dermatología y medicina interna y ha iniciado tratamiento con micofenolato.

Discusión: El caso clínico expuesto describe a una mujer de 55 años con una afectación cutánea grave compatible con un cuadro de dermatomiositis. Se detectó mediante un inmunoblot el anticuerpo anti-MDA5 que se asocia al síndrome anti-MDA5.

Como anticuerpos disponemos de: anti-MDA5 (valor diagnóstico) y anti-Ro52 (asociado a mayor prevalencia de EPID-RP enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva). Por otro lado también disponemos de biomarcadores útiles como la ferritina y la LDH, directamente asociados a la severidad de la patología intersticial.

En el caso de nuestra paciente el anticuerpo detectado ha sido relevante para esclarecer el diagnóstico y para clasificar correctamente la miositis inflamatoria que presentaba. Además el anticuerpo anti-MDA5 está asociado al desarrollo de EPI-RP y mal pronóstico, aunque actualmente no presente afectación sistémica. Los niveles elevados de ferritina que se detectaron, tanto en el momento del diagnóstico como durante la evolución, también está asociado a ese desarrollo de EPI.

Por todo lo descrito, en este caso es importante un seguimiento exhaustivo y tener en cuenta la alta probabilidad de desarrollo de EPI-RP.

Teniendo en cuenta que las enfermedades autoinmunes sistémicas, como el Síndrome anti-MDA5, afectan a diferentes órganos, es importante que el abordaje sea multidisciplinar.

Bibliografía:

- Inmunología 19 Volumen 40 – Nº 3 / 2021.
- Protocolos de diagnóstico inmunológico en enfermedades autoinmunes. Sociedad española de Inmunología.

070
VALORACIÓN DE LA UTILIDAD DEL LINFOGRAMA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELIACA

J.J. Perales Afán, L. García Zafra, A. Medrano Pardo, M. Perán Fernández, E. Del Castillo Díez, R. Tejel Puisac, M. Nocito Colón, L. Martínez-Lostao.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad autoinmune desencadenada por ingesta de gluten. Provoca inflamación de la mucosa del intestino delgado y su clínica es muy variable, cursando con sintomatología digestiva, extradigestiva o siendo asintomática. Aparece en individuos genéticamente susceptibles, principalmente portadores de los haplotipos HLA DQ2 y DQ8.

Su diagnóstico se basa en:

- Marcadores serológicos:
  - Anticuerpos IgA anti-transglutaminasa (IgA-tTGA). El más sensible.
  - Anticuerpos IgA anti-endomisio (IgA-EMA). El más específico.
  - Anticuerpos IgG anti-péptidos deamidados de gliadina (IgG-GDP). Indicado en niños <2 años (mayor sensibilidad) y en pacientes con déficit de IgA.
- Predisposición genética: Estudio de Antígenos de

Histocompatibilidad HLA-DQB1 y DQA1.

- Estudio anatomopatológico: Gold Standard.

Su tratamiento es la Dieta Sin Gluten (DSG) con la que se normalizan los marcadores serológicos y el daño anatomopatológico.

A pesar de estas herramientas diagnósticas, hay casos de difícil diagnóstico (enfermedad potencial, refractaria, pacientes en DSG...). En estos casos realizamos el **linfograma intraepitelial** (LIE) donde se evaluará el cambio en las subpoblaciones linfocitarias intestinales que presenta patrón característico de la EC.

Objetivos: Valorar la utilidad diagnóstica del LIE en aquellos casos de EC discordantes por serología o biopsia intestinal.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes de 2021 con sospecha clínica de EC y HLA de susceptibilidad, y marcadores serológicos y anatomopatológicos discordantes. Se realizó el LIE como método diferencial de diagnóstico. Los datos fueron analizados mediante Microsoft Excel 2019.

Resultados: Se incluyeron 117 pacientes con LIE. 83 de ellos tenían resultados de serología (28 seropositivos, 51 seronegativos y 4 IgA-EMA+/IgA-EMA-). El estudio anatomopatológico se realizó en 106 pacientes y los clasificó como Marsh 0 (66 pacientes), Marsh 1-2 (12) y Marsh 3 (28).

Correlación LIE/Serología:

Pacientes seropositivos: En 19 (68%) el LIE sugería enteropatía celíaca y en 9 (32%) la descartaba. Los 4 pacientes IgA-EMA+/IgA-EMA- sugerían patología celíaca.

Pacientes seronegativos: En 8 (16%) el linfograma sugería enteropatía celíaca.

Correlación LIE/AP:

El LIE sugirió EC en 8 (12%) pacientes Marsh 0, en 3 (25%) con Marsh 1-2 y en 17 (61%) con Marsh 3. El LIE descartó enteropatía celíaca en 11 pacientes (x%) con Marsh 3.

Conclusiones: Los resultados muestran la utilidad del LIE ante casos en los que el paciente presenta síntomas, pero la serología o la lesión intestinal no son concluyentes. En la mayoría de ocasiones, los resultados del LIE fueron negativos y ayudó a descartar la enfermedad, pero en otros casos se detectaron pacientes con EC activa, potencial o DSG. Asimismo, también ayuda a descartar EC cuando las pruebas son positivas debido a otras causas.

Destacan los casos de EC potencial o DSG, en los que es habitual que la serología sea negativa y el daño intestinal no se haya producido o haya revertido si se sigue DSG. Por tanto, al ser los cambios en las subpoblaciones linfocitarias una característica constante, es en este tipo de pacientes cuando se hace más necesario el uso del LIE para realizar un diagnóstico inequívoco.

Bibliografía:

- Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
- Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K et al. Coeliac disease. Nat Rev Dis Primers 5, 3 (2019). https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z

071
VALORES DE REFERENCIA PARA CADENAS LIGERAS EN ORINA. ¿CUÁNDO REALIZAR INMOFIJACIÓN EN ORINA?

M. Pierna Alvarez[1], B. Sacristán Enciso[2], S. Obregón Muñoz[1], C. Reillo Sánchez[1].

[1]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; [2]Hospital de Mérida, Mérida.

Introducción: Las gammapatias monoclonales (GM) son un grupo de trastornos asociados a una proliferación de células B maduras que secretan una inmunoglobulina homogénea monoclonal. La determinación periódica de cadenas ligeras libres (CLL) monoclonales mediante método inmunológico de primer orden y método electroforético de confirmación (Inmunofijación en orina, IFJo) supone una importante herramienta en el diagnóstico, pronóstico y monitorización de las diferentes condiciones clínicas asociadas a GM. Siguiendo este protocolo se observó en nuestro laboratorio un elevado porcentaje de falsos positivos (IFJo con resultado negativo). Objetivos: adecuar los puntos de corte en nuestra población y establecer un nuevo protocolo que permita gestionar correctamente la demanda.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en un periodo de 2 años (2017-2018) con datos de 580 solicitudes. Se recogieron resultados analíticos correspondientes a inmunofijación en suero (IFJs), IFJo, concentración de CLLκ y CLLλ en suero y orina, y sus respectivos cocientes κ/λ. Mediante el análisis de curva *ROC* (Receiver Operating Characteristic) se definieron nuevos puntos de corte con los que se elaboró el nuevo protocolo. Para evaluar la eficacia del estudio se recogieron posteriormente 784 solicitudes entre 2019-2020.

Resultados: El análisis de curva *ROC* para determinar la eficacia diagnóstica de la IFJo determinó nuevos puntos de corte (cociente k/λ: 3.40-8.34, CLLκ: 0.135-8.880 mg/l y CCLλ: 0.024-0.595 mg/l) con mejores valores de S (cociente k/λ: 96%- 92%), CLLκ: 95%-92% y CCLλ: 100%- 44%) y E (cociente k/λ: 53%- 60%, CLLκ: 1%-64% y CCLλ: 1%-20%). Con los nuevos puntos de corte (cociente k/λ: 3.40-8.34, CLLκ: 0.135-8.880 mg/l y CCLλ: 0.024-0.595 mg/l) establecidos con las curvas *ROC* se propuso un nuevo protocolo de trabajo para la determinación periódica de la presencia, cantidad y tipo de proteína de Bence Jones. El estudio de eficacia diagnóstica mostró que siguiendo el nuevo protocolo se obtienen valores de E de 81% y un VPP de 28%, con la máxima S (100%) y VPN (100%). La Tabla 1 compara los resultados de S, E, VPP y VPN del algoritmo utilizado hasta ahora con el obtenido en este estudio.

	Actual	Nuevo
Sensibilidad	100	100
Especificidad	60	81
VPP	16	28
VPN	100	100

Tras un periodo de dos años con el nuevo algoritmo comprobamos que se había reducido el número de IFJo a la mitad, lo que en términos económicos se traduce en un ahorro y a nivel asistencial una mejora con un diagnóstico más directo.

Conclusiones: Ante la realización excesiva de IFJo con resultado negativo se realizó un estudio estadístico el cual llevó a la propuesta de un nuevo protocolo con el establecimiento de puntos de cortes diferentes. Estos nuevos valores de referencia mejoran la especificidad y el valor predictivo positivo manteniendo altos niveles de sensibilidad y valor predictivo negativo. Se ha demostrado que este algoritmo actualizado evitar realizar de forma indiscriminada pruebas confirmatorias a través de inmunofijación reduciendo en gran medida el número de falsos positivos con el consiguiente ahorro económico asociado y proporcionando un diagnóstico más inmediato.

Bibliografía:

- Rodríguez T. Recomendaciones para la aplicación de la medida de la concentración de las cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en suero en el estudio de las gammapatías monoclonales. Documentos de la SEQC. 2012; 22-33
- Campos LM. Valor del ensayo de las cadenas ligeras libres en suero para los pacientes de gammapatías monoclonales e insuficiencia renal. Nefrología 2012; 32(1):15-9.
- López JM. Algoritmo para el cribado de la proteinuria de Bence Jones en el laboratorio. Revista de Medicina de Laboratorio. 2020. 1(1): 4-9.

072
VARIACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI SARS-COV-2 TRAS VACUNACIÓN EN RESIDENCIAS DE ANCIANOS DE NUESTRA ÁREA

R. Losa Rodríguez[1], M.C. Baamonde Calzada[1], M. Baladrón Segura[2], M. Capilla Diez[2], G. Rodríguez Pérez[3], L. Mayán Santos[4], S. Herrero Castellano[4].

[1]Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega; [2]Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid; [3]Hospital Comarcal los Santos Reyes, Aranda de Duero; [4]Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 ha tenido un impacto particularmente relevante en las residencias de ancianos, siendo sus residentes un grupo prioritario en la vacunación.

Se emplean rutinariamente en el laboratorio los niveles de anticuerpos anti-S1 para la valoración de la respuesta inmune a la vacunación anti-SARS-CoV-2. Teniendo en cuenta la edad avanzada y la actividad inmune disminuida que acarrea, valorar la respuesta inmune en los ancianos vacunados podría ser interesante para esclarecer su perfil inmune.

Objetivos: Evaluar la producción de anticuerpos anti-SARS-Cov-2 y la variación de estos a los 2 y 6 meses tras dos dosis de vacunación con BioNTech (Pfizer).

Material y método: Estudio observacional prospectivo sobre pacientes institucionalizados en residencias de ancianos de nuestra comunidad (n=191, 72% mujeres), que fueron vacunados contra el SARS-Cov-2 con la vacuna BioNTech (Pfizer) entre Enero-Marzo 2021. La 2º dosis se administró 3 semanas después de la 1º. Se tomaron muestras de sangre para análisis de anticuerpos anti-N y anti-S1 a los 2 y 6 meses tras la vacunación completa. Se cuantificaron mediante inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) mediante SARS-CoV-2 IgG II Quant Assay en Alinity I (Abbott). Valores superiores a 1,5 AU/mL de anti-N y 50 AU/mL de anti-S1 se consideraron positivos.

Se establecieron 2 grupos de estudio: Individuos que habían pasado la COVID-19 previo a la vacunación (anti-N positivos, n=41) y sujetos sin infección previa (anti-N negativos, n=150).

El análisis estadístico se realizó con Microsoft Excel y SPSS v.19. Los dos grupos siguen una distribución normal y se empleó la prueba t de Student para la comparación de medias.

Resultados:

Grupo	Anti-S1 al 2º mes (AU/mL)	Anti-S1 al 6º Mes (AU/mL)	Diferencia (%)
Infección previa	44689	12785	78,47
Sin infección previa	9940	1578	85,48

En ambos grupos se observa una respuesta positiva en la media de producción de anticuerpos anti-S1 a los 2 meses tras vacunación, con marcada elevación en el grupo con infección previa respecto al grupo sin infección. A los 6 meses se observa una gran disminución en los niveles de anticuerpos en ambos grupos. 18 pacientes del grupo sin infección previa negativizaron los niveles de anticuerpos anti-S1 a los 6 meses.

Existen diferencias significativas ($t=3,8$; $p<0,001$) entre la disminución porcentual de anticuerpos anti-S1 a los 6 meses de la vacunación en función de el grupo pasó la enfermedad previamente o no.

Conclusiones: Todos los pacientes, independientemente de si habían pasado previamente la infección, desarrollaron anticuerpos anti-S1 a los dos meses tras la vacunación.

Se observa una disminución >75% en los niveles de anticuerpos a los 6 meses tras la vacunación. Existen diferencias significativas entre los pacientes que habían pasado la infección previamente y los que no, siendo una disminución más acusada (85%) en el grupo sin infección, llegando a negativizarse en varios pacientes.

Estos resultados sugieren la necesidad de dosis adicionales de vacunación contra el SARS-CoV-2. Se necesitan estudios adicionales para conocer la adecuada frecuencia de dichas dosis, la permanencia de los anticuerpos en los pacientes y averiguar el papel del resto de la respuesta inmune en la población.

Bibliografía:

- San Segundo D et al. COVID-19 mRNA Based Vaccine Immune-Response Assessment in Nursing Home Residents for Public Health Decision. Vaccines (Basel). 2021 Dec 2;9(12):1429.
- García de Guadiana-Romualdo L et al. Characteristics and laboratory findings on admission to the emergency department among 2873 hospitalized patients with COVID-19: the impact of adjusted laboratory tests in multicenter studies. A multicenter study in Spain (BIOCOVID-Spain study). Scand J Clin Lab Invest. 2021 May;81(3):187-193.

073
VASCULITIS CANCA CON AFECTACIÓN PULMONAR. DESARROLLO DIAGNÓSTICO DE UN CASO

F. Macho Carballido[1], M.P. Atienza Morales[2], D. Antón Martinez[3], M.F. López Marín[1], J.Á. López Albaladejo[1], A. Cerezo Nicolás[1], P. Izquierdo Martínez[1], E. López Ballesteros[1].

[1]Hospital General Universitario de Albacete, Albacete; [2]Hospital de Hellin, Hellin; [3]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción: La realización de un correcto diagnóstico diferencial resulta vital para filiar la causa de la dolencia, a la hora de focalizar mejor las pruebas diagnósticas y poder hacer un correcto y rápido manejo del paciente. En este caso se parte de varios diagnósticos probables, y las diferentes pruebas de laboratorio consiguen dilucidar finalmente la afectación que sufre el paciente.

Exposición del caso: Paciente que acude a urgencias presentando tos con expectoración hemoptoica durante varios días, asociando clínica de mialgias, odinofagia y astenia. Sensación de fiebre, sin registro de temperatura. No refiere haber estado en contacto con persona con TBC. No ha realizado viajes recientemente. No síndrome miccional, dolor abdominal, diarrea, sangre en las deposiciones, ni otra sintomatología. Se le realiza una analítica urgente, presentando como aspectos más destacados:

- Hemograma: Hb7,7 gr/dL, leucocitos 12.200xµL y plaquetas 591.000xµL. Resto normal.
- Bioquímica: PCR 20,7 mg/L y elevación enzimas hepáticas. Resto normal.
- Coagulación normal.
- PCR SARSCOV2 y gripe A y B negativas.

En la placa de tórax se observa a nivel de parénquima pulmonar numerosos infiltrados bilaterales multilobares, áreas de condensación, y patrón en empedrado, que podrían corresponder a: hemorragia alveolar, proceso infeccioso oportunista o no oportunista (incluída tuberculosis), neumonía covid, proteinosis alveolar o adenocarcinoma. No se observa derrame pleural.

Las pruebas diagnósticas iniciales descartan infección por SARS-COV2 y gripe.

Se ingresa al paciente y se le realizan cultivos de esputo (en los que no se observan BAAR) y serologías que resultan negativos. En la exploración endobronquial (sin alteraciones de interés) se recogen muestras (BAS y BAL) para estudio microbiológico de hongos, anaerobios y realización de GRAM y ZN, y para anatomía patológica, con resultados posteriormente negativos. Se realiza un Mantoux con resultado negativo.

En la bioquímica, elevación de enzimas hepáticas, y estudio hormonal y marcadores tumorales normal.

A la vista de estos resultados se descarta la infección por tuberculosis u otra infección respiratoria, y el adenocarcinoma.

En la bioquímica de orina de 24h se constata proteinuria y albuminuria (proteinas 633.9 mg/24h, microalbuminuria 301 mg/24h) aunque sin deterioro de función renal.

Se realiza proteinograma en suero, dónde se observa un posible pico monoclonal, con inmunofijación posterior negativa (posible pico causado por elevación de PCR).

Se solicita un estudio de autoinmunidad, revelando la existencia de **anticuerpos cANCA, específicos para proteinasa 3**. A la vista de éste resultado, la clínica del paciente y el descarte de otras patologías, el diagnóstico final fue de **vasculitis ANCA + con deterioro pulmonar y renal**. Se inicia tratamiento con ciclofosfamida y cortivoides con rápida mejoría del paciente.

Discusión: Ante un caso de infiltrados bilaterales, en la actualidad lo más probable es esperarse una infección respiratoria por SARS-COV2, y en el caso de hemoptisis asociada, una TBC. Es por tanto muy importante no perder de vista un correcto despistaje de otras causas, siendo imprescindible la participación del laboratorio clínico. En este caso la realización de las pruebas de autoinmunidad fueron claves para la resolución del caso.

074
VASCULITIS DOBLE POSITIVO: ANCA-MPO ASOCIADA A ANTIMBG

C.D.J. Rojas Gómez, S. Lorenzo García, L. Llorca Tolón, M.C. Bernal Soriano, B. Martinez Fernández.

Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

Introducción: La coexistencia de vasculitis “doble positivo” para ANCA y anticuerpos anti-MBG, alcanza según diferentes referencias bibliográficas hasta un 30% de las glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP). Existen varias teorías sobre el rol fisiopatológico de cada anticuerpo implicado y permanece aún en investigación la secuencia que detona su activación.

Exposición del caso: Mujer de 68 años con antecedente patológico personal de EPOC estable, quien tras 2 meses de hiporexia, malestar general y edemas maleolares, presenta oligoanuria acompañada de dolor abdominal generalizado. Refiere en los últimos días ingesta de ibuprofeno 600mg/12h por episodio febril. Al ingreso destaca en la exploración: TA 150/89 mmHg, puño percusión renal positiva, resto de exploración anodina. A nivel analítico presenta fracaso renal agudo AKIN III, anúrico, discreta anemia, además de positividad para AntiMBG y P-ANCA.

Evolución de concentración en suero de AntiMBG y P-ANCA en el lapso de un mes desde ingreso.

AntiMBG (CU)	MPO (P-ANCA) (CU)	ANCA (IFI)
>1.437	226	Positivo (patrón perinuclear)
263	10	Negativo
136		

Análisis mediante inmunoensayo quimioluminiscente (CIA).

Los resultados de la biopsia renal arrojan una vasculitis crescéntica con semilunas fibrocelulares en distintos estadios de evolución (GE 9/21), con depósitos membranosos de IgG (+++) y C3 (+++), patrón lineal.

Desde el ingreso la paciente requirió terapia renal sustitutiva y fue tratada con ciclofosfamida intravenosa, metilprednisolona y plasmaféresis. En la actualidad el paciente permanece en programa de hemodiálisis.

Discusión: La glomerulonefritis rápidamente progresiva con antiMBG (asociada o no a hemorragia pulmonar) puede tener diferentes presentaciones clínicas: desde un debut

con función renal normal, hasta casos como el presentado, con un fracaso renal agudo con necesidad de tratamiento sustitutivo. Esta entidad afecta por igual a hombres y mujeres, con una distribución bimodal, a los 30 años y a los 60 años. Este segundo grupo tiene mayor tendencia a la afectación renal aislada que a la hemorragia pulmonar, como el de nuestra paciente. Histológicamente, se caracteriza por inflamación de los capilares glomerulares, formación de semilunas con depósitos lineales de antiMBG.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) dirigidos principalmente contra la mieloperoxidasa (MPO) y proteinasa 3 (PR3), están asociados a vasculitis sistémicas como glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a ANCA. Estas entidades clínicas también pueden manifestarse de manera indistinguible de la enfermedad anti-MBG. La medición de ambos anticuerpos es posible mediante inmunoensayo quimioluminiscente (CIA).

Se han descrito casos de vasculitis con coexistencia de anticuerpos anti-MBG y ANCA, en los cuales no es está claro si la GN asociada con ANCA predispone al desarrollo de enfermedad por Ac-anti-MBG o si en el curso de una GN por Ac-anti-MBG se positivizan los ANCA.

La supervivencia renal en pacientes con doble positividad no es mejor que la de los pacientes positivos para anti-GBM y es peor en comparación con los pacientes con MPO-ANCA solos. El pronóstico empeora cuando la creatinina al ingreso es >5,6 mg/dL, evidenciado en nuestro paciente quien ingresó con creatinina 15,40 mg/dL y a pesar de recibir tratamiento agresivo, permanece en dependiente de hemodiálisis.

Bibliografía:

- Rutgers A. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis. 2005 Aug;46(2):253-62. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.05.003. PMID: 16112043.
- Jennette JC. Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides.Arthritis Rheum 2013;65:1–11.

075
VASCULITIS LEUCOCITOCLASTICAS DE ORIGEN INFECCIOSO VERSUS RECAIDA DE SÍNDROME CHURG STRAUSS

F.J. García Fernández[1], I. Sanz Lobo[1], N. Trapiella Pereiro[1], A.E. García Fernández[2].

[1]Hospital General de Tomelloso, Tomelloso; [2]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Las vasculitis leucocitoclasticas son alteraciones vasculares que suelen cursar con alteraciones cutaneas generalmente en los miembros inferiores. La etiología es heterogenea, desde enfermedades autoinmunes, neoplásicas o infecciosas. En la mayoria de los casos no se identifica el origen y se consideran ideopáticas. El laboratorio presenta un papel clave en el diagnóstico de estas afectaciones. Desde su vision multidisciplinar se abordará el origen autoinmune, infeccioso, toxicológico, etc y se orientará al clínico hacia un diagnostico certero que permitirá si fuese necesario pautar el tratamiento adecuado, así como un seguimiento correcto.

Exposición del caso: Varón de 42 años que acude a urgencias dos veces el mismo día por fiebre de >39ºC acompañado de tiritona, en picos, erupción cutanea generalizada no pruriginosa, erupcion cutanea facial en ambas mejillas y peribucal. Anorexia en estas ultimas 48 horas y gonalgia además de malestar general. Reconoce episodio similar hace tres semanas donde acudió a urgencias y mejoró en unos días con paracetamol.

En diciembre de 2021 presentó un cuadro similar de fiebre atribuida a infección respiratoria con aparición de erupción cutanea tras la toma de moxifloxacino. Niega viajes al exterior, tiene un perro que recibe todas las vacunas,refiere que no esta en contacto con animales salvajes ni en el campo.Diuresis normal, no pérdida de peso, no artritis.

En 2016 fue diagnósticado de sindrome de Churg-Strauss. En tratamiento con azatioprina y corticoides y con revisiones por dermatología y medicina interna.

Pruebas de laboratorio a destacar:

Hemograma: 85000 plaquetas (No agregados plaquetarios ni megacariocitos tras visualizacion al microscopio) 50 eosinófilos/ ml de sangre.

Bioquímica a destacar: creatinina 1,6 mg/dl.

Coagulación: Tiempo de protrombina alargado.

Autoinmunidad: Anticuerpos antinucleares negativos, Anca negativos.

EL estudio serologico de los virus de la hepatititis negativo.

Se realiza serología de las principales infecciones que cursan con vasculitis de pequeño vaso:

IgM negativo para: Toxoplasmosis, Citomegalovirus, Virus Epstein Barr (VCA).

IgM positivo e IgG regativo para Rubeola.

IgG negativo para: Coxiella burnetii,Borrelia burgdorferi, Citomegalovirus, Herpes Simplex 2.

IgG positivo para: Toxoplasmosis, Herpes Simplex Total, Virus Epstein Barr (VCA).

Sospecha de recaida de sindrome Churg-Strauss versus cuadro sistemico asociado a vasculitis de pequeño vaso de origen infeccioso.

Discusión: El paciente presenta ANA y ANCA negativo, pero existe un 30-40% de pacientes con Churg Strauss con dicho resultado.

A la vista de los resultados de autoinmunidad negativos, no eosinofilia e IgM positivo para Rubeola, y la sintomatologia del paciente (fiebre) se orienta el diagnóstico a vasculitis leucocitoclasticas asociadas a infección aguda de Rubeola. Se confirma posteriormente con la determinación de PCR donde se detecta el material genetico del virus.

No existe registro vacunal del paciente, la infección en adultos por rubeola ocurre en pacientes no vacunados.

Al descartar la recaida del síndrome de Churg Strauss se mantiene el tratamiento que hasta el momento recibía el paciente para tratarlo.

El Servicio de Medicina Interna pauta como tratamiento paracetamol para la fiebre y corticoides, mejorando así la sintomatologia del paciente.

Bibliografía:

- Liste Rodríguez, et al (2015). Vasculitis leucocitoclástica. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, *31*(4), 0-0.
- Meza-Ayala, Cynthia Margarita, et al. "Vasculitis leucocitoclástica: un reto diagnóstico para el médico internista." *Medicina Interna de México* 31.1 (2015): 113-118.

- Grangeot-Keros, L., E. Bouthry, and C. Vauloup-Fellous. "Rubéola." *EMC-Pediatría* 51.2 (2016): 1-10.
- Akella, Sruti S., et al. "Ophthalmic eosinophilic granulomatosis with Polyangiitis (Churg–Strauss Syndrome): a systematic review of the literature." *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* 35.1 (2019): 7-16.

GENÉTICA Y TÉCNICAS MOLECULARES

076
¿COEXISTENCIA DE HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA HFE Y NO-HFE EN VARÓN CON HIPERFERRITEMIA PERSISTENTE?

C. Abadía Molina, M.D.V. Recasens Flores.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: La hemocromatosis hereditaria (HH) tipo 1, gen HFE, es la causa del 85-90% de casos de HH. El 10-15% restante se debe a mutaciones en otros genes no-HFE (HFE2, HJV, HAMP, TRF2, SLC40A1, BMP6).

La confirmación del diagnostico se realiza a través de estudios genéticos, inicialmente se estudia el gen *HFE*. La presencia de la mutación C282Y en homocigosis es compatible con el diagnostico. Se trata de una mutación con penetrancia incompleta y una expresión fenotípica variable, la aparición de formas graves de la enfermedad es poco frecuente.

Presentamos el caso de un varón homocigoto para mutación C282Y, en el que se realizo estudio de genes no-HFE por la severidad de la clínica por sobrecarga de hierro.

Exposición del caso: Varón de 56 años en seguimiento por HH desde 2015. Fue estudiado por alteración en los parámetros del metabolismo del hierro: sideremia 243 µg/dL, ferritina 4242,4 ng/mL, trasferrina 196,8, IST 89,67%. Y desde entonces presenta hiperferritinemia severa en sucesivas analíticas contando con cifras de ferritina de 5284,50 µg/dL en una ocasión, pese a recibir tratamiento mediante flebotomías. En biopsia hepática en 2016 presento hierro en tejido hepático de 5231,7 µg/g de tejido seco. Y se encontraron lesiones histológicas concordantes con hemocromatosis en fase de transición a cirrosis.

No presento sin embargo alteración de las enzimas hepáticas, pero si esta en estudio por presentar valores de glucosa alterados.

Recibió tratamiento mediante flebotomías y eritroaferesis. En la actualidad está controlado (tabla 1) y continúa en tratamiento con flebotomías cada 6 meses.

Sideremia	Ferritina	IST	PCR	Glucosa	GOT	GPT	Hemoglobina	Hematocrito	VCM
172	44.3	36.87	0.07	156	27	21	14.5	42.9	88.40

Tabla 1. Resultados analítica más reciente.

Se le realizo estudio genético para mutaciones más frecuentes en gen HFE y genes no-HFE. Es homocigoto para la C282Y y presenta mutaciones en los genes *SLC40A1* (variantes c.-8C>G y c.1403-24C>T) y *BMP6* (variante c.1281+24T>C).

Discusión: El estudio de polimorfismos/variantes en genes no-HFE permite estudiar con más detalle tanto los casos de HH no clásicos como aquellos con expresión clínica más severa.

La variante c.-8C>G del gen SLC40A1, es una variante benigna presente en el 23% de la población europea. La variante c.1403-24C>T del gen SLC40A1, presente en el 0.000005516 % de la población total, se localiza en el intrón 1 desconociéndose el efecto que tiene sobre la proteína; su significación clínica no ha sido reportada en ClinVar. Por último, la variante c.1281+24T>C del gen BMP6 está presente en el 44% de la población europea.

El estudio de estas nuevas variantes es importante para definir mejor los modificadores genéticos que contribuyen a la expresión clínica severa en estos individuos. La presencia de la variante c.1403-24C>T del gen *SLC40A1* junto con la mutación en homocigosis C282Y podría apoyar la causalidad del contexto clínico severo que presenta nuestro paciente.

Bibliografía:

- EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2010; 53(1): 3-22.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the american association for the study of liver diseases. J Hepatol. 2011;54(1): 328-343.
- Porto G, Brissot P, Swinkels DW, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH). EJHG. 2016;24: 479-495. Doi:10.1038/ejhg2015.128.

077
¿DISTROFIA MIOTÓNICA DE TIPO 1 Ó 2? IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

N. Goñi Ros, P. Sienes Bailo, C. Abadía Molina, R. González Tarancón, S. Izquierdo Álvarez, G. Ríos Ballestín, P.J. Modrego Pardo, L. Rello Varas.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Las distrofias musculares miotónicas, distrofias musculares más comunes en la edad adulta, son trastornos autosómicos dominantes caracterizados por una tríada clínica de miopatía progresiva, miotonía y cataratas de aparición temprana. Hasta la fecha se han identificado dos formas distintas causadas por mutaciones similares. La distrofia miotónica de tipo 1 (DM1 o enfermedad de Steinert; OMIM#160900) está causada por una expansión $(CTG)_n$ >50 repeticiones en *DMPK*, mientras que la distrofia miotónica de tipo 2 (DM2; OMIM#602668) aparece como consecuencia de una expansión $(CCTG)_n$ >340 repeticiones en *ZNF9/CNBP.* Los pacientes con DM1 suelen presentar debilidad en la zona distal de las extremidades, los músculos faciales y los flexores del cuello. Sin embargo, aquellos que padecen DM2 son más propensos a presentar debilidad muscular de predominio proximal y dolor muscular intenso. Ambos trastornos pueden causar manifestaciones multisistémicas (menos graves en la de tipo 2), suponiendo un reto para los clínicos de cara al diagnóstico. El estudio genético permite confirmar si se trata de DM1 o DM2.

Mujer de 47 años, en seguimiento por neurología por cuadro de 6 meses de evolución consistente en parestesias en ambas extremidades inferiores con predominio derecho, cansancio/fatiga, y pérdida de fuerza en las cuatro extremidades. Refería importante lumbalgia, sobre todo al tumbarse o caminar, mostrando cierta intolerancia al ejercicio. Con facies alargadas, y fenómeno miotónico en

cara y manos, presentaba además cataratas bilaterales. Su hermana, en seguimiento por una miopatía inflamatoria, había sido también intervenida por cataratas, al igual que sus progenitores. En el EMG no se evidenciaron signos de neuropatía periférica en los nervios estudiados. Sin embargo, en la exploración de la musculatura se observaron signos miopáticos con descargas miotónicas. En la biopsia muscular de cuádriceps derecho se encontraron rasgos de distrofia muscular, con disminución de fibras tipo II, núcleos centrales y fibras atróficas e hipertróficas. Los niveles séricos de CK, aldolasa y mioglobina estaban dentro de los rangos de normalidad. Con sospecha de DM1, se solicitó estudio genético para confirmar/descartar el diagnóstico. Los resultados obtenidos tras PCR (Kit Adellgene Myotonic Dystrophy Screening) y TP-PCR (Kit Adellgene Myotonic Dystrophy Confirmatory) mostraron dos alelos dentro de la normalidad, sin expansiones dinámicas del triplete CTG. Debido al empeoramiento de los síntomas y a la compatibilidad del cuadro clínico, se solicitó estudio genético de DM2. En él se identificó un alelo dentro del rango de mutación (expansión de >75 repeticiones CCTG), lo que confirmó el diagnóstico. Tras los resultados del estudio predictivo en hijos se evidenció que ambos eran afectos, con >75 repeticiones CCTG en uno de los alelos del gen *CNBP*.

A pesar de las similitudes clínicas, la DM1 y la DM2 son trastornos distintos que requieren diferentes estrategias de tratamiento. Este caso pone de manifiesto la necesidad de implementar en el laboratorio de rutina técnicas, tales como la TP-PCR, que permitan un diagnóstico diferencial y más rápido, con el fin de conseguir diagnósticos más tempranos, y ofrecer adecuados asesoramientos genéticos y reproductivos.

Bibliografía:

- Johnson NE. Myotonic Muscular Dystrophies. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019;25(6):1682–95.
- Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. Biochim Biophys Acta. 2015; 1852(4):594–606.

078
A PROPÓSITO DE UN CASO DE MUTACIÓN TRUNCANTE EN EL GEN *FOXL-2*

C. Martín Tovar[1], A. Delgado Baena[1], L. Velasco Rodríguez[1], E. Pizarro Peña[1], M.L. Bellido Diaz[2], J.M. Molina Santiago[1].

[1]Hospital San Agustín, Linares; [2]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: El gen FOXL-2 es un gen codificante con ubicación citogenética 3q 22.3 que tiene un papel crucial en el desarrollo ovárico y la fertilidad femenina, fenotípicamente está relacionado con la insuficiencia ovárica prematura 3 y presenta una herencia autosómica dominante.

Las mutaciones del gen FOXL2 causan el síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanthus inversus (BPES) y pueden estar asociadas con insuficiencia ovárica prematura (POI). En la literatura se describen dos tipos de BPES. El BPES tipo 2 es una asociación simple de defectos de desarrollo hereditarios del área del párpado, mientras que en el tipo 1 las pacientes sufren además de POI.

Exposición de caso: Mujer de 20 años de edad, derivada desde la unidad de reproducción a consulta genética para estudio de cariotipo por infertilidad de 5 años de evolución. En consulta se recaba información sobre los antecedentes familiares y personales. Padre sano, madre con tres hijas nacidas y un aborto y una hermana con dos hijos. La paciente desde la menarquia a los 13 años presenta hipermenorrea con baja reserva ovárica. Resultados de laboratorio HAM 0.94 ng/ml (Limites de referencia 0.96-13.34 ng/ml). Plan de actuación: Estudio de cariotipo, X-frágil y además ante los resultados de HAM se sugiere realización de Array-CGH con los siguientes resultados:

- Cariotipo (técnica de bandeo GTG, con resolución de 400 bandas) con fórmula cromosómica normal: 46XX
- Estudio de X-frágil (estudio del exón 1 del gen FMR1 que amplifica y estima el tamaño de la región repetitiva CGC) los resultados obtenidos se encuentran dentro del rango normal;
- Array-CGH (estudio realizado con matriz de 180.000 sondas empleando la plataforma Perking Elmer con una resolución de 40kb y 20 kb para las regiones de interés) con el siguiente resultado arr(GRCh37) 3q22.3(138,662,657-138,665,307)x1 en la muestra de la paciente se ha detectado una delección de 2,65 kilobases, esta delección incluye la mayor parte del gen FOXL2.

Esta mutación truncante del gen FOXL2 está descrita en Nº OMIN: #605597 y presenta una herencia autosómica dominante, mediante estudio familiar se determinó que se trataba de una deleción de novo.

Discusión: El fallo ovárico precoz o hipogonadismo hipergonadotrópico consiste en el cese patológico de la actividad ovárica antes de la edad normal de la menopausia con la consiguiente amenorrea y pérdida de la fertilidad. Las casusas suelen deberse principalmente a desórdenes autoinmunes o iatrogénicos y en menor medida a causas genéticas, siendo las anormalidades cromosómicas las más prevalentes quedando las mutaciones puntuales relegadas a una incidencia muy baja de casos. La prevalencia es de 1 cada 10.000 mujeres de menos de 20 años.

Las pacientes con BPES presentan una relación fenotipo/genotipo con expresión muy variable, por este motivo es importante orientar hacia un estudio genético adecuado que permita un diagnóstico precoz. Los fenotipos de BPES tipo I con amenorrea primaria o secundaria poseen capacidad potencial de concepción natural y merecen una oportunidad de procrear. La intervención temprana puede rescatar su fertilidad amenazada.

Bibliografía:

- Yu Y, Ji M, Xu W, Zhang L, Qi M, Shu J. Enfrentamiento y solución a la resistencia a las gonadotropinas y baja recuperación de ovocitos en la fertilización in vitro para el BPES tipo I: una serie de casos con revisión de la literatura. Res. ovárica J. 2021;14(1):143. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13048-021-00900-2
- Méjécase C, Nigam C, Moosajee M, Bladen JC. Las características genéticas y clínicas del síndrome de blefarofimosis, ptosis y epicanto inverso relacionado con FOXL Genes (Basilea). 2021;12(3):364. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33806295/

079
A PROPÓSITO DE UN CASO: DETECCIÓN CASUAL DE LEUCODISTROFIA AUTOSÓMICA DOMINANTE DE INICIO EN EL ADULTO

C. Martínez Martínez, E. Martínez Soriano, A. Ulici, A. Septién Martín, S. Ruíz Rodríguez, M.E. Gómez Martínez, A. Olivencia Ibáñez, C. Cabaleiro Otero.

Hospital General Universitario, Elche.

Introducción: El array genómico es una técnica usada en el laboratorio de citogenética que permite analizar el genoma completo de un individuo en busca de alteraciones de ganancia o pérdida de material genético. Las alteraciones encontradas se denominan variaciones en el número de copia o CNV. Es la prueba de primera elección en pacientes que presentan retraso del desarrollo global de origen desconocido, discapacidad intelectual, anomalías congénitas múltiples y/o rasgos dismórficos, retraso psicomotor y trastornos del espectro autista.

Exposición del caso: Varón de 7 años derivado de su pediatra de atención primaria por retraso del desarrollo en el área social y del lenguaje. Acude a una asociación para personas con discapacidad intelectual hasta los 4 años. En el colegio informan que el paciente presenta un desfase muy significativo en la mayoría de las áreas del desarrollo desde el inicio de la escolarización. Recibe apoyo de logopeda y pedagogía terapéutica. Actualmente el paciente presenta vocabulario muy limitado (<200 palabras). Dislalias. Construye frases de 2-3 palabras. Sigue órdenes simples. No comprende conceptos espacio-temporales. Juega con otros niños "en paralelo" pero con escasa interacción. No pregunta el significado de palabras. Se viste y desviste solo. Controla esfinteres sin incidencias.

Mediante array-CGH (microarray de oligonucleótidos CGX-Agilent® 750k) se detecta una duplicación intersticial de 5q23.2 de 224 kb de tamaño. La alteración afecta a dos genes OMIM: *LMNB1* y *MARCHF3*. La alteración está descrita en las bases de datos consultadas y clasificada como una variante patogénica causante de leucodistrofia autosómica dominante de inicio en el adulto (MIM #169500).

Discusión: La leucodistrofia autosómica dominante de inicio en el adulto (LADIA) es un trastorno lentamente progresivo de la sustancia blanca del sistema nervioso central que se caracteriza por el inicio de una disfunción autónoma en la cuarta o quinta década de la vida, seguida de anomalías piramidales y cerebelosas que dan como resultado espasticidad, ataxia y temblor. No se han descrito casos en la literatura de duplicaciones del gen *LMNB1* con afectación fenotípica en edad infantil o relación con trastorno generalizado del desarrollo. Dado la edad de presentación de la patología, consideramos que la detección de la duplicación patológica del gen *LMNB1* es un hallazgo casual.

En la mayoría de los casos descritos, la duplicación del gen *LMNB1* había sido heredada de un progenitor también afecto, mostrando una penetrancia completa. Por lo que, probablemente, uno de los progenitores del paciente sea portador de dicha alteración y por tanto afecto de LADIA. Se recomienda estudio citogenético a los progenitores y en el caso de que alguno sea afecto derivación a neurología.

Como conclusión, se detecta una duplicación patogénica que afecta al gen *LMNB1* que es causante de LADIA y no justifica la clínica que presenta el paciente en la actualidad. No obstante, debido a que se trata de una variante patogénica se recomienda cribado familiar. Los pacientes afectos tienen el 50% probabilidad de transmitir la duplicación patológica a su descendencia. Así como, presentarán síntomas y signos de LADIA a partir de la cuarta/quinta década de la vida.

Bibliografía:

- Brussino A, et al. A novel family with Lamin B1 duplication associated with adult-onset leucoencephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Feb;80(2):237-40.
- Schuster J, et al. Genomic duplications mediate overexpression of lamin B1 in adult-onset autosomal dominant leukodystrophy (ADLD) with autonomic symptoms. Neurogenetics. 2011 Feb;12(1):65-72.
- Raininko R, et al. LMNB1-Related Autosomal Dominant Leukodystrophy. 2016 Jan 7 [Updated 2021 Jul 15]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.

080
A PROPÓSITO DE UN CASO: DISCAPACIDAD INTELECTUAL ASOCIADA A *TBL1XR1*, UNA NUEVA VARIANTE SIN SENTIDO CON CARACTERÍSTICAS DISMÓRFICAS MÁS AUTISMO

C. Martínez Martínez, E. Martínez Soriano, A. Ulici, A. Septién Martín, S. Ruíz Rodríguez, A. López Ramal, A. Olivencia Ibáñez, C. Cabaleiro Otero.

Hospital General Universitario, Elche.

Introducción: Las mutaciones patogénicas en el gen *TBL1R1* se describen por primera vez en 2012 en 2 pacientes con trastornos del espectro autista (TEA). Posteriormente se han reportado variantes patogénicas de un solo nuecleótido (SNVs) en varios casos: una niña sin rasgos dismórficos que desarrolló síndrome de West a los 5 meses de edad y luego fue diagnosticada con autismo con rasgos tipo Rett; 6 pacientes, todos con desarrollo global retraso mental y sin rasgos dismórficos, tres de ellos con autismo; un joven con discapacidad intelectual (DI), autismo y rasgos dismórficos; un paciente con esquizofrenia esporádica; una niña de 7 años con rasgos de Rett y sin hallazgos dismórficos; y un niño de 7 años con autismo y dismorfismo facial.

Exposición del caso: Presentamos un niño de 4 años con manifestaciones neuroconductuales, microcefalia, retraso en peso y talla, dismorfismo facial y de extremidades distales y malformaciones genitourinarias.

Estudios genéticos: se realizaron microarrays cromosómicos (CytoScan 750 K. Applied Biosystems®) y secuenciación del exoma completo (WES). La WES arrojó una nueva variante heterocigota de *novo missense TBL1XR1*: NM_024665:c.710G > A:p . (Gly237Asp). Esta variante estaba ausente de las bases de datos 1000 Genomes, EXAC y gnomAD. La variante se clasifica como probablemente patógena según las normas de la ACMG.

Discusión: Aquí presentamos un caso con una nueva variante sin sentido de novo en el gen *TBL1XR1* con características superpuestas con el síndrome de Pierpont y el autismo, una manifestación neuroconductual no reportada previamente en el síndrome de Pierpont, pero descrito en pacientes con otro SNVs en *TBL1XR1*.

TBL1XR1 es un miembro de la familia de proteínas

que contienen repeticiones WD40, que se conserva evolutivamente y codifica una proteína nuclear de 514 aminoácidos producida de manera ubicua que contiene un dominio LisH y un dominio similar a una caja F en el extremo amino, y ocho WD40 se repiten en el carboxi-terminal, con varias funciones de desarrollo.

La nueva variante patogénica identificada en nuestro paciente se ubica en el segundo dominio WD40. Los cambios sin sentido en los dominios WD40, estrictamente conservados a lo largo de la evolución, pueden cambiar la estructura 3D de la proteína debido a cambios de carga, polaridad o volumen. Estos cambios podrían producir una alteración de su función, que ha demostrado ser crucial en el neurodesarrollo. Pero no existe una relación clara entre el tipo de mutación y el fenotipo porque las mutaciones sin sentido y de cambio de marco conducen a DI con o sin TEA o rasgos dismórficos, mientras que las deleciones de genes descritas hasta la fecha conducen a DI con rasgos dismórficos, pero sin TEA.

Estos datos sugieren que diferentes variantes patogénicas en *TBL1XR1* dan como resultado diferentes fenotipos, todos con retraso en el desarrollo, pero diversos en sus manifestaciones neuroconductuales, delineando lo que es un continuo fenotípico que va desde MRAD 41 (OMIM#616944) hasta el síndrome de Pierpont (OMIM#602342) que puede unificarse como el espectro fenotípico *TBL1X1*. Se necesitan más estudios para conocer el mecanismo de patogénesis específico de la mutación.

Bibliografía:

- Arroyo Carrera I, et al. TBL1XR1 associated intellectual disability, a new missense variant with dysmorphic features plus autism: Expanding the phenotypic spectrum. Clin Genet. 2021 Jun;99(6):812-817.

081
A PROPÓSITO DE UN CASO: SDE. POTOCKI-LUPSKI

V. Moreno Moral[1], M.T. Carande Del Río[2], S. Taleb[3].

[1]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; [2]Hospital Universiario Puerta del Mar, Cádiz; [3]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: Gestante de 21 semanas. Con el fin de descartar anomalías fetales estructurales se realiza una valoración completa y exahustiva mediante ecografía prenatal. En las imágenes ecográficas se observa un feto de sexo femenino con ambos pies equinovaros, sin observar otras anomalías morfológicas mayores.

Exposición: Se decide enviar una muestra de líquido amniótico al laboratorio de genética para realizar estudio genético prenatal. Con el objetivo de descartar en primer lugar las aneuploidías cromosómicas más frecuentes (cromosoma 13, 18 y 21) se realiza un análisis de fragmentos (*QF-PCR: Quantitative fluorescence polymerase chain reaction*). Resultado: Feto de sexo femenino con dotación diploide para todos los cromosomas estudiados.

A continuación, se decide ampliación del estudio mediante un *CGH-Array: Comparative Genomic Hybridation*, el cual nos permitirá confirmar y/o descartar la existencia de alguna alteración cromosómica desequilibrada. Resultado: Feto de sexo femenino con patrón genómico cuya fórmula ISCN 2016 es: arr[GRCh37] 17p11,2 (16769801_20291257) x3. Se detecta una duplicación intersticial de 3,52 Mb en la citobanda 17p11,2 que se asocia al *Síndrome de Potocki-Lupski* (#610883) que puede explicar la indicación clínica. La duplicación detectada en 17p11.2 afecta a una región rica en duplicaciones segmentarias con secuencias de alta homología entre sí que facilitan la recombinación no alélica, dando lugar a deleciones o duplicaciones recurrentes de tamaño variable. Fenotipos asociados a la ganancia detectada son muy variables incluyendo hipotonía infantil de leve a moderada, retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual, alteraciones del habla y del lenguaje, trastornos de conducta como autismo o déficit de atención e hiperactividad, dismorfias faciales menores e inespecíficas, defectos cardíacos y deficiencia de hormona del crecimiento. También son frecuentes las anomalías musculoesqueléticas, displasia orofaríngea, anomalías dentales, trastornos del sueño, hipermetropía y pérdida auditiva neurosensorial leve. Tras conocer dicho reordenamiento desbalanceado se procede a estudiar a los progenitores para investigar su origen.

Discusión: El diagnóstico y manejo prenatal de enfermedades raras involucra un estudio multidisciplinario, la colaboración de diferentes especialistas es esencial para el diagnóstico de anomalías morfológicas con sospecha de defectos cromosómicos. Las actuales técnicas moleculares son capaces de detectar microdeleciones, lo que nos permite aproximarnos al origen de dichas enfermedades.

En nuestro caso, se remite a la pareja para asesoramiento genético y se decide proseguir el estudio en ambos progenitores para consejo reproductivo en futuros embarazos.

082
A PROPÓSITO DE UN CASO: SÍNDROME DE NOONAN EN PACIENTE ADULTO

J. Uriarte Carpio, I. Benito Lorenzo, A. Martínez De Prado, L. Martínez Salazar, A.B. Rodríguez Martínez, E. Sarasola Díez, S. Merino Fernández.

Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

Introducción: El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad multisistémica que pertenece al conjunto de alteraciones hereditarias relacionadas con genes implicados en la vía de señalización RAS/MAPK. La herencia es autosómica dominante en la mayoría de los casos.

Las características clínicas principales son: estatura baja, enfermedad cardíaca/vascular congénita y rasgos fenotípicos distintivos. También suelen presentar alteraciones hematológicas, endocrinas y riesgo incrementado de tumores. El SN tiene una expresión clínica muy variable que dificulta su reconocimiento.

Actualmente, el estudio genético ante la sospecha de un síndrome hereditario no filiado se realiza mediante exoma clínico, que incluye los genes implicados en la vía RAS/MAPK: *BRAF*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MRAS*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *RASA2*, *RIT1*, *RRAS2*, *SOS1*, *SOS2* o *LZTR1*.

Exposición del caso: Varón de 43 años valorado en genética tras diagnóstico en reumatología de osteoporosis con aplastamientos vertebrales. Entre las características clínicas se evidencia: talla y peso bajos, aspecto progeroide

con pelo ralo, apiñamiento dental, piel fina, fragilidad capilar superficial, eczema psoriasiforme palmas-plantas y malformación tórax carinatum superior, excavatum inferior. Como antecedentes personales destacan: tratamiento con hormona de crecimiento en la infancia, intervenido de criptorquidia, glaucoma y un trastorno de conducta alimentaria crónico.

Exoma clínico realizado mediante secuenciación masiva (NGS) de las regiones codificantes y las regiones intrónicas flanqueantes (+/-10pb) de 4290 genes con el kit "Clinical Exome Solution (CES_v2) de Sophia Genetics y ultrasecuenciación en plataforma NextSeq de Illumina. Interpretación de variantes encontradas (SNV, indels y CNVs) con el software de análisis Sophia Genetics DDM (v5.8.3.). La cobertura alcanzada es de aproximadamente el 99% con una profundidad de lectura de 20x.

En el estudio mediante NGS se detectó la presencia de la variante c.802G>A (p.Gly268Ser) en el exón 7 del gen *PTPN11* (LRG 614t1: NM_002834.5) en un 44.1% de las lecturas (68X), que fue confirmada mediante secuenciación convencional tipo Sanger. La variante referida está registrada en la base de datos clínica ClinVar (ID:44614) como probablemente patogénica y en la base de datos dbSNP como rs397507527. El predictor bioinformático CADD estima que el cambio de aminoácido en esa posición tendría un efecto patogénico (29,4) ya que se trata de un aminoácido altamente conservado. En la bibliografía consultada esta variante ha sido previamente descrita en pacientes con SN (PMID: 32164556, 26242988, 21590266). Además, se han descrito otras variantes patogénicas en el mismo codon (PMID: 26785492, 22465605).

Las variantes patogénicas en *PTPN11* están asociadas al desarrollo de SN de herencia autosómica dominante. El estudio de los progenitores confirma que se trata de una variante "de novo", apoyando el significado patogénico de la variante ante la ausencia clínica de los mismos.

Discusión: Aunque el SN se suele diagnosticar durante la infancia, existen casos de diagnóstico tardío. Gracias a la capacidad del exoma clínico se consigue orientar el diagnóstico de casos complejos como el aquí expuesto.

El paciente es derivado a medicina interna a consultas de enfermedades raras para su seguimiento. Así mismo, se le hace un seguimiento desde los servicios de reumatología, cardiología y endocrinología debido a la naturaleza multisistémica de este síndrome.

Bibliografía:

- Roberts.AE, Noonan syndrome, Lancet, 381(9863), 2013 Jan 26, 333–342.
- Romano.AA, Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines, Pediatrics, 126(4), 2010 Sep 27, 746-59.
- Athota.JP, Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with PTPN11 mutations, BMC Med Genet, 21(1), 2020 Mar 12, 50.

083
AMENORREA PRIMARIA ASOCIADA A UNA VARIANTE DEL SÍNDROME DE TURNER. A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Cuenca Alcocel, J.C. Sánchez Torres, J.P. Sánchez Marín, E. Criado Álamo, C.G. Puerto Cabeza, N. Padilla Apuntate.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: La amenorrea primaria se define como la ausencia de menstruación a los 16 años en pacientes que presentan un crecimiento y desarrollo de los caracteres sexuales normales o a los 14 años cuando hay ausencia del desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

De acuerdo con la bibliografía, el 45% de los casos de amenorrea primaria es debido a causas genéticas entre las que se incluyen el síndrome de Turner y sus variantes (mosaicos, isocromosoma, cromosoma en anillo, deleciones).

El síndrome de Turner se diagnostica a través de ciertos rasgos clínicos: como cuello ancho, talla corta, genitales poco desarrollados, amenorrea y la ausencia de un cromosoma X mediante análisis cromosómico por cariotipo u otras técnicas. Esta ausencia de un cromosoma X puede ser total o parcial como sucede cuando hay un isocromosoma X.

Exposición del caso: Paciente mujer de 16 años con amenorrea primaria, talla normal, bajo peso, retraso madurativo desde el nacimiento, hipogonadismo hipergonadotropo, celiaquía y lupus eritematoso sistémico. Con el fin de confirmar/descartar el componente genético de la amenorrea se le realizaron los estudios genéticos de cariotipo de bandas G y array-GCH:

- Cariotipo de bandas G: [46, Xidic(Xq27.1)]
- Array-GCH: arr[GRCh37] Xp22.33q27.1(61545_13910420)x3 arr[GRCg37] Xp27.1q28(139384622_155236656)x1

Estas pruebas nos permitieron concluir que la paciente presentaba 46 cromosomas con un isocromosoma X dicéntrico, en concreto una trisomía parcial del cromosoma X (duplicación de 138Mb que afecta al brazo corto y la mayor parte del brazo largo) y una monosomía parcial del cromosoma X (deleción terminal del brazo largo de 15Mb) que afecta a las bandas Xq27.1-q28, que altera la dosis (por haploinsuficiencia) de aproximadamente 140 genes y sería la causa de que la paciente presente amenorrea y la variante del síndrome de Turner.

Discusión: Este caso demuestra lo siguiente:

- En la variante del síndrome de Turner por un isocromosoma X, como en nuestro caso, este síndrome se suele diagnosticar ya en la adolescencia por retraso puberal o amenorrea e incluso en algunos casos ya en la edad adulta por imposibilidad de gestación.
- El rasgo clínico más común del síndrome de Turner, en fase postnatal, es la talla baja que radica en la haploinsuficiencia del gen SHOX (Xq22.33), sin embargo, nuestra paciente posee 3 copias para este gen. Cuando hay presencia de isocromosoma X, los rasgos clínicos dependen de cuáles son los genes que se han perdido (en nuestro caso, los situados en Xq27.1q28) y también se ha asociado con una elevada tasa de enfermedades autoinmunes.

Bibliografía:

- Cuesta Hernández M et al. Isocromosomas X:

diagnóstico tardío de síndrome de Turner. *An Pediatría*. 2015;82(1):e131-e134.
- Laxmi KV et al. Cytogenetic investigation of patients with primary amenorrhea. *Indian J Hum Genet*. 2012;18(1):112-116.
- Ghosh S et al. Cytogenetic analysis of patients with primary amenorrhea in Eastern India. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2018;38(2):270-275.

084
ANÁLISIS DEL EXOMA DIRIGIDO POR SOSPECHA ECOGRÁFICA DE DISPLASIA ESQUELÉTICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Escuder Azuara[1], M.L. Bellido Díaz[2], M.D.M. Del Águila García[2].

[1]Hospital del Mar, Barcelona; [2]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de trastornos esqueléticos clínicos que presentan alteraciones del crecimiento y desarrollo de huesos y cartílagos. Se han descrito más de 400 tipos de displasias esqueléticas, la mayoría asociadas a mutaciones en genes únicos. En el periodo prenatal, se pueden observar mediante ecografía distintas malformaciones asociadas a estos trastornos, aunque no suelen detectarse antes del segundo trimestre.

Exposición del caso: Paciente de 22 años derivada a nuestro centro para estudio prenatal por sospecha ecográfica de displasia ósea. Se realiza la historia familiar donde destaca que la pareja son primos hermanos y que la hermana de la paciente está diagnosticada clínicamente de osteogénesis imperfecta. La paciente presenta una fórmula obstétrica 5500, con 3 abortos espontáneos y 2 interrupciones del embarazo.

En el primer embarazo, tras ecografía de la semana 20 se detectaron manos flexionadas y pies en extensión, sugerentes de artrogriposis. Por sospecha de displasia ósea y teniendo en cuenta la historia familiar, se realizó análisis de líquido amniótico con QF-PCR, Array-CGH, cariotipo y estudio molecular prenatal de los genes COL1A2, COL1A1, CRTAP y LEPRE (implicados en la osteogénesis imperfecta), no habiéndose detectado ninguna alteración en dichos estudios.

En un siguiente embarazo, se observó en la ecografía de la semana 20 que ambos fémures se presentaban arqueados y con un tamaño menor al esperado. Nuevamente estos hallazgos hacen sospechar una displasia ósea. Se propuso amniocentesis para completar el estudio, pero la pareja lo rechazó.

En el embarazo actual, en la semana 21 se observa mediante ecografía que los huesos largos presentan una medida inferior a la normalidad, además ambas tibias presentan una morfología curvada. Se realiza análisis de líquido amniótico con QF-PCR, Array-CGH, cariotipo y análisis del exoma dirigido por sospecha de displasia ósea (309 genes). En este último, se evidencia la variante patogénica en homocigosis c.1789C>T, p.R597* en el gen *LIFR*. Para completar el estudio, se realiza el análisis de segregación resultando que ambos progenitores presentan esta variante en heterocigosis.

Discusión: Esta variante ha sido asociada al síndrome Stuve-Wiedemann, una displasia primaria congénita de herencia autosómica recesiva caracterizada por huesos largos arqueados, restricciones articulares, disautonomía y dificultades respiratorias y de alimentación. Este síndrome se debe a mutaciones sin sentido o de cambio de sentido en el gen *LIFR* (5p13.1) que afectan inhibiendo la síntesis de la proteína LIFR implicada en la vía de señalización JAK/STAT3. El pronóstico es desfavorable, la mayoría de los pacientes afectos fallecen durante los primeros meses de vida a causa de distrés respiratorio o hipertermia.

Un diagnóstico específico en los casos sospechosos de displasia esquelética es importante para determinar el pronóstico, iniciar la vigilancia de complicaciones específicas y ofrecer asesoramiento a los familiares sobre la heredabilidad. En este caso, el análisis de exoma dirigido con capacidad de estudiar una cantidad mayor de genes que los paneles de enfermedades concretas nos permitió establecer el diagnóstico definitivo y, así, realizar un asesoramiento genético incluyendo la posibilidad de realizar diagnóstico genético prenatal anticipado a la sospecha ecográfica en futuras gestaciones.

Bibliografía:

- Romeo Bertola D, et al.: Stüve-Wiedemann syndrome: update on clinical and genetic aspects. Mol Syndromol 2016;7:12-18. doi: 10.1159/000444729.
- Mikelonis et al.: Stüve-Wiedemann syndrome: LIFR and associated cytokines in clinical course and etiology. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014;9:34. doi: 10.1186/1750-1172-9-34.
- Knipe M, et al.: Stuve-Wiedemann syndrome with a novel mutation. BMJ Case Rep Published online 2015. doi: 10.1136/ bcr-2015-212032.

085
ANÁLISIS FARMACOGENÓMICO DE MUTACIONES EN EL GEN *DPYD* ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO CON FLUOROPIRIMIDINAS

R. Rubio Sánchez[1], J.L. García De Veas Silva[2], H. Macher Manzano[2].

[1]Hospital Universitario de Valme, Sevilla; [2]Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: El fluorouracilo es un antineoplásico indicado en el tratamiento de diversos tipos de cáncer. La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima fundamental en el metabolismo de este fármaco y su actividad está sujeta a variabilidad interindividual y la presencia de polimorfismos genéticos. El tratamiento con fluoropirimidinas supone un grave riesgo en pacientes que presentan deficiencia de DPD, pudiendo llegar a la muerte en aquellos en los que la deficiencia es completa.

La enzima DPD está codificada por el gen *DPYD* y existen diversas variantes descritas en este gen que ocasionan la reducción o ausencia de actividad de la enzima. Tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) han emitido en el último año recomendaciones sobre el análisis de las mutaciones más frecuentes en el gen *DPYD* antes del inicio del tratamiento con fluoropirimidinas.

Material y métodos: Estudio descriptivo realizado en

439 pacientes oncológicos a los que se les solicitó el estudio de los polimorfismos en el gen DPYD, siendo el periodo de estudio de 9 meses.

Previo a la elección del tratamiento quimioterápico con fluoropirimidinas (fluorouracilo, capecitabina o tegafur) se recibió una muestra de sangre periférica en tubo de EDTA para extraer el ADN de linfocitos y estudiar las mutaciones con el kit Elucigene DPYD que emplea la tecnología de amplificación específica de alelos ARMS (Sistema de detección de mutaciones refractarias a la amplificación) fluorescente, que detecta mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en el ADN. Las secuencias amplificadas (amplicones) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se separan mediante electroforesis capilar usando un analizador genético de Applied Biosystems. El software de análisis GeneMapper 4.0 permite identificar a los amplicones y etiquetarlos de acuerdo con su tamaño y el color de su colorante.

Las mutaciones detectadas mediante esta técnica y con mayor frecuencia de aparición en los pacientes son las siguientes: c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T, c.1129-5923C>G, c.1236G>A, c.483+18G>A; la presencia de estas 3 últimas mutaciones en el mismo paciente corresponde al haplotipo B3.

Resultados: En el gen DPYD no se detectaron mutaciones en 425 pacientes mientras que en los otros 14 pacientes sí se encontró alguna de las mutaciones más frecuentes, todas ellas en heterocigosis, siendo la frecuencia en nuestra población de 3,2%.

Las mutaciones identificadas con más frecuencia corresponden al haplotipo B3 en 7 pacientes (50,0%), seguida de la mutación 2846A>T en 3 pacientes (21,4%) y las mutaciones 1905+1G>A, 1236G>A y 483+18G>A en 1 paciente cada una (7,1%).

Conclusiones: La presencia de las mutaciones anteriores, en heterocigosis, en el gen *DPYD* conlleva la disminución de la actividad de la DPD en un 30-70%, por lo que existe un mayor riesgo de toxicidad farmacológica grave o incluso mortal cuando se administran fluoropirimidinas a estos pacientes.

Todos los fenotipos anteriores para el gen *DPYD* corresponden a metabolizadores intermedios, por lo que la recomendación en estos pacientes es reducir la dosis inicial de fluoropirimidina en un 50%, seguido de un aumento gradual si no existe toxicidad.

Bibliografía:

- Lunenburg CATC, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet* 2020;28(4):508-17.
- García-Alfonso P, 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* 2022;24(3):483-94.

086
ANEMIA HEMOLÍTICA POR HOMOCIGOSIS PARA VARIANTE EN EL GEN GPI

M. Ordóñez Marina, M. Moreno Igoa, A. Perez-Juana Del Casal, M.A. Ramos, I. Otamendi Goicoechea, J. Salgado Garrido, M. Martinez Merino, M. Oscoz Lizarbe.

Hospital de Navarra, Pamplona.

Introducción: La deficiencia de GPI es la segunda eritroenzimopatía glicolítica más frecuente después de la deficiencia de piruvato quinasa y se asocia a anemia hemolítica sin esferocitosis de gravedad variable. La GPI es una enzima ubicua que cataliza la conversión de la glucosa-6-fosfato en fructosa-6-fosfato, el segundo paso de la glucólisis.

En general, cursa con episodios de crisis hemolíticas desencadenadas por infecciones virales o bacterianas, pero también puede afectar al sistema nervioso.

Exposición del caso: Paciente varón de 11 años proveniente de Melilla que acude a consulta por sospecha de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) por historia de múltiples crisis hemolíticas coincidentes con procesos infecciosos que cursan con períodos febriles, requiriendo frecuentemente tratamiento con transfusión. Tras descartar mediante estudio bioquímico un déficit de G6PD, se procedió a realizar un estudio mediante secuenciación masiva (NGS) de un panel de 114 genes asociados a anemia hemolítica. Tras el análisis de las variantes, se identificó al paciente como portador en homocigosis de la variante c.1039C>T (p.Arg347Cys) en el exón 12 del gen GPI, que provoca una disminución de la actividad catalítica de la enzima GPI y una reducción de la tolerancia al calor por desestabilización de la estructura terciaria de la misma (termoinactivación). Este cambio se encuentra registrado con una frecuencia muy baja y varias publicaciones científicas la reportan como variante causal de anemia hemolítica no esferocítica, en algunos casos, con afectación neurológica.

Discusión: Las necesidades metabólicas de los eritrocitos son cubiertas con la glucólisis, la vía de las pentosas y el ciclo de glutatión-ascorbato. Pueden darse deficiencias enzimáticas en cualquiera de estas vías, siendo el de GPI el segundo más frecuente dentro de los glucolíticos, asociándose a anemia hemolítica no esferocítica. La prevalencia de esta patología es muy baja y presenta una amplia heterogeneidad molecular con más de 40 mutaciones en el gen GPI (Human Gene Mutation Database). Sin embargo, con el análisis simultáneo mediante la nueva tecnología de NGS de múltiples genes asociados a anemias hemolíticas raras cabe esperar un incremento en el correcto diagnóstico de esta enfermedad en los próximos años. La presentación clínica de los pacientes con deficiencia de GPI puede ser variable, reportándose complicaciones raras como alteración neuromuscular o retraso mental, aunque estas asociaciones genotipo/fenotipo no están del todo establecidas. El correcto diagnóstico de nuevos casos proporciona más conocimientos sobre los aspectos clínicos y moleculares de esta enfermedad y permite un manejo más adecuado tanto de los pacientes como de sus familias.

Bibliografía:

- W N Valentine, Hemolytic anemias and erythrocyte enzymopathies, Ann Intern Med 1985 Aug;103(2):245-57. doi: 10.7326/0003-4819-103-2-245.

- W Kugler, Glucose-6-phosphate isomerase deficiency Baillieres Best Pract Res Clin Haematol. 2000 Mar;13(1):89-101. doi: 10.1053/beha.1999.0059.
- E Beutler Glucosephosphate isomerase (GPI) deficiency mutations associated with hereditary nonspherocytic hemolytic anemia (HNSHA) Blood Cells Mol Dis . 1997 Dec;23(3):402-9. doi: 10.1006/bcmd.1997.0157.
- P Huppke Glucose phosphate isomerase deficiency: biochemical and molecular genetic studies on the enzyme variants of two patients with severe haemolytic anaemia.
- Eur J Pediatr . 1997 Aug;156(8):605-9. doi: 10.1007/s004310050674.

087
ATAXIA TELANGIECTASIA: A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Verdejo González, A. Pérez Rodríguez, A. Guillamón Seoane, D. Navarro Calderón, A. Bravo Gómez.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La ataxia telangiectasia (AT) es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva causada por variantes patogénicas en el gen *ATM*, que codifica para una proteína con el mismo nombre. Clínicamente se caracteriza por una degeneración cerebelosa, telangiectasias, inmunodeficiencia, susceptibilidad al cáncer e hipersensibilidad a la radiación.

Exposición del caso: Acude al servicio de urgencias un varón de 7 años procedente de Georgia, derivado de otro hospital, para continuar el estudio de una LOE cerebral en el seno cavernoso derecho. A su llegada presenta proptosis de ojo derecho con ptosis palpebral y tumefacción palpebral de mismo lado, pupila derecha midriática arreactiva, pequeña desviación de comisura izquierda y adenopatías cervicales bilaterales. Deambula con aumento de la base de sustentación y lateralización de la cabeza a la derecha. Dismetría de ambos lados. Cefalea en la región parietotemporal derecha desde hace una semana aunque previamente se había quejado de manera intermitente. Refiere prurito en la misma región.

Hasta los 5 años desarrollo normal, desde hace 2 años comienza con endotropia de ambos ojos, regresión del lenguaje, debilidad muscular generalizada que le impide deambular con normalidad y dificultades del lenguaje. Le diagnosticaron en su país parálisis cerebral.

La madre y el padre son primos hermanos. Previo al paciente tuvieron dos gemelas que fallecieron a las edades de 3 y 5 años por neumonías de repetición.

Hemograma, bioquímica y coagulación normales. Se le realiza resonancia magnética y una biopsia en la que se diagnostica linfoma B difuso de células grandes grado IV. Además, teniendo en cuenta los antecedentes, se pide un estudio de inmunoglobulinas siendo el resultado: IgA *<6.7 mg/dL (57 - 318), IgG *352.0 mg/dL (660 - 1620), IgM *342.0 mg/dL (38 - 235).

A causa de estos resultados, se realizó un análisis de panel de 200 genes de inmunodeficiencias estudiados mediante secuenciación masiva (NGS) con la plataforma Illumina, que permitió detectar en homocigosis la variante patogénica o potencialmente patogénica c.8545C>T; p.Arg2849Ter (NM_000051.4) en el gen *ATM* descrita en las bases de datos internacionales ClinVar y HGDM, concluyéndose el diagnóstico de ataxia telangiectasia.

Discusión: El diagnóstico de AT normalmente se sospecha por el conjunto de síntomas neurológicos, infecciones pulmonares y anomalías en distintos parámetros de laboratorio como linfopenia, niveles de alfafetoproteína elevados y concentración disminuida de IgA. Aun así, es una entidad que se ha de considerar en cualquier paciente pediátrico atáxico. El diagnóstico debe ser confirmado mediante la detección de variantes patogénicas en el gen *ATM* y/o la deficiencia o ausencia de proteína ATM en cultivos celulares. El diagnóstico diferencial con otro tipo de desórdenes neurológicos similares a menudo es únicamente posible a través de determinados estudios de laboratorio como la secuenciación de genes.

El asesoramiento genético puede ser de gran ayuda a los familiares para entender en qué momento puede ser factible realizar una prueba genética y cómo se deben interpretar esos resultados.

Bibliografía:

- Parisa A. Ataxiatelangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. Expert Rev Clin Immunology 2020 Sep;16(9):859-871.
- Alyasin S. Clinical Presentation of Ataxia Telangiectasia. Arch Iran Med. 2019 Dec 1;22(12):682686.
- Tiet MY. Ataxia telangiectasia: what the neurologist needs to know. Pract Neurol. 2020 Oct;20(5):404414. doi: 10.1136/practneurol-2019-002253.

088
CÁNCER GÁSTRICO HEREDITARIO DIFUSO CDH1: A PROPÓSITO DE UNA FAMILIA

C. Abadía Molina[1], P. Sienes Bailo[1], N. Goñi Ros[1], M.D. Miramar Gallart[1], A. Hernández García[2], J.M. Rodríguez Artigas[1].

[1]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. [2]Hospital San Jorge, Huesca.

Introducción: El cáncer gástrico hereditario difuso (CGHD) está causado por mutaciones en línea germinal en el gen *CDH1* que codifica para la proteína cadherina-E. Se hereda con un patrón autosómico dominante y tiene una alta penetrancia: más del 80% de los individuos con una mutación patológica tienen riesgo de desarrollar cáncer gástrico, y/o cáncer de mama lobular. El manejo clínico de las familias afectas incluye la realización de estudios genéticos para la recomendación de gastrectomía total profiláctica en los portadores debido a la presencia casi universal de focos microscópicos de tumor en estos individuos.

Se presenta una familia afecta de CGHD con más de 60 individuos estudiados en 5 generaciones.

Exposición del caso: Estudio descriptivo de una familia de más de 60 miembros, de los cuales se realizó estudio genético a 30 miembros en la sección de genética clínica de nuestro hospital. 19 individuos (63%, 10 hombres y 9 mujeres) presentaron la variante patogénica familiar c.1679C>G (p.Thr560Arg) en el gen *CDH1*.

Se desconoce el caso índice por haber fallecido antes

del primer diagnóstico genético positivo, posiblemente se trate de un varón que falleció a los 45 años del que no se conocen las causas.

De los diagnósticos positivos 11 realizaron gastrectomía profiláctica y en 6 (55%) de ellos el informe de Anatomía Patológica posterior a la cirugía fue positivo, presentando carcinoma gástrico de tipo difuso, de células en anillo de sello. De los restantes familiares positivos, 1 está pendiente de realizar la cirugía y 4 rechazaron realizar gastrectomía profiláctica.

Las edades al diagnóstico para estos pacientes con Anatomía Patológica positiva están comprendidas entre 25 y 73 años, con mediana de 29 años.

Hasta la fecha 4 individuos de la familia han fallecido por cáncer gástrico.

Dos pacientes, con edad al diagnóstico de 25 y 33 años, solicitaron realizar diagnóstico genético preimplantacional (DGP). Una paciente quedo embarazada de forma espontánea y está en seguimiento debido a presencia de la mutación y gastrectomía profiláctica.

Discusión: La tasa tan elevada de riesgo de cáncer gástrico demanda estrategias de prevención eficaces, lo cual sigue siendo el mayor problema en el manejo de familias con CGHD. El diagnóstico precoz de la variante familiar en individuos asintomáticos ha permitido, en más de la mitad de los individuos de esta familia, tomar la decisión de tratamiento profiláctico antes de la aparición del carcinoma. Los miembros más jóvenes incluso se han podido beneficiar de DGP para evitar continuar con la transmisión de la variante patogénica en las siguientes generaciones.

Bibliografía:

- Herráiz M, Valenti C, Sola J, Pérez-Rojo P, Rotellar F, Cienfuegos JA. Hereditary diffuse gastric cancer: strategies to reduce tumoral risk. Rev. esp. Enferm. Dig [online]. 2012; 104 (6): 326-329.
- Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. Gastroenterology 2001; 121(6):1348-53.
- Blair V, Martin I, Shaw D, Winship I, Kerr D, Arnold J, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4 (3):262-75

089
CONFIRMACIÓN GENÉTICA DE ESCLEROSIS TUBEROSA. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Giménez Blanco, R. Rubio Sánchez, M. Zárate Bertolini, M.D.C. Esteban De Celis, M.D.M. Viloria Peñas.

Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.

Introducción: La esclerosis tuberosa (ET) es un trastorno genético neurocutáneo autosómico dominante con una prevalencia de 1/6000. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes destacan las alteraciones pigmentarias de la piel (máculas hipopigmentadas, fibromas ungeales, placa de chagrim), las malformaciones cerebrales (nódulos subependimarios, astrociomas de células gigantes), rabdiomiomas cardíacos, angiomiolipomas renales y la linfangioleiomiomatosis pulmonar. Está asociada, además, a manifestaciones neuropsiquiátricas infantiles, como problemas de aprendizaje, trastorno por déficit de atención, trastorno del espectro autista y trastornos obsesivos compulsivos. La epilepsia de inicio temprano está presente en el 85% de los pacientes.

Exposición del caso: Mujer de 54 años que acude a consulta de atención primaria por presentar crisis de cefalea y detección de tensiones de 240/120 mmHg, por lo que se deriva a Medicina Interna para monitorización ambulatoria, confirmándose dichas tensiones. A la exploración se palpa masa abdominal en hipocondrio izquierdo, por lo que se realiza una ecografía abdominal evidenciando una masa de gran tamaño y dos más pequeñas compatibles con angiomiolipomas. Tras este hallazgo y una exploración exhaustiva, se observan angiofibroma palpebral en ojo derecho, angiofibromas periungueales en hallux, segundo y cuarto dedo del pie y placa de chagrim en dorso lumbar. Se le realizó TAC craneal donde se observó la presencia de un nódulo subependimario en el asta frontal del ventrículo izquierdo. Se le realizó ecocardiograma con resultado normal y una interconsulta con Oftalmología por lesión hipopigmentada en ambos ojos, descartándose astrocitoma.

La paciente cumple 4 criterios mayores para el posible diagnóstico de ET, por lo que, tras estas observaciones, se decide extracción sanguínea para realización de estudio genético mediante secuenciación masiva de los genes TSC1 y TSC2, que corresponden al panel de esclerosis tuberosa.

Se detectó un cambio en heterocigosis en el gen TSC2 que consiste en una transversación de una citosina por una adenina (c.3341C>A) que produce el cambio de serina de la posición 1114 por una tirosina (p.Ser1114Tyr). Además, también se observó una transición de una citosina por una timina (c.3343C>T) produciendo el cambio de la glutamina de la posición 1115 por un codón de parada prematuro (p.Gln1115*).

Discusión: La ET está causada por una mutación en uno de los genes TSC1 o TSC2. Se caracteriza principalmente por un trastorno del desarrollo cerebral y la aparición de tumoraciones benignas en muchos órganos del cuerpo.

La paciente es portadora heterocigótica del cambio patogénico c.3343C>T (p.Gln1115*) en el gen TSC2, siendo este resultado compatible con su diagnóstico clínico. Adicionalmente, también es portadora en cis del cambio c.3341C>A (p.Ser1115Tyr) en el mismo gen, con un significado clínico incierto.

Teniendo en cuenta los resultados del estudio genético, se recomienda el análisis del cambio c.3343C>T en los familiares con riesgo de ser portadores. Es importante un diagnóstico precoz y la identificación del modo de transmisión ofrece la oportunidad de dar a los padres un buen consejo genético.

Realizar una evaluación periódica a los pacientes es importante para la identificación temprana de tumores u otras complicaciones, con el objetivo de realizar un tratamiento precoz que mejore el pronóstico.

Bibliografía:

- Núñez E, et al. Actualización de métodos diagnósticos en el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Rev Mex Neuroci 2016;17(4):86-95.
- https://www.orpha.net/data/patho/Cpg/es/ComplejoEsclerosisTuberosa_ES-es_CPG_ORPHA805.pdf

090
CRIBADO DE VARIANTES DEL GEN *DPYD* PARA EL TRATAMIENTO CON 5-FLUORURACILO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

A. Lopez Ceres, C. Casto Jarillo, M. Martin Llorente.

Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción, La Línea de Concepción.

Introducción: Más del 80% del 5-Fluoruracilo (5-FU) administrado, es detoxificado a través de la ruta catabólica de las pirimidinas, cuya principal enzima es la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Una actividad aumentada de la DPD se correlaciona con un aumento del aclaramiento del 5-FU y una resistencia al mismo. Por el contrario, una actividad disminuida de la enzima, conlleva un descenso de la tasa de catabolismo con el consiguiente aumento de su toxicidad (síntomas gastrointestinales, fiebre, mucositis, y en casos graves, neurotoxicidad y muerte).

El 4 de Junio de 2020 se declaró una alerta sanitaria en España, que advierte de la toxicidad del 5-FU y sus profármacos en pacientes con déficit de DPD, por lo que los pacientes con una actividad deficiente de la misma no deben ser tratados con fluoropirimidinas. Se recomienda identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar toxicidad grave antes de iniciar el tratamiento mediante test genotípico (cribado de variantes del gen *DPYD*) y/o mediante test fenotípico (determinación de los niveles de uracilo en plasma).

El déficit total de DPD es una enfermedad autosómica recesiva rara. Sin embargo, el déficit parcial se estima en un 3-5% en la población general.

Objetivos: Análisis del cribado de variantes del gen *DPYD* en nuestra área sanitaria en el último año.

Material y métodos: El estudio de las variantes del gen *DPYD* más prevalentes en nuestro medio (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se realiza a todos aquellas peticiones procedentes de la Consulta Externa de Oncología, con diagnóstico de neoplasia epitelial sugestiva de tratamiento con 5-FU. Se realiza por PCR a tiempo real mediante el uso de sondas flurescentes específicas de dichas variantes.

Realizamos un análisis de los resultados obtenidos desde el 01 de Junio de 2021 hasta 01 de Mayo de 2022 con el programa estadístico incluido en nuestro SIL Modulab®.

Resultados: Hemos realizado un total de 39 estudios, 26 pacientes de sexo masculino, y 13 de sexo femenino, con edades comprendidas entre los 33 y 83 años.

Tan sólo una paciente (2,5%) presentó heterocigosis de la variante c.2846A>T, que se asocia a una disminución del 30-70% de la actividad de la DPD con respecto a la población normal, por lo que se recomienda modificar el plan de tratamiento, o reducir la dosis inicial en un 25-50% y valorar evolución de la toxicidad en los ciclos posteriores.

Conclusión: El screening de los polimorfismos del gen *DPYD* es una técnica utilizada en la práctica clínica, que puede prevenir complicaciones, hospitalizaciones, y hasta un 1% de las muertes a consecuencia de la toxicidad del 5-FU.

El estudio de las variantes permite individualizar la dosis de tratamiento de estos pacientes. Una reducción de la dosis de un 50% en aquellos pacientes con una mutación en heterocigosis de cualquiera de las variantes, ha demostrado una disminución de la toxicidad del tratamiento.

También disminuye el coste sanitario derivado de todas estas complicaciones.

Por todo esto, se recomienda el análisis de los polimorfismos del gen *DPYD* previo al inicio del tratamiento con 5-FU y/o sus derivados.

Bibliografía:

- Linda M Henricks et al. *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. Lancet Onc, 2018 Nov; 19(11):1459-1467.
- Catherine Jolivet et al. Implementing *DPYD**2A Genotyping in Clinical Practice: The Quebec, Canada, Experience. Oncologist. 2021 Apr; 26(4): e597–e602.
- Comunicación dirigida a profesionales sanitarios: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2020-3/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-junio-de-2020/

091
DÉFICIT DE DNAJC12. NUEVAS MUTACIONES INVOLUCRADAS EN LA HIPERFENILALANINEMIA

A. Jordano Montilla[1], M. Ruiz Artero[1], C. García Rabaneda[1], Y. Gamarra Morales[1], C. Fernández Pozuelo[1], R. Yahyaoui Macias[2], F. Gascón Luna[1].

[1]Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco; [2]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: La hiperfenilalaninemia (HPA) es una enfermedad congénita definida por aumento de la concentración sanguínea de fenilalanina (>120µmol/L).

En el 98% de casos, resulta de una mutación en el gen PAH, que codifica la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa (PAH). El 2% restante de los casos son causados por defectos en síntesis o regeneración de BH4.

Recientemente, se ha informado de HPA debida a variantes en un nuevo gen, DNAJC12. DNAJC12 interactúa directamente con las enzimas fenilalanina, tirosina y triptófano hidroxilasas, desempeñando un papel fundamental en el plegamiento, asistido por Hsp70, de dichas enzimas.

Se han descrito pacientes en los que se han encontrado mutaciones bialélicas en DNAJC12 causantes de HPA acompañada de sintomatología neurológica heterogénea o parkinsonismo de inicio temprano. El espectro fenotípico varió desde características autistas leves, hiperactividad, discapacidad intelectual severa, distonía y parkinsonismo.

La variante p.Trp175Ter es muy frecuente en la población española según los datos del SpanishVariantServer (0.3%). Se encuentra en el segmento C-terminal y afecta tanto al plegamiento de la PAH como de la TH.

Los pacientes con deficiencia en DNAJC12 son tratados con sapropterina, L-dopa y 5-hidroxi-triptofano, con el fin de evitar complicaciones. El efecto beneficioso de la suplementación con BH4 en individuos con deficiencia de DNAJC12 puede explicarse por el papel de BH4, no sólo para apoyar las reacciones AAAH sino también como fármaco que aumenta la estabilidad de estas enzimas.

Método: Se realizó una reevaluación de los casos clasificados como HPA sin confirmación genética, con revisión de sus historias clínicas. Se usó el análisis de Sanger, secuenciando la región exónica de DNAJC12.

Resultados: Tras la reevaluación de los pacientes, se detectaron 4 pacientes con mutaciones en el gen DNAJC12. Todos tenían niveles plasmáticos de Phe correspondientes a un fenotipo de HPA benigna, y presentaban sellos bioquímicos similares a los de la deficiencia de PAH: niveles de Phe de 120-360µM, actividad dihidropteridina reductasa normal y niveles de pterinas en orina normales.

Las mutaciones encontradas en nuestros pacientes fueron:

- Paciente 1: c.524G>A(p.Trp175Ter), c.214C>T(p. Arg72Ter)
- Paciente 2: c.524G>A(p.Trp175Ter), c.524G>A(p. Trp175Ter)
- Paciente 3: c.524G>A(p.Trp175Ter), c.214C>T(p. Arg72Ter)
- Paciente 4: c.524G>A(p.Trp175Ter), c.524G>A(p. Trp175Ter)

Conclusión: Debido a que la clínica y el tratamiento de los defectos de PAH y del déficit de DNAJC12 son diferentes, es necesario un diagnóstico diferencial para evitar complicaciones. En todos los pacientes con aumento de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina en los que se excluyen genéticamente las deficiencias de PAH y BH4, debe ser obligatorio el diagnóstico mediante secuenciación del gen DNAJC12.

La evidencia sugiere que el tratamiento con precursores de neurotransmisores como de BH4 puede conducir a una mejoría clínica o incluso prevenir las alteraciones neurológicas si se inicia en la infancia, por lo que:

- Se recomienda que la realización de la confirmación del diagnóstico del cribado de hiperfenilalaninemia incluya la secuenciación de DNAJC12.
- Se recomienda la necesidad de realizar reevaluaciones de los casos clasificados como HPA sin confirmación genética, con el propósito de revisar el tratamiento y valorar la posibilidad de una administración de precursores de dopamina y serotonina que eviten secuelas neurológicas.

Bibliografía:

- Nenad Blau, Aurora Martinezb, Georg F. Hoffmanna, Beat Thönyc. DNAJC12 deficiency: A new strategy in the diagnosis of hyperphenylalaninemias.Molecular Genetics and Metabolism, 2017.
- Juliette Bouchereau, Edward L. Huttlinb, Virginia Guaranib, Samia Picharda, Yair Aniksterc,Manuel Schiffa. DNAJC12: A molecular chaperone involved in proteostasis, PKU, biogenic amines metabolism and beyond?. Molecular Genetics and Metabolism, 2018.
- Diana Gallego, Fátima Leal, Alejandra Gámez, Margarita Castro, Rosa Navarrete, Obdulia Sanchez-Lijarcio, Isidro Vitoria, María Bueno-Delgado, Amaya Belanger-Quintana, Ana Morais, Consuelo Pedrón-Giner, Inmaculada García, Jaume Campistol, Rafael Artuch, Carlos Alcaide, Veronica Cornejo, David Gil, Raquel Yahyaoui, Lourdes R. Desviat, Magdalena Ugarte, Aurora Martínez, Belén Pérez. Pathogenic variants of DNAJC12 and evaluation of the encoded cochaperone as a genetic modifier of hyperphenylalaninemia. Human Mutation. 2020;41:1329–1338.

092
DELECIÓN DEL GEN *FOXC1*, A PROPÓSITO DE UN CASO

P. Sirera Sirera, J. Francés Ferré, E. García Payá, M. Gutiérrez Agulló, I. González Hermoso, J. Martínez Olivares, C. Rojas Gómez, B. Martínez Fernández.

Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

Introducción: Tanto las deleciones como las duplicaciones que afectan al gen FOXC1 se han asociado a patología ocular, pudiendo causar una amplia gama de fenotipos. Ante la presencia de clínica oftalmológica grave en un neonato, el estudio genético debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial para poder establecer la causa de la patología.

Exposición del caso: Mujer de 16 días de vida, nacida a término en la semana 39, que es trasladada de otro hospital e ingresada en neonatología por opacidad corneal bilateral y aniridia, microcefalia relativa con leve retrognatia, hipotonía cervicoaxial y dificultad en la alimentación.

Debido a la opacidad corneal bilateral, se realiza valoración por parte del servicio de Oftalmología y se inicia estudio de malformaciones asociadas. Tras realizar ecografía cerebral y abdominal, que no presentaron alteraciones, se realizó estudio para descartar patología metabólica con afectación ocular (tirosinemia tipo II, cistinosis, mucopolisacaridosis tipo II y VI y déficit de esteroide sulfatasa), así como pruebas de primer nivel de estudio de hipotonía neonatal, con estudio de sangre, orina de 24 horas, resonancia magnética cerebral con espectroscopia, serie ósea metabólica, serología TORCH ampliada a la madre y electroencefalograma basal, no mostrándose alteraciones relevantes. La resonancia presentó como único hallazgo dilatación quística del espacio aracnoideo en región cervical posterior.

Por todo ello, se solicitó un estudio genético. Con el fin de determinar la presencia de variaciones de número de copia, se realizó un array genómico empleando la técnica Cytoscan 750K (ThermoFisher ®) y posterior análisis de los datos mediante el software Chromosome Analysis Suite (ChAS), detectándose una deleción intersticial de 6p25.3 de 94.7 kb de tamaño que afecta a 3 genes OMIM: FOXCUT, FOXC1 y GMD, de los cuales sólo es mórbido FOXC1. Esta alteración, descrita como patogénica en las bases de datos, es causante de Disgenesia del segmento anterior tipo 3 y síndrome de Axenfeld-Rieger, tipo 3, que es compatible con el fenotipo de la paciente. Se realizó el estudio de segregación en ambos progenitores, no resultando ninguno portador de la alteración, lo que confirma el origen *de novo* de la deleción de la paciente.

Discusión: Deleciones y duplicaciones que afectan al gen FOXC1 se han asociado a diferentes fenotipos relacionados con patología oftalmológica: síndrome de Axenfeld-Rieger tipo 3, anomalía de Peters, embriotoxicidad posterior, malformación del iris, corectopia/policoria, adherencias irido-corneales y un riesgo de aproximadamente el 50% de presentar glaucoma.

El síndrome de Axenfeld-Rieger tipo 3 (#602482) está caracterizado por anomalías oftalmológicas del segmento anterior y hallazgos extraoculares que incluyen anomalías dentales y piel periumbilical (1, 2). Se trata de una patología de herencia autosómica dominante, penetrancia incompleta y expresividad variable.

La presencia de otras manifestaciones además de la clínica oftalmológica nos debe hacer sospechar la posible presencia de una alteración sindrómica debida a variación en el número de copia. En nuestro caso, la confirmación genética de la deleción causante del síndrome detectada mediante array permitió mejorar el seguimiento clínico de la paciente y contribuir a un óptimo manejo terapéutico de su patología.

Bibliografía:

1. Childhood Glaucoma Genes and Phenotypes: Focus on FOXC1 mutations causing anterior segment dysgenesis and hearing loss. Gauthier AC et al. Exp Eye Res. 2020.
2. Expanding the spectrum of FOXC1 and PITX2 mutations and copy number changes in patients with anterior segment malformations. D'haene B et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011.
3. Cardiac anomalies in Axenfeld-Rieger syndrome due to a novel FOXC1 mutation. Gripp KW, Hopkins E, Jenny K, Thacker D, Salvin J. Am J Med Genet A. 2013.

093
DETECCIÓN DE LA VARIANTE DPYD*6 (C.2194G>A) DEL GEN *DPYD*

S. Górriz Pintado, D. Casanova Expósito, A. Vílchez Rodríguez, C. Valldecabres Ortiz, J. Rodríguez Delgado, S. Esteve Poblador, P.L. Estela Burriel, J. Lirón Hernández.

Hospital de la Ribera, Alzira.

Introducción: La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima fundamental en el metabolismo de las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina, tegafur). Este grupo de fármacos es ampliamente empleado en el tratamiento de diversos tumores sólidos como el cáncer colorrectal, gástrico y mama entre otros y se ha descrito toxicidad grave hasta en el 30% de los pacientes tratados con 5-fluorouracilo y un 1% de mortalidad. La toxicidad está asociada a una actividad reducida en la enzima DPD secundaria a los polimorfismos genéticos en el gen DPYD que codifica para DPD. Se han descrito 4 variantes (DPYD*2A, DPYD*13, c.2846A>T y c.1129-5923C>G (HapB3) asociadas a un déficit de DPD y a un mayor riesgo de toxicidad.

El objetivo de este trabajo fue describir la detección de una nueva variante de DPYD en el contexto de la evaluación de un kit de comercial previa a la internalización de esta determinación en nuestro servicio.

Material y métodos: Estudio prospectivo observacional realizado en abril de 2021 analizando el genotipo de DPYD previo al inicio del tratamiento con fluoropirimidinas. Se emplearon muestras de ADN genómico extraído de sangre total (tubos de extracción con EDTA). La detección de las variantes se realizó por PCR a tiempo real con discriminación alélica empleando el kit comercial EasyPGX® ready DPYD en un termociclador CFX96 - Bio-Rad (software v.3.1). El análisis de los datos de PCR se realizó empleando el software EasyPGX. Este kit comercial p

Resultados: Para la evaluación del kit se analizaron las muestras de un total de 9 pacientes. El 33.3% de los pacientes fueron heterocigotos para la variante DPYD*6 (c.2194G>A), no detectándose la presencia de ninguna de las 4 variantes principales. Estos resultados se compararon con los informes emitidos por laboratorio de referencia donde se envían las muestras no observándose discrepancias salvo en la detección de la variante DPYD*6.

Conclusiones: Los ajustes de dosis basados en el genotipado de DPYD reducen el riesgo de reacciones adversas graves, el número de hospitalizaciones y los costes asociados. La variante DPYD*6 (c.2194G>A) estuvo presente en un inesperado alto porcentaje de esta muestra. Este hecho ya se había constatado previamente en población española, de ahí su importancia en implementar su detección. Es necesario estudiar el efecto de esta variante para poder realizar las recomendaciones de ajustes de dosis apropiados ya que las guías de expertos aún no las contemplan.

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 Onco2022 Mar;24(3):483-494.

094
DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

R. Cerdà Sevilla[1], M.I. Navarro Rey[2], P.A. Izquierdo Sayed[1].

[1]Hospital Torrecárdenas, Almería; [2]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción: La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno de origen genético en el que se produce una sobrecarga progresiva de hierro. Está causada por mutaciones en genes que codifican proteínas implicadas en los procesos de absorción, transporte y almacenamiento de hierro, principalmente el gen HFE, pero también otros como HAMP, TFR2 y SLC40A1.

El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado han permitido disminuir las posibles complicaciones que se presentan en los estadios más avanzados de la enfermedad como son la cirrosis hepática, la cardiopatía y la hiperpigmentación cutánea.

Exposición del caso: Varón de 69 años en seguimiento por la consulta externa de digestivo por presentar un valor de ferritina inicial de 1800 µg/dl y en tratamiento con flebotomías semestrales, al que se le solicita el estudio genético de hemocromatosis para confirmar diagnóstico. En analíticas de control post-tratamiento el paciente presentó unos valores normalizados de ferritina (371 µg/dl) con niveles elevados de hierro (226 µg/dl), GOT (74 U/l), GPT (52 U/l) y GGT (226 U/l) y un índice de saturación de la transferrina aumentado (73,3%).

Tras recibir la muestra procedemos al estudio del paciente mediante un kit comercial que permite detectar por PCR a tiempo real las mutaciones más frecuentes del gen HFE: c.845G>A (p.C282Y) en el exón 4 y c.187C>G (p.H63D) y c.193A>T (p.S65C) en el exón 2. Durante el análisis de las curvas melting resultantes observamos que el paciente presenta un genotipo heterocigoto para las mutaciones p.H63D y p.C282Y. Además, hallamos la presencia de una

curva desplazada a una temperatura de 49,16ºC, lo que nos hace sospechar que podría existir otra mutación distinta a las estudiadas. Ante este hallazgo decidimos analizar por secuenciación Sanger el exón 4 del gen HFE. El análisis de la secuencia del electroferograma nos confirmó que el paciente presentaba la variante p.C282Y en heterocigosis y reveló la presencia de otra mutación en heterocigosis (c.843G>A o p.T281T). Para determinar si tiene significación clínica procedimos a la búsqueda de la mutación por diferentes bases de datos, no obteniendo resultados ni en ClinVar ni en HGMD, sin embargo, en la plataforma VarSome la mutación está categorizada como probablemente benigna. Así pues, en el informe genético emitido destacamos que el paciente es portador de las mutaciones p.H63D y p.C282Y en heterocigosis y que este genotipo puede estar asociado con un riesgo moderado de sobrecarga férrica.

Discusión: Debido a que el 80-85% de los casos de HH se deben a la mutación p.C282Y en homocigosis, el estudio de mutaciones presentes en el gen HFE ha supuesto la principal vía de diagnóstico en aquellos pacientes con síntomas clínicos o datos analíticos compatibles (aumento de ferritina e índice de saturación de la transferrina). Es importante destacar que esta metodología no solo ha permitido reemplazar la necesidad de realizar una biopsia hepática para establecer el diagnóstico, sino que como vemos en el caso expuesto anteriormente existen pacientes que pueden presentar mutaciones menos frecuentes que requieren de un estudio más exhaustivo empleando la secuenciación Sanger y la búsqueda en distintas bases de datos.

Bibliografía:

- Barton JC, Edwards C, Acton R. HFE gene: structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. Gene, 574 (2015), pp.179-192.
- Del Castillo A, Cuadrado N, Álvarez E, Enríquez R, Álvarez LA, Morán MJ. Mutaciones en los genes HFE y TFR2 en un paciente español con hemocromatosis. Revista española de enfermedades digestivas (2011). Vol 103. Nº7, pp. 379-382.

095
DIAGNÓSTICO DE MIOPATÍA CENTRONUCLEAR MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE EXOMA CLÍNICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

V.D.A. Moral Ortiz, C. Rodríguez Hernández, A. Jambrina Prieto, M.A. Enrique Gallego, M. De La Fuente De La Fuente, D. Navarro Calderón, M.C. Morante Palacios, M.A. Orera Clemente.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La miopatía centronuclear es un trastorno genéticamente heterogéneo con herencia autosómica dominante, prevalencia desconocida y debut más común en la adolescencia. En la biopsia muscular los núcleos se desplazan desde la periferia a una posición central. Las características clínicas asociadas son hipotonía, debilidad muscular de gravedad variable, deformidades de la caja torácica (a veces asociadas con insuficiencia respiratoria), debilidad en músculos faciales, etc.

Los principales genes asociados al trastorno son: DNM2 (19p13.2), el más frecuente, BIN1 (2q14.3) y CCDC78 (16p13.3). Hay otros genes clasificados como genes candidatos ensayados en miopatía centronuclear autosómica dominante: MYF6, MTMR14 y RYR1.

Desarrollo del caso: Mujer de 26 años con historia oncogénica precoz (cáncer folicular de tiroides metastásico) y sospecha de miopatía congénita. Antecedentes de neumotórax bilaterales de repetición y lesiones quísticas pulmonares.

En los antecedentes familiares, padre y abuelo paterno con miocardiopatía dilatada. Madre y hermana con diagnóstico clínico de miopatía congénita, sin estudios moleculares realizados.

Se solicita estudio de exoma clínico. Para la secuenciación de genes se utilizó el método de captura con sondas específicas (SeqCap EZ, Roche Diagnostics) y posterior secuenciación masiva de doble lectura con DNBseq-G400 (MGI Genomics). En el análisis de resultados, se priorizaron los genes incluidos en un panel de enfermedad neuromuscular, analizando sus secuencias con el software GenoSystem Variant Analysis.

Se detectó una variante, no descrita previamente en las bases de datos, c.553C>T (p.Arg185*) en heterocigosis en el gen MTMR14 clasificada como probablemente patogénica y de procedencia aún por determinar. Las mutaciones en este gen se han asociado al modificador de miopatía centronuclear, siguiendo un modelo de herencia autosómica dominante.

Ante estos hallazgos, se recomendó a la paciente estudio de segregación en familiares directos.

Discusión: El gen MTMR14 codifica para una inositol-fosfatasa músculo-específica que actúa sobre el fosfatidilinositol 3,5-bifosfato y otros metabolitos. Juega un papel fundamental en la homeostasis del calcio muscular, por lo que su deficiencia, se asocia con disminución de la fuerza de contracción del músculo y la pérdida de masa muscular.

Se han descrito 2 casos esporádicos de miopatía centronuclear en los que cada paciente portaba una mutación sin sentido en heterocigosis en el gen MTMR14. En el primer caso, tanto el paciente como su padre (no afecto) portaban una sustitución R336Q. En el segundo caso, el paciente portaba una sustitución Y462C en MTMR14 (también encontrada en un individuo no afecto) y una mutación sin sentido en DYN2 E368K.

Ambas variantes en MTMR14 aparentemente deterioraron la función enzimática, planteando la posibilidad de que MTMR14 sea un modificador del fenotipo en algunos casos de miopatía centronuclear. En el caso de nuestra paciente, la variante genera un codón de parada en el marco de lectura de la proteína con probable pérdida de función, sin la presencia de variantes en otros genes relacionados, proporcionando así una posible relación de esta variante con la clínica presentada en nuestra paciente.

Bibliografía:

- Shen, J. et al. Deficiency of MIP/MTMR14 phosphatase induces a muscle disorder by disrupting Ca(2+) homeostasis. *Nat Cell Biol*. 2009;11(6):769-776.
- Tosch, V. et al. A novel PtdIns3P and PtdIns(3,5)P2 phosphatase with an inactivating variant in centronuclear myopathy. *Hum Mol Genet*. 2006;15(21):3098-3106.
- Romero-Suarez, S. et al. Muscle-specific inositide phosphatase (MIP/MTMR14) is reduced with age and its loss accelerates skeletal muscle aging process by altering calcium homeostasis. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(8):504-513.

096
DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE RETINOSIS PIGMENTARIA MEDIANTE EXOMA E HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARADA MEDIANTE MICROARRAY DE ALTA RESOLUCIÓN

A. Rodríguez Valle, M.D. Miramar Gallart, E. Criado Alamo, M. Diaz Giménez, P. Conde Rubio, J.C. Sanchez Torres, J.P. Sanchez Marín, S. Mendez Martínez.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: La retinosis pigmentaria es una patología que engloba conjunto de enfermedades oculares crónicas de origen genético que se caracterizan por la degeneración precoz y progresiva de las células retinianas, principalmente los bastones y los conos, que conduce a la reducción progresiva del campo visual, ceguera nocturna y pérdida progresiva de la agudeza visual. Desde el punto de vista genético es una enfermedad heterogénea con más de 100 genes involucrados y se han descrito más de 2000 mutaciones. Puede heredarse de forma autosómica dominante en el 15-20% de los casos, autosómica recesiva en el 5 al 20% de los casos, ligada al cromosoma X en el 5 al 15% de los casos y también hay descritos casos de herencia digénica. No obstante, a pesar del abordaje mediante secuenciación del exoma (WES), en un 40% de casos no se logra identificar la causa molecular que justifica el cuadro clínico.

Objetivos: Se evalúan dos casos clínicos de retinosis pigmentaria en los cuales se identificó una variante patogénica a través de estudio de exoma completo y se identificó una segunda alteración genética mediante hibridación genómica comparada de alta resolución.

Material y metodos: En dos pacientes con diagnóstico de retinosis pigmentaria, varón de 45 años sin antecedentes familiares y mujer de 59 años con hermana con clínica similar, se realizó estudio mediante secuenciación masiva de exoma completo (WES) 102 genes asociados a retinosis pigmentaria. Dado el hallazgo de una variante patogénica asociada a retinosis pigmentaria recesiva se realizó análisis mediante CGH array 1M (1 millón de sondas)

Resultados: En el primer caso se identificó mediante WES una variante patogénica, en heterocigosis, en el gen *EYS* (NM_001292009.1):c.2826_2827delAT (p.Val944Glyfs*9), asociado a Retinosis pigmentaria 25, autosómica recesiva, y mediante CGH array 1M una deleción intersticial patogénica heterocigota de 195Kb en la banda cromosómica 6q12, que afecta al *EYS*, incluyendo los exones 23-26 de este gen: arr[GRCh37] 6q12(65228149_65423651)x1.

En el segundo caso se identificó mediante WES una variante patogénica, en heterocigosis, en el gen *CNGA1* (NM_ 00114256.2):c.82C>T;p.Arg28Ter, asociado a Retinosis pigmentaria 49, autosómica recesiva. En el estudio de CNVs en WES en genes relacionados con retinosis pigmentaria se identificó una deleción de 9.63Kb que afecta al gen *CNGA1*, la cual se validó mediante CGH array 1M una deleción intersticial que afecta al gen *CNGA1*; 4p12(47943441_47957953)x1. Esta deleción no está descrita en la literatura y es el primer caso que asocia una variante patogénica debida a mutación sin sentido con una deleción instersticial en el gen *CNGA1*.

Conclusiones: La retinosis pigmentaria es una enfermedad de diagnóstico genético complejo. Se demuestra la utilidad de combinar WES e hibridación genómica comparada de alta resolución para el aumento de la eficiencia en el diagnóstico genético de esta enfermedad.

Bibliografía:

- Huang L, et al. Mutation screening in genes known to be responsible for Retinitis Pigmentosa in 98 Small Han Chinese Families. Sci Rep. 2017 May 16;7(1):1948.
- González-del Pozo, M. *et al.* Unmasking Retinitis Pigmentosa complex cases by a whole genome sequencing algorithm based on open-access tools: hidden recessive inheritance and potential oligogenic variants. *J Transl Med* **18,** 73 (2020).
- Birtel J, et al. (2018) Next-generation sequencing identifies unexpected genotype-phenotype correlations in patients with retinitis pigmentosa. PLOS ONE. 13(12).

097
DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE SÍNDROME DE TURNER: A PROPÓSITO DE UN CASO

M.T. Carande Del Río[1], V. Moreno Moral[2], S. Taleb[3].

[1]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; [2]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; [3]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: Se define aborto espontáneo como la interrupción involuntaria de un embarazo. Se trata de un problema de salud que aparece entre el 10 a 15% de los embarazos clínicamente reconocidos, y más del 50% de estas pérdidas tiene como causa una anomalía cromosómica. En nuestro caso se trata de una pareja con dificultad para conseguir un embarazo de más de un año de evolución, en seguimiento por la Unidad de Reproducción Asistida. Como antecedenes personales, ha conseguido quedar embarazada en varias ocasiones pero sin llegar a término. En su último embarazo, se realiza legrado obstétrico evacuador programado por muerte fetal sin causa aparente. Se envían restos embrionarios semanas al Laboratorio de Genética Molecular para realizar estudio genético.

Exposición del caso: En primer lugar, se analizan las aneuplodías cromosómicas más frecuentes mediante una técnica molecular que consiste en un análisis de fragmentos (QF-PCR: Quantitative fluorescence polymerase chain reaction) en la que se descartan las posibles trisomías y/o monosomías que pudieran afectar a los cromosomas 13, 18, 21 y cromosomas sexuales, ampliándose posteriormente el análisis a los cromosomas 15, 16 y 22 QF-PCR ampliada. El resultado fue el siguiente: tejido fetal femenino (ausencia de SRY), no informativo para los cromosomas X y con dotación diploide para el resto de cromosomas estudiados.

Debido a estos resultados, se decide enviar a un laboratorio externo para ampliar el estudio mediante un CGH-Array (Comparative Genomic Hybridation). El resultado del estudio citogenómico fue: tejido fetal de sexo femenino en el que se detectó una deleción de 155,06 Mb de la región Xp22.33-q28 con coordenadas genómicas chrX:155,233,731, correspondiente a la pérdida completa de un cromosoma del par X (monosomía X), asociada clínicamente al Síndrome de Turner. Este hallazgo puede explicar la pérdida gestacional y se interpreta como patogénico. Dicho síndrome se asocia a rasgos clínicos muy

variables que incluyen principalmente talla baja y anomalías esqueléticas variables debido a la haploinsuficiencia del gen SHOX (OMIM#312865). La monosomía del cromosoma X es una de las aneuploídias más frecuentes, y un alto porcentaje de los casos resulta en abortos espontáneos. A diferencia de otras aneuplodías no está relacionada con la edad materna.

Discusión: Una vez confirmado el diagnóstico, la primera actitud a tomar en estos casos es realizar el estudio de cariotipo de los progenitores. Ambos tuvieron un resulado Normal. Se concluye el caso en la consulta de asesoramiento genético donde se informa a la pareja del diagnóstico de la monosomía X y se les explica que se trata de una alteración no heredada, sin relación con la edad y sin riesgo aumentado de recurrencia.

Dicho estudio no descarta la presencia de mosaico de baja frecuencia o de alteraciones cromosómicas crípticas, no detectables por estas técnicas, por lo que se recomienda realizar un diagnóstico prenatal en futuras gestaciones.

Destacar la importancia del estudio citogenético del aborto espontáneo ya que nos permite identificar la causa de la pérdida gestacional, planificar el manejo de futuras gestaciones, así como informar de su pronóstico a la pareja.

098
DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE SÍNDROME DE WILLIAM-BEUREN. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.T. Carande Del Río[1], V. Moreno Moral[2], S. Taleb[3].

[1]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; [2]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; [3]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: El síndrome de Williams-Beuren es un trastorno genético de expresividad variable, principalmente caracterizado por patología cardiovascular, presentándose estenosis aórtica supravalvular en un 75% de los casos, retraso del crecimiento pre- y postnatal, retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual con un perfil cognitivo específico, un perfil conductual característico, retraso en la adquisición del lenguaje verbal y rasgos dismórficos distintivos. También son frecuentes las anomalías endocrinas (hipercalcemia, hipercalciuria, hipotiroidismo y pubertad precoz).

Este trastorno genético es causado por la pérdida de material genético en una región específica del cromosoma 7, localizado en el brazo largo (q) del cromosoma 7 concretamente en la citobanda 11.23 (7q11.23).

Exposición del caso: Lactante de 12 meses de vida que es derivada al servicio de Neurología Pediátrica desde Atención Primaria por movimientos repetitivos de balanceo de tres meses de evolución, la madre refiere que lo hace constantemente sentada y de rodillas. Se diagnostica como distonías transitorias del lactante. En la revisión de los 21 meses aporta varios test de desarrollo psicomotor específicos realizados, entre ellos el test de Ballette, donde se evidencia un retraso madurativo y algún ítem crítico en el M-CHAT positivo.

Desde el servicio de Neurología Pediátrica se solicita un estudio genético complementario con el fin de confirmar y/o descartar una alteración genética que puediera ser la responsable del retraso del desarrollo global evidenciado en la paciente. En primer lugar se realizó una técnica de MLPA p245 (*Multiplex Ligation Probe Amplification),* que consistía en analizar pequeñas variaciones en el número de copias de material genético a través de una hibridación con sondas específicas, seguida de una ligación y PCR multiplex que cubre únicamente los genes o fragmentos de genes para los cuales está diseñada.

Se identificó una microdeleción 7q11.23, la cual se confirmó mediante CGH_array (750K) realizado en un laboratorio externo. El patrón genómico observado en nuestra paciente conforme a la fórmula ISCN 2016 fue: arr[GRCh37]:7q11.23 (72692113_74154209)x1 asociada a Síndrome de Williams-Beuren que correlacionaba con la indicación clínica y se interpretó como patogénica.

Discusión: Una vez confirmado, se realizó un asesoramiento genético adecuado que consitía en realizar el mismo estudio a los progenitores para determinar si se trataba de una alteración heredada o de novo. Ambos resultaron no portadores de la microdeleción, por lo que se consideró una deleción de novo, concordando dicho resultado con la bibliografía revisada.

Con el diagnóstico genético, se remite a los servicios de Cardiología, Nefrología y Endocrinología Infantil para realizar el adecuado seguimiento de la paciente.

Es revisada en Cardiología Infantil descartando cardiopatía estructural. Se valora en Nefrología Infantil descartando malformaciones renales y desde el servicio de Endocrinología Infantil se le realizan controles de la función tiroidea, presentando unos niveles elevados de tirotropina (8,520 µUI/mL, VN: 0,670 - 4,160), siendo diagnosticado como hipotiroidismo.

099
DIAGNÓSTICO GENÉTICO DEL SÍNDROME 17Q12 EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON RETRASO EN EL DESARROLLO

E. Melguizo Madrid, C. Cañavate Solano, M. Mayor Reyes, V. García Sánchez, J.D. Santotoribio Camacho.

Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real.

Introducción: El estudio de los pacientes pediátricos con retraso en el desarrollo está teniendo un importante avance con la incorporación casi rutinaria de pruebas genéticas, tanto si presenta o no rasgos dismórficos. Los *arrays* de hibridación genómica mejoran el diagnóstico en general, permitiendo la detección de síndromes de microdelección y microduplicación. El síndrome 17q12 se caracteriza por discapacidad intelectual variable, desde la normalidad hasta discapacidad grave. Los síntomas más comunes son retraso del lenguaje, retraso motor grueso, así como rasgos del espectro autista y problemas conductuales. Se engloban también anomalías oculares, cerebrales, estructurales, cardíacas o renales.

Con una penetrancia incompleta y una expresividad variable, presentamos el caso de un paciente masculino de 2 años, hijo de pareja no conseguínea, con retraso psicomotor, dilatación pielocalicial leve bilateral (resuelta), ectasia ureteral belateral yuxtavesical 5 mm, labio leporino y fisura palatina completa (intervenidas), retraso psicomotor, más acusado en el lenguaje y socialización. Sospecha clínica de trastorno del espectro autista o del lenguaje.

Como antecedentes personales, nacido de parto

eutócico con presentación cefálica. Apgar 3/7. Precisa reanimación en paritorio con ventilación con presión positiva intermitente. Cribado neonatal dentro de la normalidad. Como antecedentes familiares: el padre presentó estenosis de la unión pieloureteral, con nefrectomía e hipoacusia unilateral.

Se solicitó estudio de cariotipo por hibridación genómica comparada (CGH array).

Resultado:

Paciente masculino Fórmula Array SNP: arr[GRCh37] 17q12(34822466_36316144)x1.

Se detecta pérdida 1,49 Mb del cromosoma 17q12 desde nucleótido 34822466 al 36316144. Esta alteración se considera patogénica y asociada al "trastorno de microdelección 17q12". Recogida en la base de datos Unique (https://rarechromo.org/media/information/Chromosome% 2017/17q12% 20microdeletions%20FTNW.pdf).

Discusión: El primer caso descrito de síndorme 17q12 data de 2006, documentandose después varias decenas de casos que han ayudado a conocer el fenotipo. Las mutaciones se descubre en el estudio de retraso en el desarrollo. Los rasgos predominantes son discapacidad intelectual, epilepsia y trastorno del comportamiento. Algunos pacientes presentan rasgos dismórficos, trigonocefalia, plagiocefalia, cejas gruesas, nariz grande, filtrum corto o labios gruesos. Dentro del retraso en el desarrollo, destaca el del lenguaje, y los problemas neurológicos pueden ser trastorno del espectro autista, agresividad y autolesiones.

Nuestro paciente presenta algún rasgo dismórfico en el labio, así como síntomas renales que fueron todos intervenidos a los meses de vida, síntomas presentes en casos bibliográficos.

Ante estos hallazgos y la clínica paterna, se decide estudio de los progenitores no encontrándose en ninguno de ellos la alteración detectada en el niño.

A los progenitores, (sin más descendientes), se les señaló que al ser una mutación *de novo*, la probabilidad de que tuviesen otro hijo afecto era la misma que la de población general.

Se puede concluir que las manifestaciones clínicas son heterogéneas y que la microdelección no expresa un síndrome reconocible, por lo que no existe un criterio diagnóstico establecido, y la mayoría se hacen por estudios genéticos. La herencia es dominante y aunque la penetrancia es variable y suele deberse a herencia de padres asintomáticos, en nuestro caso es un hallazgo *de novo,* como un 10% de los casos publicados.

Bibliografía:

- Mitchel, MW et al. 17Q12 Recurrent Deletion Syndrome. GeneReviews® [Internet] 2016(8).
- Mefford H, Mitchell E, Hodge J. 17q12 recurrent duplication. GeneReviews. Seattle, WA: University of Washington; 1993-2019. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/26925472. [02.02.2019].
- Sharp AJ, et al. Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. Nat Genet 2006; 38: 1038-42.

100

DIAGNÓSTICO GENÉTICO DEL SÍNDROME DE MALFORMACIÓN CAPILAR-MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA

A. Perojil Jimenez[1], M. Molina Zayas[2], L. Garre Morata[1], S. García Linares[1], A. Poyatos Andujar[2], T. De Haro Muñoz[1].

[1]Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada; [2]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: El Síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (MC-MAV) es una rasopatía de herencia autosómica dominante cuya prevalencia es de aproximadamente una de cada 100.000 con una penetrancia comprendida entre el 89-98%.

Se caracteriza por la presencia de malformaciones capilares cutáneas multifocales asociadas a malformaciones vasculares y fistulas arteriovenosas junto con otras anomalías vasculares que pueden surgir en la piel, los músculos, los huesos, los órganos internos y el cerebro, pudiendo causar complicaciones potencialmente mortales como sangrado, insuficiencia cardíaca congestiva o afectación neurológica.

Exposición del caso: Se trata de una lactante de 16 días con antecedentes de quilotórax y foramen oval permeable. Desde el nacimiento ha presentado una mácula asalmonada en zona lumbar-flanco izquierdo de 9x4cm sin evolución con aparición posterior a los 6 meses de nuevas máculas de menor tamaño en distintas localizaciones, mostrando alguna de ellas un halo periférico ligeramente hipopigmentado. Los resultados de la ecografía hepática y abdominal estaban dentro de la normalidad. La angiorresonancia magnética de todo el neuroeje arrojó la existencia de angiomas capilares galeales y subgaleales múltiples, sin signos de malformación vascular ni otras alteraciones neuronales.

Dado el último número de características, se estableció como sospecha clínica el síndrome de MC-MAV. La paciente no tenía antecedentes familiares a destacar de patología similar. El primer estudio genético mediante exoma clínico dirigido a rasopatías (genes *BRAF, CBL, HRAS, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, NF1, NRAS, PTPN11, RAF1, RRAS2, SHOC2, SOS1 y SPRED1*), fue no informativo y por tanto no se encontró alteración en dichos genes que justificaran el fenotipo de la paciente.

En un estudio genético posterior por secuenciación masiva (NGS), se identificó la presencia en heterocigosis de una variante patogénica no descrita en el gen *RASA1* (NM_002890.3c.1995_1999delCAAAG p.Ser665Argfs*3), tratándose de una deleción de 5 nucleótidos que provoca un cambio frameshift en la posición 665 de la proteína. Consecuentemente, esto provocaría la sustitución de un aminoácido serina por arginina y debido al cambio de la pauta de lectura, se originaría un codón de parada prematuro 3 aminoácidos después, obteniéndose una proteína de 667 aminoácidos (la proteína nativa tiene 1047 aminoácidos). Variantes patogénicas en este gen se asocian a MAC-MAV de tipo 1 (OMIM: 608354).

Para poder establecer una correcta correlación fenotipo-genotipo, y determinar si la variante identificada era heredada o de novo, se realizó un estudio de segregación en ambos progenitores, poniendo de manifiesto con una elevada probabilidad que la variante anteriormente descrita identificada en la hija no había sido heredada, tratándose, por tanto, de una variante de novo.

Conclusión: El diagnóstico temprano de MC-MAV es de

vital importancia puesto que es un cuadro asociado a lesiones vasculares cerebrales que a menudo pasan desapercibidas hasta que se producen complicaciones graves como la hemorragia cerebral. Generalmente, el cuadro se sospecha ante la presencia de manchas rosadas en la piel y el diagnóstico molecular confirma dicho cuadro mediante la detección de variantes patogénicas en el gen *RASA1*. El diagnóstico conlleva la realización de angiorresonancia cerebral y de columna para evaluar la presencia de lesiones con posible implicación clínica.

Bibliografía:

- Alluhaibi, R. et al. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome. Cureus, 13, 2021, 12562.
- Trier Heiberg Brix, A. et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation type 2: A Case Report and Review. Acta Derm Venereol 2022; 102, 1-5.

101
DIAGNÓSTICO INCIDENTAL DE TRISOMÍA 18: A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Taleb[1], V. Moreno Moral[2], M.T. Carande Del Río[3], M.R. Amiar[4].

[1]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga; [2]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; [3]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; [4]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: El diagnóstico genético prenatal consiste en la detección de anomalías genéticas o cromosómicas antes del nacimiento, es decir durante la vida fetal.

Está indicado en parejas en las que uno de los miembros es portador de una alteración genética o cromosómica que podría ser transferida a la descendencia. Además, también se usa en ciertos casos en los que existe mayor probabilidad de que el feto padezca una alteración cromosómica que pueda provocar una malformación grave o incluso ser incompatible con la vida. Por ejemplo, en casos de edad materna avanzada, embarazos anteriores con anomalías, hallazgos ecográficos y antecedentes familiares de malformaciones.

Exposición del caso: Gestante de 21+4 semanas que acude a consulta de genética derivada desde medicina fetal tras realizarse amniocentesis por hallazgo ecográfico de ausencia de vesícula biliar en la ecografía de la semana 20, sin apreciarse marcadores ecográficos de cromosomopatías y con cribado combinado de primer trimestre de bajo riesgo. La paciente acude por sospecha de Fibrosis Quística o Síndrome de Allagile.

Para descartar los síndromes de la sospecha clínica se propone analizar mediante un panel de secuenciación masiva los genes CFTR, JAG1 y NOTCH2 implicados en dichas enfermedades.

Además, por protocolo, se realiza una QF-PCR extrayendo ADN y se procede al cultivo del líquido amniótico.

Tras la realización de la QF-PCR se detectó una trisomía del cromosoma 18 (Síndrome de Edwards). La QF-PCR es una técnica basada en la amplifican de fragmentos con *short tandem repeats* (STR), que son fragmentos de ADN de 1 a 6 nucleótidos que se repiten de forma consecutiva. Mediante esta técnica se localizan los STR en los cromosomas X, Y, 13, 18 y 21.

La técnica que utilizamos considera 2 marcadores específicos de sexo, 4 del cromosoma X, 2 del Y, 6 marcadores del cromosoma 21 y 5 de los cromosomas 13 y 18, además de 2 marcadores específicos para síndrome de Turner.

En este caso, cuatro de los cinco marcadores que utilizamos para el cromosoma 18 resultaron ser trialélicos o bialélicos con un ratio 2:1, siendo uno no informativo.

Esta trisomía 18 se confirmó mediante otra técnica molecular (MLPA p095) y posteriormente tras el cultivo celular, el cariotipo 47,XX,+18 confirmó que la trisomía era libre.

Discusión: La trisomía 18 es un trastorno cromosómico causado por la presencia de un cromosoma adicional en el par 18 que da lugar a discapacidad intelectual y anomalías físicas.

Los nacidos vivos con esta trisomía son pequeños para su edad, aun cuando hayan nacido en término, poseen un llanto débil y padecen anomalías cardíacas. Aprietan los puños de una manera característica y les resulta dificultoso extender los dedos por completo.

Es muy importante seguir los protocolos de actuación ya que, incluso cuando no existe una sospecha clínica de cromosomopatía, se trata de una de las causas más frecuentes de malformaciones congénitas y hay que descartarla siempre antes de proceder a otros estudios complementarios.

Bibliografía:

- Chen CP et al. Rapid diagnosis of trisomy 18 of maternal origin by quantitative fluorescent polymerase chain reaction analysis following tissue culture failure for conventional cytogenetic analysis in a fetus with holoprosencephaly, ventricular septal defect, arthrogryposis of bilateral wrists and aplasia of the thumbs. Taiwan J Obstet Gynecol. 2021 May;60(3):549-550.

102
DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE HIPOACUSIA BILATERAL: NUEVA VARIANTE EN EL GEN *SYNE4*

M.J. Pastor Camacho, D.T. Jerónimo Guerrero, A.B. García Ruano, M.A. Martín Alcolea, A.Ú. Muñoz Colmenero.

Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén.

Introducción: La audición es la capacidad del individuo para detectar, procesar e interpretar las vibraciones sonoras y tiene un papel fundamental en el desarrollo y la relación de la persona con el medio. De forma genérica, la hipoacusia se define como la merma de la capacidad auditiva por alteración en alguna parte de la vía auditiva desde el pabellón auricular hasta la corteza auditiva.

El gen *SYNE4*, que se encuentra en el cromosoma 19q13,12, codifica NESP-4, una proteína de la membrana nuclear externa expresada en las células ciliadas del oído interno. Mutaciones en este gen pueden provocar pérdida auditiva progresiva de alta frecuencia.

Exposición del caso: Paciente de 22 años valorado por el servicio de otorrinolaringología por hipoacusia bilateral que fue aumentando de forma progresiva. Desde el principio de la enfermedad es necesario el uso de prótesis. Al cabo de 4 años tiene una pérdida de audición del 55%. Se le solicita un estudio genético para estudiar la posible causa de la

patología, aunque no tiene antecedentes familiares de esta enfermedad.

Extrajimos ADN del paciente a partir de sangre total y realizamos el análisis mediante secuenciación masiva de nueva generación (NGS) de un exoma clínico. Priorizamos los genes en base a los datos clínicos del paciente. En este caso concreto se han seleccionado un conjunto de 112 genes correspondientes a un panel de hipoacusia.

Analizamos los resultados mediante la comparación con las secuencias de referencia y buscamos mutaciones asociadas a la enfermedad estudiando, además, las variaciones en el número de copias (CNVs) mediante el software Exomedepth.

Hallamos la variante c.1173delC(p.Tyr392fs) en homocigosis en el gen *SYNE4*. Este gen codifica proteínas que contienen el dominio KASH, una región de cremallera de leucina y bobina enrollada, una repetición de espectrina y una región de unión a quinesina-1. Estas proteínas se localizan en la membrana nuclear externa y es parte del complejo enlazador de nucleoesqueleto y citoesqueleto (LINC).

Mutaciones patogénicas en el gen, como c.228delAT(Trp77ValfsTer16), se han asociado a sordera autosómica recesiva 76 siguiendo un modelo de herencia autosómica recesiva.

Discusión: La variante c.1173delC(p.Tyr392fs) hallada en nuestro laboratorio, no está descrita en la base de datos Clinvar. Basándonos en el conocimiento científico actual hemos clasificado esta variante como probablemente patogénica; cumple los siguientes criterios de la Asociación Americana de Genética Médica (ACMG):

PVS1: La variante hallada produce la deleción de una citosina en la posición 1173 y da como resultado un cambio en el marco de lectura que provoca una parada prematura, aunque esto sucede en el último exón del gen SYNE4.

PM2: Ausente de los controles (o con una frecuencia extremadamente baja si es recesivo) en *Exome Sequencing Project*, *1000 Genomes Project* o *Exome Aggregation Consortium.*

PP4: El fenotipo o la historia familiar del paciente es altamente específico para una enfermedad con una única etología genética.

Aún así, se recomienda, en la medida de lo posible, estudio de segregación parental de la variante detectada y/o estudios funcionales de esta proteína, para comprobar su pérdida de funcionalidad.

Bibliografía:

- Horn, H. F., Brownstein, Z., Lenz, D. R., Shivatzki, S., Dror, A. A., Dagan-Rosenfeld, O., Friedman, L. M., Roux, K. J., Kozlov, S., Jeang, K.-T., Frydman, M., Burke, B., Stewart, C. L., Avraham, K. B. The LINC complex is essential for hearing. J. Clin. Invest. 123: 740-750, 2013.
- Roux, K. J., Crisp, M. L., Liu, Q., Kim, D., Kozlov, S., Stewart, C. L., Burke, B. Nesprin 4 is an outer nuclear membrane protein that can induce kinesin-mediated cell polarization. Proc. Nat. Acad. Sci. 106: 2194-2199, 2009.
- Taiber S, Cohen R, Yizhar-Barnea O, Sprinzak D, Holt JR, Avraham KB. Neonatal AAV gene therapy rescues hearing in a mouse model of *SYNE4* deafness. EMBO Mol Med. 2021 Feb 5;13(2).

104

ERITROQUERATODERMIA AUTOSÓMICA RECESIVA ASOCIADA AL GEN *PERP*: A PROPÓSITO DE UN CASO DETECTADO MEDIANTE PRIORIZACIÓN DEL EXOMA CON FENOTIPADO HPO

J. Sánchez Munárriz, A. Quintana González, E.C. Tamayo Hernández, M.D.V. Romero Real, S. Real Gutiérrez, I. González Martínez, M.Á. Martín Casanueva, A. Arteche López.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La eritroqueratodermia variable y progresiva (EKVP7) es un síndrome genético raro que se caracteriza por presentar queratodermia palmoplantar que afecta principalmente al dorso de manos y pies, así como lesiones cutáneas anulares eritematosas, prurito, alteraciones del pelo y de las uñas. El patrón de herencia es autosómico recesivo, a menudo en relación con mutaciones de pérdida de función en el gen *PERP*.

El gen *PERP* (*609301; 6q23.3) codifica la proteína de membrana tetraspan p53/p63, localizada en los desmosomas y crucial para la integridad epitelial (Ihrie et al. 2005). Hasta la fecha, se han descrito únicamente 3 variantes radicales en C-terminal asociados al síndrome de Olmsted dominante (OD;#619208), y una variante de pérdida de función (p.Ser38Leufs*52) en homocigosis en N-terminal asociada a Eritroqueratodermia recesiva (EK;#619209), un trastorno menos severo de queratodermia palmoplantar y lesiones cutáneas eritematosas que puede asociar prurito, pelo lanudo y uñas distróficas (S et al. 2019). Asimismo, se ha descrito una variante *missense* en homocigosis asociado a EK (N et al. 2020).

Se describe el tercer caso reportado en la literatura de EK asociado a *PERP*, confirmando una herencia autosómica recesiva de las variantes radicales localizadas en N-terminal.

Exposición del caso: Mujer de 38 años con deseo gestacional. Clínicamente destaca la presencia de queratodermia palmoplantar, hiperpigmentación de manos y pies, onicodistrofia y lesiones cutáneas pruriginosas desde la infancia. Padres no consanguíneos, pero procedentes de un pueblo de unos 5.000 habitantes. Sin otros antecedentes familiares de interés.

En el 2019, se descarta la sospecha inicial de Síndrome Vohwinkel (#604117) mediante secuenciación dirigida del gen *LOR* (*152445). Un año después, se realiza un estudio de exoma completo (xGen Exome Panelv1.0 (IDT)) priorizando el análisis mediante el término HP:0000982 “Palmoplantar keratoderma” (149 genes). Se adjunta una tabla con los genes incluidos en el análisis priorizado por términos HPOs.

Se detecta la presencia en homocigosis de una nueva variante radical no descrita y sin frecuencia alélica en las bases de datos poblacionales de pacientes sanos de referencia: variante *missense* c.153C>A (p.Cys51Ter), en el gen *PERP* (NM_022121.4), gen incorporado en la base de datos OMIM en Febrero del 2021. Se realiza un estudio de segregación familiar y se confirma la presencia de la variante en ambos progenitores y en la hermana, que son portadores heterocigotos, asintomáticos. Siguiendo las guías ACMG, se clasifica la variante como patogénica.

Discusión: El análisis genético mediante secuenciación de exoma (NGS) y la realización de paneles virtuales implica una actualización continua de los mismos, lo que

puede en ocasiones limitar la capacidad diagnóstica de los laboratorios de biología molecular. El análisis priorizado por términos HPOs (*Human Phenotype Ontology*) se trata de una terminología estandarizada y jerárquizada de las anomalías fenotípicas en enfermedades humanas. Se utiliza para el fenotipado detallado computacional (deep phenotyping) y para la medicina de precisión, así como para la integración de datos clínicos en la medicina traslacional. La adquisición de esta aproximación ha permitido establecer el diagnóstico molecular de EK en el caso descrito y realizar un adecuado asesoramiento genético y reproductivo a la paciente.

Bibliografía:

- Duchatelet, S., Boyden, L. M., Ishida-Yamamoto, A., Zhou, J., Guibbal, L., Hu, R., Lim, Y. H., Bole-Feysot, C., Nitschke, P., Santos-Simarro, F., de Lucas, R., Milstone, L. M., Gildenstern, V., Helfrich, Y. R., Attardi, L. D., Lifton, R. P., Choate, K. A., Hovnanian, A. Mutations in PERP cause dominant and recessive keratoderma. J. Invest. Derm. 139: 380-390, 2019.
- Patel, N., Alkeraye, S., Alobeid, E., Alshidi, T., Helaby, R., Abdulwahab, F., Shamseldin, H. E., Alkuraya, F. S. Confirming the recessive inheritance of PERP-related erythrokeratoderma. Clin. Genet. 97: 661-665, 2020.

105
ESTUDIO DE LA FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS MÁS FRECUENTES DEL GEN *DPYD* EN NUESTRO ENTORNO

I. González Hermoso, J. Francés Ferre, E. García Payá, M. Gutiérrez Agulló, M. López García, C. Rojas Gómez, J. Martínez Olivares, X. Giner Martínez.

Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción: La dihidropiridina deshidrogenasa (DPD) es la enzima encargada de catabolizar el 80% de los fármacos con estructura fluoropirimidina (5-fluorouracilo, capecitabina y tegafur). Por tanto, una disminución de su actividad provoca un aumento del riesgo de sufrir toxicidad por estos antineoplásicos.

Mutaciones en el gen de la DPD (DPYD, OMIM *612779) originan variantes alélicas las cuales afectan a la actividad enzimática. Las cuatro variantes más estudiadas se han clasificado dos como variantes con función disminuida (DPYD D949V (c.2846A>T, rs67376798) y DPYD IVS10 (HapB3, c.1129–5923C>G, c.1236G>A, rs75017182)) y dos como variantes sin función (DPYD*2A (IVS14+1G>A, c.1905+1G>A, rs3918290) y DPYD*13 (c.1679T>G, rs55886062)) (1).

Los portadores de los alelos D949V e IVS10 tienen una reducción enzimática del 25% por cada alelo (25% en heterocigotos y 50% en homocigotos o heterocigotos compuestos), y en el caso de ser portadores de los alelos DPYD*2A y DPYD*13 tienen una reducción del 50% por cada alelo (50% en heterocigotos y 100% en homocigotos o heterocigotos compuestos).

Objetivos: Realizar una comparativa de la frecuencia de las variantes alélicas poblacionales del gen DPYD analizadas en nuestro laboratorio frente a los datos disponibles en la bibliografía.

Material y métodos: Se realiza un estudio de las variantes alélicas *2A, *13, D949V e IVS10 del gen DPYD mediante PCR a tiempo real (LightMix® in-vitro diagnostics, Multi-SNiP DPYD, LightCycler Instrument 96 Roche®) y análisis de las curvas/picos generados por la diferencia de temperatura de fusión (temperatura de melting).

Se incluye a los pacientes a los que les solicitaron el estudio genético de DPYD, durante un periodo de 15 meses. La base de datos de laboratorio se obtuvo mediante el SIL.

Se compara la frecuencia de las variantes alélicas de nuestra muestra con otros estudios.

Resultados: Entre el 1 de enero de 2021 y el 31 de marzo de 2022, se realizaron el estudio genético 536 pacientes, de los cuales 29 (5,4%) fueron heterocigotos portadores de alguna de las variantes alélicas estudiadas y 507 (94,6%) no presentaban estas variantes. Estos datos son semejantes a los publicados en la bibliografía, que cifran la presencia de heterocigotos en un 3-5% (1).

De los 29 pacientes portadores de una variante alélica DPYD, 22 (4,2% del total) eran portadores IVS10; 3 (0,6%) portadores D949V; 2 (0,4%) portadores heterocigotos compuestos (D949V/IVS10); 1 (0,2%) portador DPYD*13 y 1 (0,2%) portador DPYD*2A. No se detectó ningún homocigoto de ninguna de estas variantes.

El alelo IVS10 fue la variante más frecuente con una frecuencia similar a la descrita en población europea (4,7%) (2).

Todos los pacientes portadores de alguna de las variantes estudiadas fueron categorizados como metabolizadores intermedios, de los cuales a 4 pacientes se le recomendó reducir la dosis al 50% y a 25 pacientes se le recomendó reducir la dosis al 25%.

Conclusiones: En nuestro laboratorio detectamos que el 5,4% de los pacientes estudiados eran portadores de alguna variante alélica DPYD. Además, encontramos que la variante IVS10 era la más frecuente de las cuatro estudiadas.

Bibliografía:

- 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.
- Amstutz U. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyridine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018 Feb;103(2):210-216.

106
ESTUDIO DEL EFECTO FUNDADOR DE LA VARIANTE C.1072C>T EN EL GEN *GCK* EN PACIENTES CON DIABETES MODY

M. Exposito Garcia, M. Pinar Gonzalez, L. Rosado Jimenez, P. Pascual Gilabert, M.D. Sarabia Meseguer, A.M. Hernandez Martinez, J.A. Noguera Velasco, F. Ruiz Espejo.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción: En población española, la diabetes MODY-2 es la forma más común de diabetes monogénica, suponiendo del 30% al 70% de los casos [1]. La etiología de la enfermedad radica en

mutaciones en el gen de la glucoquinasa (*GCK*), causando hiperglucemia leve. En concreto, la variante génica c.1072C>T ha sido la más frecuentemente detectada

en la población de este estudio, sugiriendo la presencia de un posible efecto fundador.

Objetivos: Estudio familiar del fenotipo y genotipo de los pacientes portadores de la variante c.1072C>T en el gen *GCK*.

Estudio de un posible efecto fundador mediante el análisis de haplotipos y estimación de la edad de la mutación.

Material y métodos: Se han estudiado 6 pacientes de 3 familias, aparentemente no emparentadas, portadoras de una variante patogénica en el gen *GCK*, conocida como NM_000162.5: c.1072C>T (p.Arg358Ter), que causa diabetes MODY 2. A los 6 individuos portadores, al igual que a 20 pacientes control, se les realizó un genotipado a través de cuatro microsatélites cercanos al gen *GCK*, D7S691 (M1), D7S2428 (M2), D7S667 (M3) y D7S2506 (M4). Cada marcador fue amplificado usando el kit Type-it Microsatellite PCR (Qiagen). Los productos obtenidos de la amplificación fueron analizados por electroforesis capilar en el analizador ABI3130 de Applied Biosystems usando el software Gene Mapper.

Para estimar la edad de la mutación se utilizó la ecuación desarrollada por Machado et al. [2]: $G = \log(\delta) / \log(1-\theta)$, donde δ es el desequilibrio de ligamiento entre la variante y el marcador calculada a partir de la fórmula $\delta = (Pd - Pn) / (1 - Pn)$, siendo Pd la frecuencia alélica del microsatélite en los cromosomas que portan la variante y Pn la frecuencia de esa misma variante alélica en cromosomas no portadores. Por otra parte, θ es la fracción de recombinación entre el marcador y el gen, tratándose de la distancia entre ambos en Morgan.

Resultados: La edad media de los 6 individuos portadores fue de 31,5 años (9-44 años) donde 4 de ellos habían tenido un diagnóstico previo relacionado con la diabetes. El IMC fue menor de 25 en 3 de los 4 pacientes de los que se obtuvieron datos. Respecto a los valores de HbA1C, fueron superiores al valor de referencia (5,7%) pero inferior al 7,5% en todos los individuos, salvo un sujeto que superó ambos valores.

Se obtuvo un haplotipo común que cosegrega con la mutación. Este haplotipo no se ha observado en ninguno de los sujetos control. En dos miembros de una de las tres familias se ha producido una recombinación en el marcador M1, localizado a una distancia de 2,19 Mb. Usando como referencia este marcador, la ecuación de Machado sugiere que la mutación surgió hace aproximadamente 19 generaciones. Suponiendo que cada generación son 20 años, el evento ocurrió hace 380 años.

Conclusión: Se ha comprobado un efecto fundador de la variante c.1072C>T en el gen *GCK*.

Bibliografía:

[1] Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). Diabetol Metab Syndr. 2020; 12: 50.

[2] Machado PM, Brandão RD, Cavaco BM, et al. Screening for a BRCA2 Rearrangement in High-Risk Breast/Ovarian Cancer Families: Evidence for a Founder Effect and Analysis of the Associated Phenotypes. J Clin Oncol. 2007; 25: 2027–2034.

107
ESTUDIO DEL GEN DE LA DIHIDROPIRIMIDINA DESHIDROGENASA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CANDIDATOS A TRATAMIENTO CON FLUOROPIRIMIDINAS

M. García González, V. Lorca Castellanos, C. Rodríguez García, S. Muñoz Madrid, M. Molina Fernández Posse, D. Lozano Martín, A.I. Terleira Fernández, P. Garre Rubio.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: Las fluoropirimidinas son fármacos que funcionan como antineoplásicos, análogos de las pirimidinas, utilizados para el tratamiento de tumores sólidos.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima timidilato sintasa, produciendo un desbalance en los desoxinucleótidos, lo que conlleva a una fragmentación en el ADN y por ello a la muerte celular (tumores).

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la principal responsable de la metabolización de estos fármacos en el hígado y está sujeta a variabilidad interindividual y polimorfismos genéticos presentes en el gen que la codifica (*DPYD*).Alteraciones en este gen pueden dar lugar a un déficit parcial o completo de la DPD, lo que produce un aumento de las concentraciones de los fármacos en sangre que puede dar lugar a un mayor número de reacciones adversas (vómitos, diarrea, mielosupresión, neuropatías, eritrodisestesia palmoplantar, mucositis).

Se estima que un 0,01%-0,5% de individuos caucásicos tiene deficiencia completa del enzima por alteraciones bialélicas inactivantes, mientras que el 3%-8% tiene deficiencia parcial por alteraciones monoalélicas, o en menor medida, bialélicas de función reducida.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) recomendó en mayo de 2020 el estudio de cuatro variantes más frecuentes en el gen *DPYD* (*DPYD**2A, *DPYD**13, c.2846A>T y c.1236G>A) en pacientes candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas.

Objetivos: Evaluar los resultados del genotipado de *DPYD* en nuestro hospital, en base a las recomendaciones de la AEMPS para reducir la toxicidad grave en pacientes con déficit parcial o completo del enzima DPD.

Material y método: Estudio del gen *DPYD* en 294 muestras de ADN de leucocitos de sangre periférica de pacientes oncológicos candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas desde enero del 2021.

El genotipado se llevó a cabo mediante ensayos Taqman para cada una de las 4 variantes recomendadas por la AEMPS, en un termociclador 7500 Fast Real-Time PCR (Apply Biosystems).

Según el genotipado se obtiene el fenotipo farmacogenético del paciente (metabolizador normal, intermedio o lento) permitiendo la individualización del tratamiento.

Resultados: Se identificaron 16 (5,44%) individuos heterocigotos para alguna de las variantes analizadas, clasificándose como metabolizadores intermedios con reducción parcial de la actividad de DPD, y no se identificó ningún metabolizador lento.

En 12 (4,08%) pacientes se identificó la variante c.1236G>A; en 3 (1,02%) la variante *DPYD**2A, y en 1 paciente (0,34%) la variante *c*.2846A>T.

En 15 pacientes se inició el tratamiento con reducción

de dosis (50% de la inicial), realizándose un ajuste posterior según la toxicidad y tolerancia presentada. En un paciente (portador para *DPYD**2A) hubo que suspender el tratamiento por enfermedad hepática de base.

Conclusiones: La frecuencia de individuos con variantes monoalélicas en el gen *DPYD* (5,44%) es ligeramente menor que la descrita en población europea (7%).

El genotipado de polimorfismos del gen *DPYD* por ensayos Taqman es un cribado rápido y eficaz para predecir y evitar la toxicidad temprana al tratamiento con fluoropirimidinas.

El seguimiento y escalado posterior ante una buena tolerancia conlleva una mejor eficiencia del tratamiento.

Al disminuir el número de reacciones adversas sería esperable una reducción de costes relacionados con la toxicidad.

Bibliografía:

- Amstutz U et al. Clinical pharmacogenetics implementation con- sortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. Clin Phar- macol Ther. 2018;103(2):210–6. https://doi.org/10.1002/cpt.91
- 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/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilo-capecitabi na-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropir imidina-deshidrogenasa. 201.
- Soria-Chacartegui,P. Clinical Relevance of Novel Polymorphisms in the Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPYD) Gene in Patients with Severe Fluoropyrimidine Toxicity: A Spanish Case-Control Study. Pharmaceutics 2021,13,2036. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122036.

108
ESTUDIO GENÉTICO DE LA HIPOACUSIA NO SINDRÓMICA ASOCIADA AL GEN *TECTA*

I. Tejedor Martínez, B. Fernández Garoz, M.J. González Gómez, A. Atúncar Huamán, M. Pascual Lorén, E. Antón Martín, N.V. Ortiz Cabrera.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Introducción: La hipoacusia neurosensorial no sindrómica (HNS) es una pérdida parcial o total de la audición que no está asociada con otros signos y síntomas. La mayoría de las formas de HNS se asocian con la pérdida permanente de audición debido al daño en las estructuras del oído interno.

Los diferentes tipos se designan de acuerdo a sus patrones de herencia: las formas autosómicas dominantes como DFNA, las formas autosómicas recesivas como DFNB y la forma ligada al cromosoma X, DFNX.

Exposición del caso: Caso 1: Niña de 13 años con hipoacusia neurosensorial bilateral moderado. No se realizó cribado auditivo y presenta antecedentes familiares paternos de hipoacusia.

Caso 2: Niña de 2 años con hipoacusia bilateral moderada-severa congénita, sin antecedentes familiares de hipoacusia.

En ambos casos se decide realizar el estudio del exoma clínico filtrado por genes relacionados con hipoacusia, encontrándose variantes en el gen *TECTA.*

El gen *TECTA* codifica la proteína alfa-tectorin, que se encuentra en la membrana tectorial, formando parte de la cóclea. La cóclea convierte las ondas de sonido en impulsos nerviosos que se transmiten al cerebro.

En el primer caso, la variante patogénica detectada es de tipo *missense* (c.3107G>A; p.Cys1036Tyr), presente en heterocigosis. Este tipo de variantes, en las que se predice ganancia de función, se asocian a un patrón de herencia autosómico dominante (DFNA8/12), siendo suficiente la presencia de una única variante patogénica en uno de los dos alelos del gen para desarrollar la enfermedad, por lo que explica el fenotipo de la primera niña.

En el segundo caso, la variante patogénica encontrada es de tipo *nonsense* (c.4085G>A; p.Trp1362Ter), presente en heterocigosis. La predicción es que provoque haploinsuficiencia. Las variantes de pérdida de función están relacionadas con un patrón de herencia autosómico recesivo (DNB21), siendo necesaria la presencia de una variante patogénica en cada uno de los dos alelos del gen para manifestar la hipoacusia, por lo que en este caso no podemos explicar con este resultado genético el fenotipo de la segunda niña.

Discusión: Las causas de la HNS se asocian a la alteración de más de 90 genes, presentando diferentes patrones de herencia. En algunos casos (75-80%) se hereda con un patrón autosómico recesivo, y en otros casos (20 a 25%) se hereda con un patrón autosómico dominante. Incluso hay un reducido grupo de genes en los que se observa los 2 tipos de herencia en función del tipo de variante que se encuentre, siendo el gen *TECTA* un ejemplo de ellos. Se sugiere que la prevalencia global de DFNA8/12 es alrededor del 4% de todas las HNS autosómico dominante, habiéndose descrito como una de las formas más comunes en la población española.

En los casos expuestos se puede ver la importancia de la adecuada interpretación de los estudios genéticos. Debido a la existencia de la heterogeneidad genética, la complejidad de la interpretación y el avance científico en el campo de la genética es necesario una actualización constante de los conocimientos del personal encargado de realizar estos estudios.

Bibliografía:

- Cabanillas Farpón R, Hipoacusias hereditarias: asesoramiento genético. Acta Otorrinolaringológica Española. Volume 63, Issue 3, 2012, Pages 218-229.
- Collin R. W. J., Mid-frequency DFNA8/12 hearing loss caused by a synonymous TECTA mutation that affects an exonic splice enhancer. Europ. J. Hum. Genet. 16: 1430-1436, 2008.
- Del Castillo I, Genetic etiology of non-syndromic hearing loss in Europe. Hum Genet 141, 683–696 (2022).

No presentado

No presentado

110

ESTUDIO INICIAL DE IMPLANTACIÓN DEL GENOTIPADO ANTICIPADO DE *CYP2C9* PARA LA PRESCRIPCIÓN DE SIPONIMOD EN PACIENTES AFECTOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA ACTIVA

F. Marqués-García, Á. Piedra-Aguilera, M. Doladé-Botias.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) se trata de una enfermedad neurológica crónica e inflamatoria en la que se produce desmielinización focal en el sistema nervioso central (1). De los cuatro tipos de EM descritos, la mayoría de los pacientes presentan un fenotipo de esclerosis múltiple recurrente recidivante (85%) de los cuales un 50% aproximadamente progresan a esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) en un periodo de 15-20 años. En abril de 2021, se ha autorizado la comercialización de un nuevo fármaco para el tratamiento de las formas activas de EMSP llamado siponimod (Mayzent®). Siponimod evita la salida de los linfocitos T de los ganglios linfáticos mediante la unión a los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P) y 5-fosfato (S5P), disminuyendo la respuesta inflamatoria. Los organismos reguladores como la agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) ha emitido un informe de posicionamiento terapéutico en el cual se describe la necesidad de realizar estudios farmacogenéticos para poder establecer la dosis de mantenimiento apropiada de siponimod o evitar su uso. Para ello se lleva a cabo el estudio de los polimorfismos del gen *CYP2C9* al representar la principal vía de metabolización de este fármaco. Los dos polimorfismo estudiados, *2 y *3, se caracterizan por provocar una reducción de la actividad del enzima CYP2C9, en un 12% y un 70% respectivamente.

Objetivo: Estudio basado en el genotipado anticipado de los polimorfismo *2 y *3 del gen *CYP2C9,* previo a la instauración del tratamiento con Siponimod (Mayzent®) en pacientes diagnosticados de EMSP con enfermedad activa.

Material y métodos: A partir de muestras de sangre total extraídas en tubos de EDTA-tripotásico, se llevó a cabo

la amplificación de los polimorfismos estudiados (*2 y *3) mediante la tecnología de amplificación isoterma mediada por lazos (LAMP) (LaCAR, Bélgica). Esta tecnología nos permite amplificar los polimorfismos de interés sin necesidad de extracción de DNA. Para realizar la amplificación se utilizó el termociclador CFX96 (BioRad, California, Estados Unidos). Finalmente, se interpretaron las curvas de amplificación para valorar los polimorfismos de interés.

Resultados: Durante el periodo de duración de este estudio inicial (Julio de 2021 a Marzo de 2022), se ha analizado el genotipo de 10 pacientes. De ellos, 1 presentaba el genotipo *3/*3, 1 el genotipo *1/*3, 5 el genotipo *1/*2 y 3 el genotipo *1/*1. No se identificó ningún paciente con el genotipo *2/*3. En el caso del genotipo *3/*3 no se prescribe siponimod, y para el genotipo *1/*3 se usa una dosis reducida al 50% (1 mg/día).

Conclusión: Los estudios farmacogenéticos suponen una herramienta con un alto valor para la prevención de los efectos no deseados derivados de los tratamientos farmacológicos e incremento de la seguridad del paciente. Siponimod representa un ejemplo de fármaco en el que es necesario realizar un estudio de genotipado anticipado antes de su administración. Durante el primer año de implantación del genotipado de *CYP2C9*, de los 10 pacientes estudiados se ha prevenido el desarrollo de efectos tóxicos asociados al tratamiento con siponimod en 2 de ellos (no prescribiendo del fármaco o reduciendo su dosis).

Bibliografía:

- French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. Lancet. 1994;343(8892):271-5.

111
ESTUDIO PRELIMINAR DE LA UTILIDAD DEL ARRAY-CGH EN EL FALLO OVÁRICO PRECOZ EN UNA CONSULTA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

E. Escuder Azuara[1], M.L. Bellido Díaz[2].

[1]Hospital del Mar, Barcelona; [2]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: El fallo ovárico precoz (FOP) es una causa de infertilidad en mujeres, se caracteriza por producir amenorrea, hipoestrogenismo y elevación de gonadotropinas en mujeres con una edad inferior a 40 años. Aunque, la mayoría de los casos de FOP son de naturaleza idiopática, las alteraciones genéticas son también una causa común. Dentro de estas causas genéticas, las alteraciones del cromosoma X son las más frecuentes, aunque el FOP también puede deberse a alteraciones en genes autosómicos.

Objetivo: Evaluar la utilidad del Array-CGH para detectar alteraciones en el número de copias que puedan ser causa de FOP.

Métodos: Se seleccionaron 8 pacientes de la consulta de reproducción con diagnóstico de infertilidad y/o FOP, todas con edad inferior a 40 años y cariotipo normal de sexo femenino 46,XX. Se recogieron datos analíticos y referentes a antecedentes personales y familiares.

La extracción del ADN genómico fue a partir de una muestra de sangre total y se realizó la técnica de array CGH mediante el uso de un array CGX, que incluye 180.000 sondas, diseñado por Signature Genomics Laboratories, PerkinElmer. La interpretación de los resultados se realizó usando el software Genoglyphix.

Resultados: Los datos demográficos, analíticos y referentes a los antecedentes personales y familiares se muestran en la Tabla 1.

El análisis mediante Array-CGH tuvo resultado normal en todos los casos excepto en la paciente 8, en la que se detectó una deleción en heterocigosis de 2,65 kilobases en la región cromosómica 3q22.3. Esta región incluye la mayor parte del gen *FOXL2*, involucrado en la diferenciación de las células de la granulosa y en el desarrollo folicular. Mutaciones en dicho gen han sido asociadas a FOP e infertilidad, con una herencia autosómica dominante.

Conclusión: No existe un consenso sobre la indicación de realizar un array-CGH en pacientes con infertilidad, aunque en casos con historia clínica determinada, como un FOP, puede estar justificado. Este estudio preliminar de la utilidad de array-CGH con un rendimiento del 12% indica que puede ser una alternativa eficaz en casos concretos con historia muy sugestiva de anomalías genéticas en pacientes con FOP.

PACIENTE	EDAD	DIAGNÓSTICO	ANTECEDENTES PERSONALES	ANTECEDENTES FAMILIARES	HAM (ng/mL) VR:0,96-13,34	X-FRÁGIL	CARIOTIPO	ARRAY-CGH
1	33	FOP	Infertilidad 1ª (1 año)	Menopausia precoz (abuela y madre) + infertilidad (hermana)	1,32	Normal	46,XX	Normal
2	28	FOP	Infertilidad 1ª (2 años)	ND	0,63	Normal	46,XX	Normal
3	35	Infertilidad	Infertilidad 1ª (1 año) + amenorrea	ND	NC	Normal	46,XX	Normal
4	37	Infertilidad	Infertilidad 1ª (sin especificar)	ND	1,53	NC	46,XX	Normal
5	24	Infertilidad	Infertilidad 1ª (3 años)	Abortos espontáneos (madre y abuela)	1,33	NC	46,XX	Normal
6	35	Infertilidad	Infertilidad 1ª (sin especificar) + 3FIV	ND	NC	NC	46,XX	Normal
7	32	FOP	Menopausia precoz + amenorrea	Abortos espontáneos (madre)	NC	Normal	46,XX	Normal
8	20	Infertilidad, FOP	Infertilidad 1ª (5 años)	Abortos espontáneos (madre y hermana)	0,94	Normal	46,XX	Del 3p22.3 (2,65kb)

Tabla 1. Datos de las pacientes estudiadas. FOP: fallo ovárico precoz, HAM: hormona antimülleriana, VR: valores de referencia, ND: ninguno destacable, NC: no consta.

Bibliografía:
- Chapman C, et al.: The genetics of premature ovarian failure: current perspectives. International Journal of Women's Health 2015:7 799-810. doi: 10.2147/IJWH.S64024.
- Méduri G, et al.: FOXL2 mutations lead to different ovarian phenotypes in BPES patients: case report. Human Reproduction 2010:25 235-243. doi: 10.1093/humrep/dep355.
- Jaillard S, et al.: Array-CGH diagnosis in ovarian failure: identification of new molecular actors for ovarian physiology. Journal of Ovarian Research 2016 9:63. doi: 10.1186/s13048-016-0272-5.

112
EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA FRACCIÓN FETAL DE DNA LIBRE CIRCULANTE Y EL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA

I. Moreno Gázquez[1], P. Argente Del Castillo Rodríguez[2], C. Lahuerta Pueyo[1], M. Arruebo Muñío[1], E. Valle Blasco[1], M. Sobreviela Laserrada[1], S. Menao Guillén[1].

[1]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; [2]Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: El test fetal no invasivo (TFNI) es una técnica empleada para el cribado prenatal de aneuploidías en los cromosomas 13, 18 y 21, mediante la detección de DNA libre circulante (cfDNA) fetal en sangre materna. Además, también se está describiendo su posible utilidad en relación con otras patologías materno-fetales como la preeclampsia o crecimiento intrauterino restringido.

La fracción fetal es el porcentaje de cfDNA correspondiente al feto. Existen estudios en los que se intenta asociar el porcentaje de fracción fetal con el desarrollo de preeclampsia (1).

Objetivos: Evaluar las pacientes que se han realizado el TFNI y que han desarrollado preeclampsia, y ver si se asocian con una fracción fetal aumentada o disminuida.

Material y Método: Estudio retrospectivo en el que se analizan los resultados de TFNI realizados entre noviembre de 2020 y septiembre de 2021, incluyendo sólo las gestantes que ya han dado a luz. La técnica se realizó por secuenciación masiva mediante la tecnología VeriSeq NIPT v2 (Illumina). Se excluyeron del análisis los embarazos múltiples y los casos con resultados no informativos.

Se revisó la historia clínica de las pacientes para obtener información de si desarrollaron preeclampsia en el embarazo.

Se evaluó si existían diferencias significativas entre la fracción fetal (%) de las gestantes que desarrollaron y no preeclampsia, para diferentes edades gestacionales, mediante el test U de Mann-Whitney con el programa estadístico RStudio®. Previamente se comprobó que los datos no siguen una distribución normal y la falsa de homocedasticidad mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y test de Levene, respectivamente.

Resultados: Se han evaluado 846 estudios de TFNI, de los que sólo 15 gestantes desarrollaron preeclampsia. Comparando la fracción fetal de las gestantes con y sin preeclampsia de la misma edad gestacional, se obtiene:

Semana gestacional	Gestantes con preeclampsia		Gestantes sin preeclampsia		Valor p en el test U de Mann-Whitney
	n	Fracción fetal (%)	n	Fracción fetal (%)	
11	1	7	37	9,32 (± 4,44)	0,6482
12	1	4	296	9,57 (± 4,03)	0,1239
13	4	5,00 (±1,41)	266	9,35 (± 3,84)	0,01134
14	3	9,67 (±4,51)	65	9,00 (± 3,84)	0,7076
15	3	8,67 (±0,58)	20	7,60 (± 3,25)	0,4611
18	2	10 (±1,41)	28	9,61 (± 4,13)	0,7383
20	1	12	13	9,77 (± 4,07)	0,5297

Mediante el test U de Mann-Whitney se obtiene un valor p > 0,05 para todas las edades gestacionales a excepción de la semana 13. Por tanto, no hay diferencias significativas entre la fracción fetal de las gestantes que desarrollan preeclampsia y las que no, excepto para las que están en la semana 13 de gestación.

Conclusión: No se puede concluir que exista asociación entre el desarrollo de preeclampsia y un valor de fracción fetal alterado en el TFNI. Sólo para las gestantes que están en la semana 13 de embarazo se observan diferencias estadísticamente significativas entre la fracción fetal de aquellas con y sin preeclampsia.

Sería necesario un mayor número de gestantes que desarrollen preeclampsia para poder obtener mejores conclusiones.

Bibliografía:
(1)Rolnik DL, et al. Association between fetal fraction on cell-free DNA testing and first-trimester markers for pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52(6):722–727.

113
EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL GENOTIPADO DEL GEN *DPYD* PREVIO AL TRATAMIENTO CON FLUOROPIRIMIDINAS

C. González Fernández, J. Trapé Pujol, L. González Garcia, S. Bergamo Váquez, M. Sala Grau, M. Prado Ramos, A. Planas Font, E. Cillan Narvaez.

ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa.

Introducción: El tratamiento con fluoropirimidina puede provocar toxicidad grave hasta en un 30 % de los pacientes (mucositis, estomatitis, diarrea, fiebre asociada a neutropenia, mielosupresión y excepcionalmente neurotoxicidad) y, a menudo, es el resultado de una deficiencia en la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), responsable de la metabolización de estos fármacos. Esta actividad está sujeta a la variabilidad interindividual y al polimorfismo genético. Desde mayo de 2020, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda la determinación, como mínimo, de 4 polimorfismos del gen DPYD: (c.1905+1G>A y c.1679T>G, no funcionales; y c.2846A>T y c.1129-5923C>G, c.1236G>A (HapB23), con funcionalidad reducida) antes de iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas en pacientes oncológicos.

Objetivos: El objetivo de este trabajo fue conocer la

frecuencia de estos polimorfismos del gen DPYD entre los pacientes oncológicos de nuestro centro y estimar el porcentaje de metabolizadores intermedios o pobres en nuestra población.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, de 10 meses de duración (julio-2021-abril 2022), con un total de 159 pacientes oncológicos candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas. Se analizaron 4 polimorfismos del gen DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T, c.1129-5923C>G) con el kit LightMix® in-vitro diagnostics kit Multi-SNiP DPYD, usando la tecnologia de discriminación alélica con PCR a tiempo real (RT-PCR) mediante el empleo de sondas FRET-Taqman, en el secuenciador Cobas Z 480.

Resultados: Un 11.13% (7/159) de los pacientes presentaron en heterocigosis alguno de los polimorfismos estudiados, siendo clasificados fenotípicamente como metabolizadores intermedios con reducciones del 25% o 50% de la actividad enzimática de DPYD. Este porcentaje es algo superior al reportado en la literatura para la población caucásica (8%).

Del total de los pacientes un 6.36% (4/159) presentaron heterocigosis para c.1129-5923C>G y un 4.77% (3/159) fueron heterocigotos para c.1679T>A. Estos porcentajes son algo superiores a los descritos por la literatura para pacientes caucásicos (4.8% y 1.4% respectivamente). No se identifica ningún paciente con reducción superior al 50%. En todos los casos el estudio del genotipo DPYD se realizó antes de comenzar el tratamiento, reduciendo en los pacientes con polimorfismos la dosis de la fluoropirimidinas, como lo indica la bibliografía. Ninguno de los pacientes mostró reacciones graves de toxicidad.

Conclusiones: La implementación del cribado de deficiencia de DPYD mediante genotipado de polimorfismos del gen DPYD permite una predicción más precisa de la toxicidad del tratamiento con fluoropirimidinas, consiguiendo ajustar la dosis en cada paciente y reducir así los efectos adversos que ocasiona el tratamiento. Esto supone una forma de optimización del manejo terapéutico de primera línea en cáncer colorrectal y otros tipos de cáncer: gástrico, cabeza y cuello, páncreas, mama, etc. Las frecuencias obtenidas en nuestra población de estudio son algo superiores a las reportadas para población caucásica.

Bibliografía:

- Amstutz, U. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **103**, 210–216 (2018).
- García-Alfonso, P. *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. *Clinical and Translational Oncology* **24**, 483–494 (2022).

114
EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL TEST FETAL NO INVASIVO PARA LA DETECCIÓN DE TRISOMÍAS 13, 18 Y 21 EN NUESTRA COMUNIDAD

D. Aparicio Pelaz[1], I. Moreno Gázquez[1], V. Latorre Garcés[2], C. Lahuerta Pueyo[1], M. Arruebo Muñio[1], M. Sobreviela Laserrada[1], M. Tajada Duaso[2], S. Menao Guillen[1].

[1]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: En nuestra comunidad autónoma, la realización del TFNI para la detección de trisomías 13, 18 y 21 está indicada en todas las gestantes con un resultado de riesgo de aneuploidías (18 y 21) entre 1/11 y 1/1000 en los cribados combinados de primer trimestre y segundo trimestre, o en gestantes con hallazgos ecográficos sugerentes de alteraciones cromosómicas. La obtención de un resultado negativo sería de gran utilidad ya que disminuiría la realización de pruebas invasivas. No obstante, un resultado de alto riesgo en el TFNI siempre debe ser confirmado para descartar falsos positivos.

Objetivo: Evaluar el rendimiento del TFNI en la detección de trisomías 13, 18 y 21 desde que la técnica fue implantada en noviembre de 2020 hasta mayo de 2022 en nuestra comunidad.

Métodos: Estudio retrospectivo de 1619 muestras en las que se realizó el TFNI llevados a cabo entre noviembre de 2020 y mayo de 2022 mediante la tecnología de VeriSeq NIPT v.2 (Illumina®). La confirmación del TFNI se realizó revisando las historias de las gestantes, el resultado perinatal o el diagnóstico de la técnica invasiva realizada.

Resultados: Se analizaron 1619 muestras de las cuales 1554 (96 %) obtuvieron un resultado negativo. 34 muestras fueron positivas para la trisomía 21 (2,1 %), 11 para la trisomía 18 (0,7 %) y 2 para la trisomía 13 (0,12 %). Se obtuvieron valores no informativos debido a bajas fracciones fetales o un bajo contaje de lecturas en la secuenciación para 18 especímenes (1,11 %). No se ha reportado ningún caso con alguna de estas patologías en el que el resultado del TFNI haya sido de bajo riesgo.

Conclusión: La sensibilidad, especificidad y VPN para la detección de trisomías 13, 18 y 21 mediante TFNI es excelente, lo que corrobora la utilización de dicha técnica como cribado prenatal y su utilización a la hora de evitar la realización de pruebas invasivas. Sin embargo, los VPP para la detección de trisomías 21 y 18 están algo disminuidos. Esto puede ser debido a que la mayoría de los falsos positivos confirmados presentaron un bajo *likelihood ratio* (LLR) en los análisis estadísticos de los resultados de secuenciación.

	Total positivos TFNI	Resultados positivos TFNI sin confirmación	Verdaderos positivos confirmados	Falsos positivos confirmados	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (VPP) (%)	Valor predictivo negativo (VPN) (%)
Trisomía 21	34	3	25	6	100	99,99	81	100
Trisomía 18	11	2	6	2	100	99,99	67	100
Trisomía 13	2	0	2	0	100	100	100	100

Resultados estadísticos para las trisomías 13, 18 y 21. *(Comunicación 114)*

115
EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE IMPLEMENTAR UN CRIBADO DE LAS MUTACIONES MÁS FRECUENTES DEL GEN *MUTYH* EN EL ESTUDIO DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

I. González Martínez, A. Herrera Díaz, A. Almeida Santiago, F. Sainz De Baranda, B. Hidalgo Calero, M. De Miguel Reyes, J.M. Sánchez Zapardiel, I. Hidalgo Mayoral.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La poliposis adenomatosa familiar (FAP) es una entidad clínica caracterizada por la aparición de múltiples pólipos adenomatosos distribuidos a lo largo de todo el colon y un riesgo aumentado de desarrollo de cáncer colorrectal (CCR). Presenta una prevalencia aproximada de 1/10.000-30.000 individuos en población Europea y la presentación clínica es variable, distinguiéndose una forma clásica de aparición temprana (>100 pólipos) y una forma atenuada de aparición más tardía (<100 pólipos). La FAP se debe fundamentalmente a variantes deletéreas en los genes *APC* (herencia autosómica dominante) y *MUTYH* (herencia autosómica recesiva).

La existencia de relaciones genotipo-fenotipo orienta el diagnóstico genético, con mayor asociación de *APC* en formas clásicas y de *MUTYH* en formas atenuadas. En población española, se han descrito tres variantes frecuentes para *MUTYH*(*hotspots*): c.536A>G(p.Tyr179Cys), c.1187G>A(p.Gly396Asp), y c.1227_1228dupGG(p.Glu410Glyfs*43), responsables del grueso de diagnósticos en este gen.

En base a este hecho, se planteó el siguiente algoritmo diagnóstico:

- Pacientes >100 pólipos: panel NGS de poliposis.
- Pacientes <100 pólipos: *hotspots* de *MUTYH* y ampliación a estudio de NGS en individuos con resultado no informativo <70 años.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la implementación del algoritmo diagnóstico de FAP en nuestro laboratorio y el rendimiento del cribado inicial de los *hotspots* de *MUTYH* como método de adecuación de la demanda.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión retrospectiva de 1092 pacientes con sospecha de FAP remitidos desde 2008 hasta la actualidad. El abordaje metodológico se llevó a cabo mediante *high resolution melting* (HRM), y secuenciación NGS y/o Sanger.

Resultados: Se obtuvo un rendimiento diagnóstico del 11% variable en función del número de pólipos: el 69% de los casos con >100 pólipos presentó un resultado informativo (75% en *APC*) frente al 7% de casos con <100 pólipos (66% en *MUTYH*). El rendimiento disminuye con la edad de los individuos, observándose relación con la presencia de factores de riesgo como antecedentes familiares o desarrollo de CCR.

	Resultados informativos		Resultados no informativos
Media de edad (años)	47		64
	APC:40	*MUTYH*:55	

Respecto al rendimiento del cribado de *hotspots* de *MUTYH*:

Resultado Informativo	4%			
Variantes	Homocigosis (28)	Heterocigosis compuesta (14)		
		c.536A>G	c.1187G>A	c.1227_1228dupGG
c.536A>G	5	0	9	3
c.1187G>A	21	0	0	2
c.1227_1228 dupGG	2	0	0	0

Los resultados obtenidos suponen que el 69% de los casos diagnosticados de FAP asociada a *MUTYH* han sido detectadas mediante el cribado de *hotspots*. De los individuos incluidos en el cribado, el 30% tenían más de 70 años.

Conclusiones: El conocimiento de las frecuencias mutacionales y las relaciones genotipo-fenotipo permite la implementación de algoritmos de laboratorio que optimicen los flujos de trabajo y permitan una correcta adecuación de la demanda.

El algoritmo implementado ha permitido optimizar el abordaje diagnóstico de los pacientes en función del número de pólipos y la edad. La utilización del cribado previo de los *hotspots* de *MUTYH* supone una herramienta de gran utilidad en los individuos con fenotipos atenuados y permite optimizar los recursos y realizar un ajuste de adecuación de la demanda especialmente en los pacientes de edad avanzada sin factores de riesgo.

Bibliografía:

- Parés D. Poliposis adenomatosa familiar. Gastroenterol Hepatol. 2006 Dec;29(10):625-35.

116
EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES DE GENOTIPADO DEL GEN *DPYD* PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON 5-FLUOROURACILO EN NUESTRA ÁREA DE SALUD

A. López Ramal, A. Romero Casanova, M.N. López Riquelme, M. Vera Oliván.

Hospital General Universitario de Elche, Elche.

Introducción: El 5-fluorouracilo es un fármaco antineoplásico ampliamente utilizado en la rutina clínica oncológica. Entre el tipo de tumores para los que está aprobado se encuentran algunos muy prevalentes, como el colorrectal o el de mama; y otros con una elevada mortalidad, como el de páncreas. En los últimos años, se ha demostrado que la deficiencia parcial o total del enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (codificado por el gen *DPYD*) está relacionada con un mayor número de reacciones adversas graves por el uso de 5-fluorouracilo, incluso llegando a ser potencialmente mortales en las deficiencias totales del enzima (Henricks et al., 2018). Por esta razón, y dado que se estima que entre el 3 y el 8% de la población caucásica presentan un déficit parcial y entre el 0,01-0,5% un déficit total, la Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios (AEMPS), en mayo de 2020, recomendó el genotipado del gen *DPYD* para todos aquellos pacientes que fueran a iniciar el tratamiento con 5-fluorouracilo (Riera et al., 2021).

Objetivos: Analizar el tipo de proceso oncológico de los pacientes a los que se les solicita el genotipado del gen *DPYD,* así como estimar una prevalencia del déficit enzimático en nuestra área de salud.

Material y método: Se realizó la búsqueda en el programa de gestión del laboratorio de todas las solicitudes de genotipado del gen *DPYD* desde la creación de la prueba (noviembre 2020) hasta el 31 de diciembre de 2021. Se analizaron los diagnósticos asociados a las solicitudes y el resultado de las mismas.

Resultados: De los 119 pacientes (todos ellos caucásicos) se identificaron 115 diagnósticos, entre los que fueron mayoritarios los cánceres relacionados con el tubo digestivo. El tipo de tumor más frecuente fue el colorrectal, seguido de los cánceres de mama y de páncreas (Tabla 1). Finalmente, 3 de los 119 pacientes presentaron un déficit parcial del enzima, observándose una prevalencia del 2,5%. No se encontraron deficiencias totales.

Tabla 1. Diagnósticos de las solicitudes para el genotipado del gen *DPYD.*

Tipo de cáncer	Número de solicitudes (% sobre el total)
Colorrectal	70 (61%)
Mama	14 (12%)
Páncreas	12 (10%)
Gástrico	8 (7%)
Esofágico	5 (4%)
Colangiocarcinoma	3 (3%)
Hepático	1 (1%)
Neuroendocrino	1 (1%)
Epidermoide	1 (1%)

Conclusiones: El genotipado del gen *DPYD* (entre otros genes) constituyó la primera recomendación oficial de la AEMPS hacia una medicina personalizada basada en la farmacogenética. Seis meses después de su publicación se llevó a cabo el primer análisis en nuestra área de salud. A partir de entonces, el número de solicitudes está aumentando paulatinamente, estableciéndose como una de las pruebas genéticas más solicitadas. En nuestro estudio, se encontró una prevalencia del déficit parcial del enzima del 2,5%, siendo ligeramente menor al límite inferior de la media estimada para la población caucásica, aunque un mayor tamaño muestral sería necesario para confirmar este valor.

Bibliografía:

- Henricks, L. M., DPYD genotype-guided doce individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety análisis. *The Lancet Oncology*, 19(11), 1459-1467.
- Riera, P., Frequency and clinical relevance of DPYD genetic variants in gastrointestinal cancer patients. *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 45(7), 5-10.

117
EVALUACIÓN DEL KIT *AVENIO CTDNA TARGETED* EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

F.J. Illana, P. Riera, R. Roig, N. Cliville, A. Mozos, J. Mora, F. Blanco, A. Lasa.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Introducción: El análisis de ADN tumoral circulante (ADNtc) es una técnica no invasiva que permite realizar una caracterización molecular del tumor y realizar seguimiento de la enfermedad tumoral, con el objetivo de tomar decisiones de tratamiento y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Planteamos el abordaje de estudios de detección en plasma de ADNtc por secuenciación masiva (NGS) a través del kit comercial AVENIO ctDNA targeted, que incluye un panel de 17 genes (81kb) optimizados para càncer de colon y pulmón.

La sensibilidad y valor predictivo positivo informadas por el fabricante son superiores al 99% para detección de frecuencias alélicas mutadas superiores al 0.5% para mutaciones puntuales.

Objetivo: Verificar la correcta implantación del método en nuestro hospital y evaluar concordancia entre datos moleculares obtenidos de tejido tumoral y sangre periférica de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CRCm).

Material y Métodos: Se analizaron 15 muestras de plasma de pacientes con CRCm en primera línea de tratamiento con estudio previo de alteraciones genómicas en tejido tumoral con panel TruSight Tumor 15 (Illumina). El tiempo máximo entre la obtención del tejido y plasma fue de 14 meses. Los genes analizados y compartidos por ambos paneles son los siguientes: NRAS, BRAF, PDGFRA, EGFR, KIT, ERBB2, KRAS, RET, MET, TP53.

Para la extracción de ADN libre en plasma se utilizó un volumen total entre 3-5 ml obtenido de contenedores CE-IVD Cell-Free DNA Collection tube (Roche). La secuenciación de las librerías se realizó en equipo NextSeq 500 (Illumina) con cartuchos High Output de 300CYS. El análisis de los datos se realizó en el programa Avenio Oncology Analysis (Roche).

Resultados: Todos los puntos de control evaluados se encuentran dentro de especificaciones del fabricante para su rendimiento óptimo.

El rango de ADN libre circulante total aislado fue entre 46-306ng. En relación al desempeño de la secuenciación, se obtuvo una densidad y porcentaje de clústers de 185M/mm^2 y 74.1% de secuencias “passing filter”, 14-22 millones de lecturas por muestra y una mediana de profundidad de lectura única por base entre 4300-8100X.

Por otro lado, el análisis de ctDNA en plasma muestra una sensibilidad del 67% (16/24) respecto a las variantes detectades en tejido y se detectaron 3 mutaciones nuevas no informadas en el tejido tumoral (tabla 1).

Tejido (TruSight Tumor 15)	Plasma (AVENIO ctDNA targeted)
KRAS(G12C)	KRAS(G12C)
KRAS(G12S)-TP53(R175H)	KRAS(G12S)-TP53(R175H)
KRAS(G12D)-TP53(H179Y)	ND
TP53(G266E)-KRAS(G13D)	TP53(G266E)-KRAS(G13D)
BRAF (V600E)-TP53(R249fs*15)	BRAF(V600E)

Tejido (TruSight Tumor 15)	Plasma (AVENIO ctDNA targeted)
KRAS (G12C)	KRAS(Q22K)
KRAS(G12D)-TP53(R213*)	ND
TP53(R213L)-NRAS(Q61K)	ND
BRAF(V600E)-TP53(D281V y G245D)	BRAF (V600E)/TP53(D281V y G245D)
NRAS(G12D)-P53(R248Q)	NRAS (G12D)-TP53(R248Q)
KRAS(G12V)-P53(C176F)	KRAS (G12V)-MET(G460E)-TP53(C176F)
ND	BRAF(D594G)
TP53(R248W)	TP53(R248W)
ND	ND
KRAS(G12V)-TP53(Q317*)	KRAS(G12V)-TP53(Q317*)

Conclusiones: De manera general, consideramos que se han implantado satisfactoriamente todos los procedimientos preanalíticos y analíticos requeridos para el anàlisis de muestras de plasma con el kit Avenio ctDNA Targeted. Los resultados obtenidos para los anàlisis de tejido y plasma muestran una concondancia elevada.

La incorporación del panel de anàlisis de ADN libre tumoral circulante permitirá realizar el estudio genético a pacientes oncológicos en los cuales no tenemos acceso a la pieza/biòpsia tumoral, con el objetivo de seleccionar y/o monitoritzar el tratamiento administrado.

118
EXOMA DIRIGIDO Y OTROS ESTUDIOS GENÉTICOS DE HIPOACUSIA: INTERNALIZACIÓN DE TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y EVALUACIÓN DE SU RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO

P. Sienes Bailo, N. Goñi Ros, A. Rodríguez Valle, M. Guallar Larpa, R. González Tarancón, S. Izquierdo Álvarez, L. Carmen Sampériz, M.D. Miramar Gallart.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: La hipoacusia es el defecto sensorial más prevalente, afectando aproximadamente a un 30% de la población y siendo secundaria a una causa genética en un alto número de casos. En concreto en España, se estima que el 80% de las hipoacusias en niños recién nacidos son de origen genético, siendo fundamental su tratamiento precoz por permitir evitar, en ocasiones, efectos negativos permanentes en el desarrollo comunicativo, cognitivo y social.

Objetivos: El objetivo de este trabajo es analizar el rendimiento diagnóstico de los estudios genéticos (EG) de hipoacusia realizados en nuestro centro desde septiembre de 2019 hasta febrero de 2022, así como el ahorro económico logrado tras la internalización de las técnicas de MLPA y exomas dirigidos (ED) a esta patología.

Material y método: Estudio descriptivo retrospectivo que analiza los ED, Exomas Clínicos (EC), Exomas Trío (ET), Paneles dirigidos (PD), MLPA y estudios Sanger de mutaciones puntuales de hipoacusia realizados entre septiembre de 2019 y febrero de 2022. Los datos se obtuvieron del Sistema de Información del Laboratorio Modulab Gold v.2.0. Se consideran variables de estudio: fecha de realización, edad, sexo, tipo de paciente, centro y servicio de procedencia y resultado del EG, medido tanto en términos cuantitativos (número de variantes identificadas) como cualitativos (tipo de variantes, clasificadas según criterios de la American College of Medical Genetics and Genomics en: patogénicas (VP), probablemente patogénicas (VPP) y de significado incierto (VSI)).

Resultados: Se analizan 214 EG procedentes de 201 solicitudes. El rango de edad comprende de 4 meses a 87 años, con mediana de 34 años. Predomina el estudio en mujeres (52,8% vs 47,2%). El 91,6% de los pacientes proceden de Consultas Externas, y más de la mitad de estudios (54,2%) se solicitan desde Otorrinolaringología. De los EG, 78 (36,4%) fueron ED, 2 (0,9%) EC, 15 (7,0%) ET, 3 (1,4%) PD, 32 (15,0%) MLPA y 84 (39,3%) estudios Sanger. Se obtuvieron hallazgos en 153/214 EG, suponiendo un rendimiento global del 71,5%. En particular, el rendimiento del ED fue de 82,0% (64/78). En los 98 exomas y paneles realizados, el número de alteraciones identificadas por estudio fue variable, hallándose en orden decreciente de frecuencia VSI (53,4%), VP (30,7%) y VPP (15,9%). Se hallaron variantes en 49 genes diferentes siendo las presentes en *GJB2* las más comunes, seguidas de *GJB6* y *TECTA*. El ahorro obtenido desde la internalización de los MLPA (50 vs 300 euros) y ED a hipoacusia (640 vs 950 euros) fue de 13.380 €, habiendo realizado un total de 23 ED y 25 MLPA en nuestro laboratorio en este periodo.

Conclusión: Los EG son la prueba con mayor rendimiento diagnóstico para el estudio de la etiología de las hipoacusias neurosensoriales o mixtas, convirtiéndose en una herramienta diagnóstica rentable en términos de coste-beneficio para el paciente y el sistema nacional de salud. La internalización de los estudios de MLPA y ED ha supuesto un ahorro de 13.380 €.

Bibliografía:

- Núñez-Batalla F. Aetiological diagnosis of child deafness: CODEPEH recommendations. Acta Otorrinolaringol Esp. 68-1 (2017): 43-55.
- Santos Gorjón, P. Hipoacusias de origen genético. En: Libro virtual de formación en ORL. I. OIDO. Hospital Universitario de Salamanca.

119
EXPERIENCIA EN LA DETECCIÓN DE OTRAS ANEUPLOIDÍAS MEDIANTE TEST FETAL NO INVASIVO EN NUESTRA COMUNIDAD

I. Moreno Gázquez[1], C. Lahuerta Pueyo[1], M. Arruebo Muñío[1], M. Sobreviela Laserrada[1], M. Tajada Duaso[2], S. Menao Guillén[1].

[1]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: El test fetal no invasivo (TFNI) es una técnica de cribado prenatal de aneuploidías de los cromosomas 13, 18 y 21, mediante el análisis del DNA fetal libre circulante en sangre materna.

Las indicaciones de realización del TFNI en nuestra comunidad autónoma están recogidas en el protocolo regional. Incluye a las gestantes con un resultado de riesgo de aneuploidías entre 1/11 y 1/1000 en el cribado combinado del trimestre, en el cribado del segundo trimestre, o gestantes

con alteraciones ecográficas.

Se trata de una técnica muy fiable para la detección las trisomías 13, 18 y 21. Por otro lado, el TFNI permite también la detección de otras alteraciones: aneuploidías del resto de autosomas y en cromosomas sexuales, y variaciones en el número de copias (CNVs) mayores de 7 Mb (1).

Objetivos: El objetivo es evaluar las alteraciones cromosómicas diferentes a las trisomías 13, 18 y 21, que se han encontrado desde que la técnica fue implantada en noviembre de 2020.

Material y Método: Estudio retrospectivo en el que se analizaron los resultados de TFNI realizados entre noviembre de 2020 y el 15 de mayo de 2022, mediante la tecnología de VeriSeq NIPT v2 (Illumina).

A las gestantes que se realizaron el TFNI se les ofreció participar en el proyecto de investigación "Estudio de otras anomalías cromosómicas atípicas a través del análisis del DNA libre circulante en sangre materna", aprobado por el comité de ética de nuestra comunidad. En aquellas en las que se encontró alteración, se revisó la historia para comprobar el resultado de las técnicas invasivas y ver su evolución.

Resultados: De los 1576 TFNI realizados, consintieron su participación en el estudio 959 gestantes. Se encontraron 26 casos con alteraciones (2,71% del total): 4 anomalías en cromosomas sexuales, 14 trisomías en otros cromosomas (una de ellas en dos cromosomas), 7 CNVs mayores de 7Mb y una mixta (trisomía y CNV).

De ellas, 19 gestantes se realizaron técnica invasiva, 6 no se realizaron y 1 está pendiente de informar. Se confirmaron 3 casos: una duplicación del brazo corto del cromosoma 9, un síndrome de Klinefelter (XXY) y un síndrome XYY.

Se detectaron 15 falsos positivos, entre los que hay un caso de gemelo evanescente, una gestante portadora de la alteración en mosaico, una gestante con enfermedad hematológica previa (linfoma no Hodgkin) y dos mujeres con miomas uterinos. Por otro lado, en uno de estos casos el feto presentaba crecimiento intrauterino restringido precoz y se interrumpió el embarazo, y se confirmó la presencia de mosaicismo placentario en restos abortivos (trisomía 16).

En las gestantes que no se realizaron la técnica invasiva, 2 gestaciones resultaron en abortos espontáneos y una en muerte intraparto.

Conclusión: El TFNI permite detectar otras anomalías cromosómicas ya que estas se han encontrado en casi un 3% de las pacientes estudiadas, y en un porcentaje no desdeñable de ellas estas alteraciones se han asociado con mala evolución de la gestación. Sería necesario tener más datos para obtener resultados más robustos.

Bibliografía:

(1) van der Meij KRM, et al. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. Am J Hum Genet. 2019;105(6):1091–101.

120
FRECUENCIA GENOTIPICA DEL GEN *HFE* EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA TIPO 1

D. Nava Cedeño, A. Ramírez De Cartagena Alonso, V. Escribano Hernandéz, P. Sanz Martin, B. Colino Galián, C. Nuñez De Arenas Líberos.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La hemocromatosis hereditaria (HH) tipo 1 (OMIM: 235200-ORPHA139498), es una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva, debida a variantes patogénicas en el gen *HFE*, el cual se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6p22.2, de penetrancia incompleta y expresividad clínica variable. La principal variante patogénica causal se debe a la sustitución del aminoácido cisteína por una tirosina en la posición 282 de la proteína, en homocigosis C282Y/C282Y. Se trata de una mutación de pérdida de función que impide que la proteína HFE llegue a la membrana y ejerza su función reguladora de la absorción de hierro. Existen otros genotipos causales de enfermedad, menos frecuentes, como el C282Y/H63D, en heterocigosis compuesta y otros en los que existe controversia sobre su relevancia clínica, como el H63D/H63D en homocigosis.

Objetivo: Determinar la frecuencia de los genotipos asociados al gen *HFE* implicado en el diagnóstico de la HH tipo 1.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron peticiones realizadas de HH tipo 1 a nuestro laboratorio, durante el período de 01/01/2012 a 01/01/2022. La extracción de DNA se obtuvo mediante el equipo MagNA Pure Compact (Roche®) seguido de la amplificación del DNA y detección mediante una PCR a tiempo real con el kit LightMix® en el autoanalizador Light Cycler 2.0 (Roche®).

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 697 muestras. Se obtuvo la distribución genotípica que se muestra en la tabla 1:

Genotipo	Frecuencia
C282Y/C282Y	34 (4,9%%)
C282Y/H63D	84 (12,1%)
H63D/H63D	**85 (12,2%)**
N	697

Tabla 1: Frecuencia genotípica en los pacientes con HH tipo 1.

Conclusiones: En nuestros resultados el genotipo más frecuente es el de H63D en homocigosis, seguido del genotipo en heterocigosis compuesta C282Y/H63D. Estos hallazgos se asemejan a otros estudios realizados en España, sin embargo, esta distribución no coincide con la observada en la literatura científica de países pertenecientes al norte de Europa, en donde el genotipo más prevalente es C282Y en homocigosis. Nuestros resultados sugieren que se deben realizar estudios prospectivos con tamaños muestrales más amplios en población española con el fin de determinar la relevancia clínica del genotipo H63D en donde existe tanta controversia.

Bibliografía:
- OMIM: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
- Hemocromatosis hereditaria http://omim.org/entry/235200
- Gen HFE http://omim.org/entry/613609
- Kowdley, Kris V. MD, FACG 1 ; Brown, Kyle E. MD, MSc 2,3,4 ; Ahn, Joseph MD, MS, MBA, FACG (Metodólogo GRADE) 5 ; Sundaram, Vinay MD, MSc 6. Guía clínica de la ACG: hemocromatosis hereditaria. The American Journal of Gastroenterology: agosto de 2019 - Volumen 114 - Número 8 - p 1202-1218 doi: 10.14309 / ajg.0000000000000315

121
GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE WILSON: UNA LUCHA CONTRA EL INFORTUNIO

F.M. Cabrera Hurtado, J.B. Fructuoso Martínez, J.J. Guirao Oliver, E. Buces González.

Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real.

Introducción: La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno del metabolismo del cobre caracterizado por la acumulación tóxica del mismo en el hígado y posteriormente en el cerebro. El diagnóstico bioquímico se basa en la detección de concentraciones bajas de ceruloplasmina en suero, el incremento de excreción de cobre en orina y/o unos niveles altos de cobre en el tejido hepático. La gran variabilidad de fenotipos hace que a veces el diagnóstico puede ser difícil y se haga necesario un diagnóstico genético. El gen *ATP7B* (13q14.3) es el único gen descrito causante de la EW y codifica para una ATPasa transportadora de cobre. La EW tiene un patrón de herencia autosómica recesiva (AR), por lo que son necesarias dos variantes patogénicas en configuración *trans* (una en cada alelo) para obtener una confirmación diagnóstica.

Exposición del caso: Recién nacido prematuro sin episodios de interés en sus primeros años de vida al que accidentalmente se le detecta hipertransaminasemia en varias analíticas sucesivas. Posteriormente, y tras pruebas de imagen no concluyentes, se realizan pruebas bioquímicas complementarias:

GOT (UI/L)	GPT (UI/L)	α1-antitripsina (mg/dL)	Ceruloplasmina (mg/dL)	Cu total (µg/dL)	Cu libre (µg/dL)	Cu (orina) (µg/ 24 h)
171	**462**	143	**6,25**	**20**	1,7	**95**
VR: 5-33	5-45	88-174	22-58	70-140	0-10	hasta 60

Se obtiene una puntuación de 3 en la escala de Leipzig y se decide realizar el estudio genético para confirmar el diagnóstico de EW.

Resultado: *Se identifica la presencia en heterocigosis de dos variantes patogénicas en el gen ATP7B; c.1934T>G (p.Met645Arg) yc.3556G>A (p.Gly1186Ser).* Dado el tipo de herencia AR de la enfermedad, es necesario el estudio de las variantes en ambos progenitores.

Resultado del padre: *Se ha identificado la presencia en heterocigosis de la variante patogénica c.1934T>G en el gen ATP7B*; Resultado de la madre: No es posible realizar el estudio genético por tratarse de una ovodonación.

El paciente actualmente sigue un tratamiento con sales de Zn y anteriormente con D-penicilamina, que fué retirada por el desarrollo de un síndrome nefrótico atípico.

Discusión: El estudio genético representa una potente e imprescindible herramienta para el diagnóstico de confirmación de gran cantidad de patologías, sin embargo, muchos inconvenientes pueden hacer que no obtengamos un diagnóstico definitivo. En este caso, la imposibilidad de realizar el estudio genético de "la madre" origina dificultades pero, siendo el padre portador de una de las dos variantes, y aunque la otra podría haber aparecido *de novo* en nuestro paciente y estar en el mismo alelo (*cis*), la probabilidad de que ésto ocurra en enfermedades recesivas es muy baja y se puede asegurar que las dos variantes patogénicas encontradas están en conformación *trans*.

Bibliografía:
- Torrades S. “El consejo genético”. Elsevier Vol. 21 Núm. 6 (2002) páginas 96-99
- Badenas C. “Avances en el diagnóstico molecular de la enfermedad de Wilson”. Elsevier Vol. 34 Núm. 6 (2011) páginas 428-433
- Gómez J. “Luces y sombras en el diagnóstico genético de la miocardiopatía hipertrófica”.Revista española de cardiología Vol. 69 Núm. 1 (2016) páginas 61-68

122
GENOTIPADO *CYP21A2* COMO HERRAMIENTA DE CONFIRMACIÓN Y CLASIFICACIÓN. DISTINTAS PRESENTACIONES CLÍNICAS EN UNA FAMILIA CON SOSPECHA DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

J. Guillén Reyes[1], A. Bravo Gómez[2], L. Martínez Figueras[2], M. Arriba Domènech[2], R. Quiroga González[3], B. Ezquieta Zubicaray[2].

[1]Hospital Clínico San Carlos, Madrid; [2]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; [3]Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por alteraciones en el gen *CYP21A2* (deficiencia de esteroide-21-hidroxilasa, OMIM#201910) comprende el 95% de casos de HSC, caracterizados por la incapacidad de síntesis de cortisol/aldosterona y el desvío de precursores hacia la biosíntesis de andrógenos. Clínicamente se clasifica en formas clásicas severas de aparición neonatal (formas virilizante simple y pierde sal) y formas no clásicas leves de aparición tardía. El cribado neonatal, mediante la determinación de 17-OHP, detecta las formas clásicas. Los casos positivos *borderline* y los que no presentan clínica pueden beneficiarse del genotipado *CYP21A2*. Presentamos una familia que ilustra la importancia de la caracterización molecular para clasificar correctamente la deficiencia.

Exposición de los casos: ÍNDICE (CASO 1). Neonato de 19 días con cribado positivo para HSC (17-OHP de 13.5 nmol/L a las 48 horas y 140.6 nmol/L a los 12 días [VR<11.7 nmol/L] en la prueba del talón). En control analítico destacó una 17-OHP sérica de 65.25 ng/mL (VR:0.42-2.91 ng/mL), clínicamente asintomático. El genotipado *CYP21A2* mediante secuenciación directa detectó **las variantes c.955C>T (p.Gln19*) y c.92C>T (p.Pro31Leu) en heterocigosis compuesta**. Ambas variantes requieren

estudios complementarios para clasificarlas correctamente. Para la variante p.Gln19*(severa) se descartó el patrón molecular de duplicación génica (leve), considerándose el alelo grave (relacionado con 0% actividad enzimática *in vitro*). Para la variante p.Pro31Leu (leve) se descartó la conversión en 5'(severa), considerándose el alelo leve (20-50% actividad enzimática). La segregación de las alteraciones se estableció en el estudio de progenitores: **padre portador de la variante c.92C>T (p.Pro31Leu)** y **madre portadora de la variante c.955C>T (p.Gln19*). La heterocigosis compuesta de alteraciones leve y severa se asocia con la forma no clásica de HSC.**

HERMANO (CASO 2). Concomitantemente, el hermano de 4 años presentó pubarquia precoz y aceleración de la edad ósea, con 17-OHP sérica de 59 ng/mL (VR:0.14-1.41 ng/mL). El genotipado *CYP21A2* reveló ambas **alteraciones c.955C>T (p.Gln19*) y c.92C>T (p.Pro31Leu) en heterocigosis compuesta**, orientando también el diagnóstico de **forma no clásica de HSC.** Revisando su cribado neonatal (17-OHP de 15 nmol/mL), se repitió en 3 ocasiones sin ascenso en sucesivos controles, considerándose normal.

HERMANA (CASO 3). Niña sana de 2 años con cribado neonatal normal y 17-OHP sérica actual ligeramente elevada de 3.2 ng/mL (VR:0.14-1.41 ng/mL). El análisis molecular, dirigido a las regiones de *CYP21A2* que incluyen las alteraciones detectadas en el caso índice, reveló que la hermana era **portadora de la variante c.955C>T (p.Gln19*).**

Discusión: El genotipado *CYP21A2* es una herramienta que permite confirmar/clasificar/descartar la deficiencia, pero el locus es complejo y su análisis e interpretación deben realizarse en laboratorios experimentados. Tanto en el paciente positivo en el cribado neonatal sin clínica como en su hermano con pubarquia precoz, el análisis molecular mediante la identificación de una variante severa y otra leve debidamente segregadas confirma la deficiencia y los clasifica como formas no clásicas. Asimismo, el estudio familiar ha permitido identificar portadores. En ambos hermanos y en los portadores de alteración severa debe plantearse un adecuado asesoramiento genético dada la alta frecuencia de portadores de alelos severos en la población general.

Bibliografía:

- Dulín Iñiguez, E. 'Cribado neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita'. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, Vol. 65, no. 1, 2018, pp.1-4.
- Carmina, E. 'Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women'. *Human Reproduction Update*, Vol. 23, no. 5, 2017, pp.580-599.
- Ezquieta, B. 'Non-classical 21-hydroxylase deficiency in children: association of adrenocorticotropic hormone-stimulated 17-hydroxyprogesterone with the risk of compound heterozygosity with severe mutations'. *Acta Paediatrica*, Vol. 91, no. 8, 2002, pp.892-898.

123
HALLAZGO DE CROMOSOMA MARCADOR RESPONSABLE DE UNA DUPLICACIÓN PREVIAMENTE NO DESCRITA EN UN PACIENTE CON TRASTORNO DEL NEURODESARROLLO

F.J. Carretero Coca[1], M.L. Bellido Díaz[2], M.D.M. Maldonado Montoro[3], P. Izquierdo Sayed[1], R. Cerdá Sevilla[1], M. Santamaría Lopez[1].

[1]Hospital Torrecárdenas, Almería; [2]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; [3]Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

Introduccion: Los trastornos del neurodesarrollo se definen como un grupo de condiciones heterogéneas caracterizadas por retraso o alteración en la adquisición de habilidades motoras, sociales, lingüísticas o cognitivas. Entre ellos podemos diferenciar la discapacidad intelectual, los trastornos del espectro autista (TEA), trastornos de atención con hiperactividad, trastornos específicos del lenguaje, etc. La frontera entre ellos no siempre es clara y en algunos casos pueden coexistir en una misma persona, lo que dificulta su diagnóstico. El desarrollo de nuevas tecnologías en el ámbito de la biología molecular, en conjunto con el cada vez mayor conocimiento del genoma humano y el significado de las variantes genéticas supone un apoyo fundamental para especialistas en Neurología y Neuropediatría en el diagnóstico de este tipo de trastornos.

Exposición del caso: Pareja acude a consulta de Neurología con su hijo de 3 años derivados desde el Centro de Atención Temprana con diagnóstico presuntivo de TEA. Previamente habían acudido a la consulta de neuropediatría donde se observó inmadurez del desarrollo, específicamente en el área del lenguaje, aunque sin observar rasgos TEA. Como parte del protocolo ante sospecha de TEA se deriva una muestra del paciente a laboratorio para estudio genético.

Se realizó un estudio Array-CGH, detectando una duplicación de 19,79 megabases en la región cromosómica 18p11,21-q12.2. Teniendo en cuenta que la región duplicada incluye el centrómero, es probable que esta duplicación fuera debida a la presencia de un marcador cromosómico derivado del cromosoma 18, por lo que se realizó el cariotipo al paciente. El resultado fue 47, XY+mar[12]; 46,XY[13].

Adicionalmente se realizó el mismo estudio a los progenitores, resultando estos ser normales, lo que confirmó la aparición *de novo* de la alteración en el paciente y sugiriendo su probable implicación en la patología.

Discusión: El paciente presenta un patrón genético de sexo masculino, compatible con la fórmula cromosómica arr (GRCh37) 18p11.21-q12.2(11,789,314-36,002,195)x3 (según nomenclatura ICSN 2009). Esta alteración no ha sido previamente descrita como causante de alguna patología concreta, aunque duplicaciones dentro de esta región sí que han sido identificadas en pacientes con retraso del desarrollo, hipotonía, discapacidad intelectual, dismorfias, retraso del lenguaje o problemas de audición. Teniendo en cuenta su tamaño y el número de genes incluidos (125 genes, de los cuales 80 son OMIM), la duplicación fue considerada como causante de la patología del paciente. El cariotipo reflejó que el material genético adicional se encontraba en un cromosoma marcador.

Finalmente se informó a los progenitores del paciente del diagnóstico de CI límite con dificultades generales

en el aprendizaje y de manera específica en el lenguaje (Diagnóstico comórbido de trastorno específico del lenguaje), con probable causa en la duplicación de 19,79 megabases hallada.

Es interesante destacar la importancia que siguen teniendo técnicas de laboratorio clásicas como el cariotipo frente a otras de biología molecular más modernas, que en este caso fue capaz de confirmar la presencia de un cromosoma marcador, con consideraciones importantes en la entrega de resultados y el consejo genético pertinente.

Bibliografía:

- Ismail FY.What are neurodevelopmental disorders? Curr Opin Neurol. 2019 Aug;32(4):611-616.
- Cheung SW. Novel applications of array comparative genomic hybridization in molecular diagnostics. Expert Rev Mol Diagn. 2018 Jun;18(6):531-542.

124
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA E HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO O FAMILIAR TIPO I EN PACIENTE NEONATO

A. Bravo Gómez[1], J. Guillén Reyes[1], E. Llorente Martín[1], M. Arriba Doménech[1], G. Perez De Nanclares Leal[2], A. Sarasua Miranda[2], B. Ezquieta Zubicaray[1], J. Cruz Len Aguilera[2].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; [2]Hospital Universitario Araba, Vitoria.

Introducción: La Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se debe a la deficiencia de alguno de los enzimas responsables de la síntesis de cortisol y aldosterona (95% por déficit de 21-hidroxilasa, OMIM#201910, gen *CYP21A2)*. En sus formas graves manifiesta insuficiencia suprarrenal con pérdida salina. El Hiperaldosteronismo primario o familiar tipo I (HPA) (OMIM#103900) es una entidad dominante muy infrecuente consecuencia del gen quimera, híbrido de duplicación *CYP11B1/CYP11B2* [(11-hidroxilasa/aldosterona sintetasa (AS)], cuya región promotora responde a ACTH pero tiene actividad AS, desregulando la producción de mineralocorticoide y originando hipertensión arterial (HTA). Suele diagnosticarse en la etapa adulta pero puede manifestarse en la infancia.

Exposición del caso: Paciente varón, procedente de familia no consanguínea, que ingresa a los 11 días de vida por una crisis pierde sal. Datos bioquímicos: Na^+ 115mmol/L (135-145); K^+ 7.6mmol/L (3.5-5.2); HCO3- 16mmol/L y pH 7.3 con tensión arterial (TA) de 78/42mmHg. Debido a la elevación de la TA, se solicita perfil suprarrenal por sospecha de HAP. Resultados bioquímicos: 11 desoxicortisol 15.1ng/mL (0.0-7.2); 17 hidroxiprogresterona: 142 ng/mL (0.1-8.0); cortisol: 2.5µg/dL (4.0-20.0); renina, masa: 252.300mU/L; aldosterona: 2940 pmol/L; srm-Aldosterona/Pla-renina: <91pmol/mU.

En base a su clínica, y dados sus antecedentes familiares donde destacan un primo y tía paternos hipertensos con diagnóstico confirmado de HAP y otro primo paterno, con una forma clásica de HSC por déficit de 21-hidroxilasa, se solicitan estudios moleculares de las variantes familiares en *CYP21A2* y reordenamiento *CYP11B1/B2*.

El estudio genético molecular mediante PCR gen-específica e hibridación específica de alelo (ASO), MLPA y Snapshot confirma el diagnóstico HSC, observándose la presencia de dos variantes severas del gen *CYP21A2* (p.Gln318Stop + Deleción que implica, al menos, los exones 1 a 7) en heterozigosis compuesta, genotipo que se asocia con la forma pierde sal de HSC. Mediante PCR y análisis electroforético, se documenta el fragmento característico del gen quimérico *CYP11B1/B2*, asociado a HAP.

Discusión: El HAP es una entidad muy infrecuente que se asocia con la aparición de hipertensión grave. Más infrecuente aún es la concomitancia con otras enfermedades congénitas recesivas graves, como la HSC; y excepcional, el que los genes implicados afecten a idéntica vía metabólica. La presencia del gen quimérico *CYP11B1/CYP11B2* cursaría con un aumento de la natremia, debido al efecto de la aldosterona pero, en nuestro caso, al presentar la forma pierde sal de HSC, esto no ocurre. Esto conlleva que el paciente presente un difícil control de la TA, por lo que es necesario llevar a cabo un correcto manejo del tratamiento en función de las necesidades de ambas enfermedades. Desafortunadamente, todavía no se encuentran implementados en clínica asistencial las determinaciones de los esteroides e intermediarios implicados, mediante espectrometría de masas cuya sensibilidad y especificidad evitaría las interferencias analíticas que sufren los inmunoanálisis directos, especialmente en la etapa neonatal, habitualmente utilizados.

Estas situaciones ponen de manifiesto la necesidad de llevar a cabo un diagnóstico molecular para identificar y clasificar la enfermedad, de manera que se pueda realizar una adecuación del tratamiento del paciente y más aún en entidades que pueden resultar fatales sin un tratamiento adecuado.

Bibliografía:

- Ezquieta B, Luzuriaga C. Neonatal salt-wasting and 11 beta-hydroxylase deficiency in a child carrying a homozygous deletion hybrid CYP11B2 (aldosterone synthase)-CYP11B1 (11 beta-hydroxylase). Clin Genet. 2004 Sep;66(3):229-35.
- Choi JH, Kim GH, Yoo HW. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016;21(1):1-6.
- Zhang GX, Wang BJ, Ouyang JZ, Deng XY, Ma X, Li HZ, Wu Z, Liu SL, Xu H, Zhang X. Polymorphisms in CYP11B2 and CYP11B1 genes associated with primary hyperaldosteronism. Hypertens Res. 2010 May;33(5):478-84.

125
HIPERTERMIA MALIGNA DEBIDO A UNA NUEVA VARIANTE PROBABLEMENTE PATOGÉNICA EN EL GEN *RYR1*

L. Thomlimson, S. Fernández, M. Garrido, A. Díez, N. Ortega, A. Lozano, S. Martín, I. Bernardo.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción: La hipertermia maligna es una enfermedad hereditaria farmacogenética del músculo esquelético, desencadenada por la administración de anestésicos volátiles o bloqueantes neuromusculares despolarizantes. De forma más infrecuente, puede ser desencadenado por ejercicio físico acentuado o la exposición al calor.

La hipertermia maligna es causada por variantes en los genes CACNA15 y RYR1, que codifican proteínas involucradas en el movimiento de los iones de calcio dentro de las células musculares. La hipertermia maligna se hereda con un patrón autosómico dominante.

Exposición del caso: Se expone el caso de una niña de 6 años con sospecha clínica de hipertermia maligna (rabdomiolisis severa tras la administración de anestésico inhalado (sevoflurano)). El padre está en seguimiento por elevación de CK idiopática.

El estudio se ha realizado mediante NGS (secuenciación masiva). Se han analizado los exones y zonas intrónicas flanqueantes de los genes: CACNA15 y RYR1.

Se han diseñado sondas específicas para capturar las regiones de interés (Agilent). La secuenciación se ha realizado en un analizador MiSeq 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 patogenicidad mediante consulta de bases de datos y herramientas *in silico*.

Se ha realizado un estudio adicional para detectar deleciones o duplicaciones de gran tamaño: previa normalización intra-muestra con un panel de numerosos genes adicionales, se ha comparado la cobertura obtenida en las regiones de interés en el paciente con las obtenidas en 15 controles sanos.

Se detectó la variante c.14809A>G en el gen RYR1 (NM_000540) en heterocigosis. Se trata de una variante localizada en el exón 102, que altera la proteína codificada (NP_000531) al sustituir el aminoácido isoleucina por valina (p.I4937V). Las variantes patogénicas en el gen RYR1 se heredan siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante.

La variante detectada no se encuentra descrita en las bases de datos de frecuencia poblacional, por lo que podemos considerar que su frecuencia poblacional es extremadamente baja. Tampoco se encuentra descrita previamente en bases de datos de patogenicidad consultadas (ClinVar y HGMD).

La variante es considerada patológica por los predictores *in silico* utilizados. Se localiza en una región en la que la mayoría de las variantes reportadas se consideran patológicas.

Discusión: El caso clínico expuesto describe a una niña de 6 años que presenta un cuadro clínico compatible con hipertermia maligna. Se ha detectado en la paciente medicante NGS una nueva variante probablemente patológica (c.14809A>G) en heterocigosis en el gen RYR1. Variantes patológicas en el gen RYR1 se relacionan con el fenotipo de hipertermia maligna (OMIM 145600) siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante.

Se recibió también muestra del padre y de la hermana de la paciente, de 11 años de edad y se analizaron mediante Secuenciación Sanger, detectándose en ambos la variante c.14809A>G en heterocigosis.

El hecho de que la variante c.14809A>G se detecte en heterocigosis tanto en la paciente (sufrió un evento de hipertermia maligna tras la administración de anestésico) como en su padre (presenta elevación idiopática de CK) apoya su carácter patológico.

Bibliografía:

- Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, et al. Malignant Hyperthermia Susceptibility. 2003 Dec 19 [Updated 2020 Jan 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.

126
HIPOFOSFATASIA DEL ADULTO. ESTUDIO GENETICO EN TRES CASOS DE UNA MISMA FAMILA CON LA MISMA VARIANTE Y DISTINTO FENOTIPO

M.J. Aguilar Castillo, S. Taleb, I.M. Castro Vega, M. Gonzálo Marín, R. Yahyaoui Macias, J. Ruiz Escalera.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: La hipofosfatasia del adulto es un trastorno del metabolismo óseo muy raro causado por una deficiencia en la actividad de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP), debido a mutaciones en el gen ALPL. La sintomatología es muy variable y va desde una mineralización gravemente alterada al nacer, que pone en peligro la vida, hasta dolor musculoesquelético en la edad adulta.

La enzima TNSALP hidroliza el pirofosfato inorgánico extracelular (PPi) y el piridoxal-5′-fosfato (PLP). La actividad de la fosfatasa alcalina sérica (ALPL) se reduce notablemente, mientras que el fosfato de 5'piridoxal (PLP) está elevado.

El diagnóstico definitivo se basa en la pruebas de genética molecular del gen ALPL para detectar mutaciones asociadas con hipofosfatasia.

Exposicion del caso: Presentamos una paciente de 46 años que presenta debilidad muscular extrema y progresiva de 15 años de evolución. Durante este periodo se realizaron estudios bioquímicos en los que se mostraron repetidamente niveles bajos de ALPL(Fosfatasa Alcalina), sin hallazgos significativos en la biopsia muscular. Después de varios estudios para descartar otras causas de la miopatía se decidió realizar un estudio genético. La paciente tiene dos hijos de 13 y 15 años, ambos asintomáticos pero se procedió a la realización en ambos casos de estudio analítico y genético.

Los valores de ALPL fueron repetidamente bajos durante varios años (<10 U/L; RV: 45-117) para la madre, y se encontró una elevación de PLP (165mmol/L; RV: 55±28). El estudio genético concluyó con la detección de la siguiente variante heterocigota del gen de ALPL(NM_000478.6):c.1135C>A(p.His379Asn), consideradas patogénicas para la Hipofosfatasia del Adulto, segun la base de datos Varsome .

Se procedió a la realización de estudio analítico y genético a ambos hijos de 13 y 15 años . Los valores de ALPL y PLP para los niños fueron de ALPL: 55 U/L (VR: 53-255) y PLP: 290 mmol/L (VR: 20-140) y ALPL: 42 U/L(VR: 115-471) y PLP: 365 mmo/L (VR: 20-124) respectivamente. Se realizó un estudio de genética molecular en los dos casos, con la detección de la misma variante de la madre.

En el caso de la madre se inició tratamiento con Asfotasa alfa y se detectó una mejoría significativa de los síntomas y se procedió a la monitorización del tratamiento con niveles de ALPLy PLP.

Discusión: La hipofosfatasia del adulto se puede heredar de forma autosómica recesiva o autosómica dominante y presenta una gran variabilidad de efecto según afecte la mutación genética a la actividad de TNSALP. Dicha variabilidad dificulta la realización de un consejo genético

debido a esta heterogeneidad clínica de la enfermedad. La determinación de los niveles de ALP y PLP será muy útil para predecir la repercusión clínica de las variantes encontradas y para monitorizar el tratamiento.

Bibliografía:

- Guañabens N. "Identification of hypophosphatasia in a clinical setting: Clinical manifestations and diagnostic recommendations in adult patients". Med Clin (Barc). 2018 Jan 23;150(2):75-79. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.040. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28755823.

127
HIPOURICEMIA RENAL HEREDITARIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

N. Jariod Canela, M. De Ramon Amat, A. Pardo Domínguez, J. Sánchez Álvarez, A. Oliván Lecha, M. Canal Aranda.

Laboratori de Referència de Catalunya, Prat de Llobregat.

Introducción: A menudo, los profesionales sanitarios no suelen dar la misma importancia clínica a la hipouricemia que a la hiperuricemia. La hipouricemia, al no tener síntomas reconocidos, es un dato analítico que con frecuencia pasa desapercibido o se atribuye a un error de laboratorio.

La hipouricemia renal hereditaria (HRH) es un trastorno genético raro caracterizado por un defecto en la reabsorción de ácido úrico en los túbulos renales proximales. Los pacientes presentan concentraciones séricas de ácido úrico inferiores a 2 mg/dL y un incremento en la excreción fraccional de ácido úrico (EFAU) mayor del 10%. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y se detectan accidentalmente, aunque pueden aparecer complicaciones como nefrolitiasis y daño renal agudo inducido por el ejercicio físico o, con menor frecuencia, tras una deshidratación por gastroenteritis aguda. Las mutaciones en los genes SLC22A12 y SLC2A9, que codifican los principales transportadores de ácido úrico, se han reportado como la causa de HRH tipo 1 y tipo 2, respectivamente.

Exposición del caso: Niño de 4 años de padres consanguíneos que ingresa desde urgencias pediátricas por gastroenteritis con hipopotasemia severa. Superado el cuadro intestinal, la persistencia de hipopotasemia y detección de hipomagnesemia con pérdida renal de potasio e hipocalciuria sugieren una tubulopatía por síndrome de Gitelman que se confirma por estudio genético al comprobar una mutación en homocigosis del gen SLC12A3.

En la analítica de control, se detecta también un urato de 1,1 mg/dL con EFAU del 54%. Como el síndrome de Gitelman no se asocia a hipouricemia, se sospecha una HRH.

Tras consentimiento informado se realiza un estudio genético que demuestra una mutación en homocigosis del gen SLC22A12 (p=T467M) que confirma la sospecha clínica de HRH. Se amplía el estudio a los familiares de primer grado, descubriendo una mutación en homocigosis en la madre y en tres hermanos y, en heterocigosis, en el padre. La madre de 44 años asintomática presenta una hipouricemia de 0,5 mg/dL. Parámetro analítico que nunca se le había solicitado previamente.

Discusión: La mayoría de pacientes con una HRH son asintomáticos; no se diagnostican o se descubren de forma casual en una analítica rutinaria. Sin embargo, estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones renales (nefrolitiasis e insuficiencia renal aguda inducida por ejercicio) y para prevenirlas deben evitar el ejercicio físico excesivo y beber muchos líquidos antes y después del ejercicio o tras diarreas gastrointestinales.

Para evitar un diagnóstico tardío, los médicos deben tener en cuenta la posibilidad de una HRH si la concentración de ácido úrico es inferior a 2 mg/dL y la EFAU es superior al 10%. En estos casos, se recomienda una prueba genética para confirmar el diagnóstico.

Bibliografía:

- Yim J, Kim M, Suh JS. Hereditary renal hypouricemia with SLC22A12 mutation: A case report. Pediatrics and Neonatology. 2022;63(2):202-203.
- Peris A, Marín J, Lucas E et al. Hipouricemia renal hereditaria tipo 1 y 2 en tres niños españoles. Revisión de casos pediátricos publicados. Nefrología 2019;39(4):355-361.

128
ICTIOSIS CONGÉNITA RECESIVA ASOCIADA AL GEN *ALOXE3:* ESTUDIO DE SEGREGACIÓN Y LIGAMIENTO FAMILIAR. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Rodriguez Garcia, J. Laguna, M. Gracia, L. Muñoz, M. Potrony, A. Sanchez, M. Jodar, M.I. Alvarez Mora.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: El término ictiosis hace referencia a un conjunto trastornos dermatológicos que tienen en común la presencia de piel seca y escamosa. Se trata de una enfermedad cutánea rara, que puede ser hereditaria o adquirida. Presentamos un caso de eritrodermia ictiosiforme congénita diagnosticado con la realización de un estudio genético exhaustivo con diferentes técnicas de biología molecular.

Exposición del caso: Paciente varón de 55 años que acude a consulta de genética de nuestro hospital por sospecha de ictiosis congénita. El paciente refiere nacimiento como probable bebe colodión y no presenta antecedentes familiares de ictisosis, ni existe consanguinidad en la familia. En primer lugar se realizó un estudio de secuenciación masiva del exoma completo filtrando el análisis de un panel customizado de 91 genes relacionados con ictiosis. Los resultados del análisis mostraron la presencia de la variante de significado clínico incierto c.1163G>C (p.Trp388Ser) en heterocigosis en el gen *ALOXE3* (Arachidonate Lipoxygenase 3, NM_021628.3). El posterior estudio de segregación reveló que había sido heredada por vía paterna. Este gen se encontró cubierto en un 99,89% a más de 20x.

La Ictiosis congénita asociada al gen *ALOXE3* (OMIM #606542) se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo por lo que por sí sola no fue suficiente para explicar el cuadro clínico. Sin embargo, debido a que el fenotipo del paciente coincide claramente con la ictiosis congénita asociada al gen *ALOXE3*, se realizó un estudio de segregación y ligamiento familiar (progenitores y 4 hermanos sanos) con el fin de identificar un haplotipo de riesgo en el otro alelo.

El análisis de segregación y ligamiento, realizado mediante el estudio molecular por QF-PCR (Quantitative

Fluorescence Polymerase Chain Reaction) utilizando marcadores microsatélites (D17S1876, D17S1791, D17S1852 y D17S938) localizados en la región de interés del gen *ALOXE3*, mostró que los dos hermanos que sí presentaban la variante paterna, no habían heredado el mismo alelo materno que el paciente.

Para evaluar la presencia de una posible segunda variante, se realizó el análisis de este gen por secuenciación Sanger. Se detectó la presencia de una deleción de 84pb (c.1786-63_1807del) en el gen *ALOXE3 (*NM_021628.3), que tendría un impacto deletéreo en la integridad estructural y/o funcional de la proteína. Esta variante se encontró también en su madre.

Discusión: Los resultados de todos los estudios genéticos realizados concluyeron que el paciente, además de presentar la variante c.1163G>C (p.Trp388Ser), mostró una deleción de 84 pares de bases en el otro alelo del mismo gen, clasificada como probablemente patogénica (ClinVar Variation ID:995453). Esta variante se considera una variante estructural y no fue detectada por secuenciación masiva (exoma) ya que es una de las limitaciones que presenta esta técnica.

Aunque ninguna de las variantes, ni su combinación, ha sido descrita previamente en la literatura, el hecho de encontrarlas en dos alelos del gen *ALOXE3*, responsable de ictiosis congénita autosómica recesiva, se consideró responsable del cuadro clínico del paciente. La primera variante, c.1163G>C (p.Trp388Ser), se reclasificó entonces como una variante patogénica.

Bibliografía:

- Online Mendelian Inheritance in Man. (Updated May 8, 2022). *607206. *ARACHIDONATE LIPOXYGENASE3; ALOXE3*. https://www.omim.org/entry/607206?search=aloxe3&highlight=aloxe3
- Richards, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 17(5), 405–424. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30

129
IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN *RYR1* COMPATIBLE CON MIOPATÍA CONGÉNITA

M. Martínez Gallego, C. Gómez-González, I. Esteban, R. De Sancho, S. Rodríguez Novoa, I.S. Pascual Pascual, C. Rodríguez Jimenez, C. Prior De Castro.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: Las miopatías congénitas son un grupo de trastornos musculares esqueléticos hereditarios, clínica y genéticamente heterogéneos. Se presentan principalmente desde el nacimiento, pudiendo evidenciarse durante la infancia o edad adulta. La mayoría cursan con hipotonía, debilidad muscular y retraso del desarrollo motor.

Para el correcto diagnóstico de la enfermedad es fundamental una profunda anamnesis del paciente, así como la realización de biopsia muscular y estudio genético.

Presentamos el diagnóstico genético, mediante NGS, de una niña con clínica sugestiva de miopatía congénita.

Exposición del caso: Niña de 7 años de edad, hija de padres no consanguíneos y sin antecedentes familiares de interés, presenta debilidad proximal en miembros inferiores, retraso en la pauta motora. Niveles de creatina quinasa en suero normales.

Se realiza estudio de biopsia muscular de cuádriceps.

Mediante extracción del ADN extraído de leucocitos, se realizó el estudio de secuenciación masiva de 207 asociados a miopatías por medio de un panel de diseño propio NeuroRespV1 (Captura SeqCapEZ, Roche NimbleGen) en la plataforma HiSeq4000 (Illumina).

Las variantes encontradas se confirman mediante secuenciación de Sanger y se clasifican según las recomendaciones de la ACMG.

Se realiza estudio de segregación familiar y QF-PCR.

En la biopsia muscular se observa substitución adiposa y predominio de fibras tipo 1, compatible con miopatías congénitas. No se observan cores ni minicores en la microscopía electrónica.

En el estudio de NGS se detectó una variante en heterocigosis en el gen *RYR1*: LRG_766t1:c.12091G>C p.(Glu4031Gln), ausente en sus progenitores. Esta variante se clasifica como patogénica o probablemente patogénica por los predictores de patogenicidad, no estando presente en las bases de datos poblacionales.

Tras la realización de la QF-PCR se confirmaron las paternidades.

Discusión: Consideramos la variante p.(Glu4031Gln) en el gen *RYR1* como probablemente patogénica (ACMG: PS2, PM2, PP3).

Al completar el estudio de segregación de la variante, se confirma que se trata de una variante *de novo* ya que no está presente en ninguno de los dos progenitores.

Se trata de una nueva variante en el gen *RYR1*, no descrita previamente y considerada compatible con miopatía congénita de herencia autosómica dominante**.**

Se recomienda no exponer a anestésicos potentes inhalados (tipo sevofluorano, halotano) y succinilcolina a los pacientes con variantes en el gen *RYR1* por riesgo de sufrir hipertermia maligna.

Bibliografía:

- Claeys KG. Congenital myopathies: an update. Developmental Medicine & Child Neurology. 2020;62(3):297–302.
- Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2015 Aug 4;10:93.

130
IDENTIFICACIÓN DE VARIANTE EN GEN GABRB3 EN PACIENTE AFECTA DE ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA (EE)

M.G. García Arévalo[1], A. Hachmaoui Ridaoui[1], M.R. Amiar[1], I. Espejo Portero[2], M. De Barcos Martínez[2].

[1]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; [2]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción: Las EE fueron descritas por la ILAE (International League Against Epilepsy) en el año 2010

como trastornos epilépticos en los que la actividad epiléptica en si misma podía contribuir al desarrollo de graves discapacidades cognitivas y comportamentales más allá de lo esperado en sus patologías de base. Se caracterizan por ser trastornos de aparición en la niñez temprana con fenotipo variable y resistencia farmacológica grave. Los pacientes presentan a menudo electroencefalogramas profundamente anormales así como una disfunción en el desarrollo de todos los dominios asociados a la epilepsia.

Exposición del caso: Lactante mujer de dos meses, de fenotipo no llamativo, padres sanos y no emparentados, periodo prenatal normal y cribado de metabolopatías sin hallazgos patológicos, ingresa por episodios paroxísticos e hipotonía congénita. Tras el nacimiento presentó cierta dificultad respiratoria, incoordinación deglutoria, hipoactividad, temblor fino distal y escasa reactividad a estímulos.

Durante el primer mes de vida comenzó a experimentar episodios paroxísticos durante el sueño, consistentes en sacudidas de miembro superior izquierdo con hiperextensión y puño cerrado seguidas de somnolencia, que se repetían en torno a 5-6 veces diarias. El EEG reveló una actividad bioeléctrica anormal para su edad, focalidad paroxística (punta, punta-onda) y un episodio eléctrico crítico en la región frontal. Lo que sumado a ciertas alteraciones en el neurodesarrollo como reflejos debilitados, mirada fija, ausencia de sonrisa social y caderas en actitud de libro abierto llevaron al diagnóstico por parte de su neuropediatra de encefalopatía epiléptica.

Se solicitó el estudio de un panel de genes relacionados con epilepsia así como con los términos convulsiones, hipotonía, mioclonía y EE. El análisis se realizó mediante tecnología NGS (secuenciación masiva), método de captura SureSelectXT Human All Exon V6 (Agilent-Tecnologies), amplificación clonal y secuenciación mediante plataforma Illumina HiSeq (estrategia de paried-ends) y análisis bioinformático por comparación de las secuencias obtenidas (secuencia de referencia GRCh38). Las regiones objetivo se cubrieron en un 97,25% en ≥20x.

Se identificó una mutación heterocigota sin sentido en el gen codificante de la subunidad β3 del receptor GABA A; GABRB3 (c.848T>C, p.Val283Ala), no descrita ni en ClinVar ni HGMD Pro, situada en una zona hot-spot en la que se habían detectado otras variantes patogénicas. La evidencia disponible no fue suficiente para confirmar su efecto deletéro clasificándose como de significado incierto.

El estudio de dicha variante en sus progenitores demostró que ambos no eran portadores de la misma, reforzando la posibilidad de ser la causa de su encefalopatía epiléptica.

Discusión: La confirmación de patogenicidad de la variante se asociaría a un diagnóstico de EE y del desarrollo del tipo 43 con herencia AD. Según los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) el hallazgo de variantes que se presentan de novo es considerado un fuerte apoyo de patogenicidad siempre que se confirme la paternidad de los padres, el historial familiar de enfermedad sea consistente con la herencia de novo y el fenotipo del paciente sea compatible con la enfermedad asociada al gen. Estos criterios eran consistentes en el caso de nuestra paciente.

Bibliografía:

- Sahar Esmaeeli Nieh & Elliott H. Sherr. Epileptic Encephalopathies: New Genes and New Pathways. Neurotherapeutics (2014) 11:796–806.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.

131
IMPLANTACIÓN Y ESTUDIO DE PREVALENCIA DEL GENOTIPADO DEL GEN *DPYD* PARA PREDECIR TOXICIDAD GRAVE EN PACIENTES TRATADOS CON FLUOROPIRIMIDINAS

M.D.P. Vicente De La Morena, V. Martinez Madrid, M.C. Calderon Alva, E. Prada De Medio, M. Llobregat Guerrero, E. Colastra Ugena, I. Pereira González.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introducción: El tratamiento quimioterápico con fluoropirimidinas (5-fluorouracilo (5-FU) y los profármacos orales capecitabina, tegafur y flucitosina) es utilizado para tratar una variedad de tumores sólidos, como el cáncer colo-rectal, de cabeza y cuello, gástrico y mama. Estos tratamientos pueden provocar reacciones adversas que pueden ser graves: diarrea, estomatitis, mucositis, neutropenia, reacciones neurológicas, incluso la muerte. Se ha descrito un 30% de toxicidad grave y un 1% de mortalidad. Esta toxicidad está asociada a una actividad reducida o nula en la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), codificada por el gen *DPYD* localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p11). La DPD interviene en el catabolismo de las pirimidinas y su actividad está sujeta a una amplia variabilidad interindividual.

Desde mayo de 2020, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda el genotipado y fenotipado *DPYD* antes de iniciar un tratamiento con estos fármacos.

Objetivo:

- Creación/elaboración de un protocolo consensuado para el abordaje dle estudio de polimorfismos gen *DPYD*.
- Analizar/evaluar la implantación de esta nueva técnica.
- Conocer la frecuencia de las variantes del gen *DPYD* en nuestra provincia.

Material y métodos: Primero, nos pusimos en contacto con varias casas comerciales, se redactó un nuevo protocolo de trabajo y se creó la prueba “DPYD-genotipado-variantes” en la petición electrónica del sistema de gestión (Mambrino®).

Analizamos la frecuencia de estas variantes mediante elestudio retrospectivo, entre Enero de 2021 a Marzo de2022. Se estudiaron un total de 109 pacientes oncológicos de nuestro hospital candidatos a recibir tratamiento con fluoropirimidinas.

Las variantes estudiadas del gen *DPYD* fueron 4:

- *DPYD*2A (IVS14+1G>A, c.1905+1G>A, rs3918290).*
- *DPYD*13 (c.1679T>G, rs55886062).*
- *DPYD D949V (c.2846A>T, rs67376798).*
- *DPYD IVS10 (c.1129-5923C>G, rs75017182).*

Para ello, primero se realiza la extracción de ADN a partir de muestras de sangre total EDTA en el aparato *Qiagen®EZ1Advanced*. Después se determina el genotipo

mediante amplificación ARMS (amplificación refractaria de sistemas de mutaciones), con detección mediante PCR a tiempo real, usando el *Kit Easy® DPYD de Diatech Pharmacogenetics*, en el termociclador *CFX 96 de Biorad*,siguiendo las especificaciones del fabricante.

Los datos se analizan mediante el software *Bio-Rad CFX Manager IVD.*

No se analizan otras regiones del gen *DPYD* ni se detectan posibles delecciones/duplicaciones.

Resultados:

Mutación encontrada	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
c.2846A>T	2 en heterocigosis	1,83
c.1129-5923C>G	1 en heterocigosis	0,92
c.1129-5923C>G	1 en homocigosis	0,92

Así, la prevalencia total en nuestra provincia será de 3,67 %.

Conclusiones: La implantación del estudio del genotipado del *DPYD* en nuestro hospital ha permitido conseguir resultados con un menor tiempo de respuesta tanto de forma rutinaria, comoante una situación de emergencia, en la que el resultado se obtendrá el mismo día de su solicitud. Los estudios de coste-beneficio justifican el estudio farmacogenético.

El estudio de polimorfismos genéticos implicados en el metabolismo de las fluoropirimidinas ha permitido que diferentes pacientes oncológicos se hayan beneficiado de una terapia ajustada a su perfil genético.

El porcentaje de pacientes con estas variantes, en nuestra población, es similar a los publicados para población caucásica.

Bibliografía:

- 5-Fluorouracilo (IV), capecitabina y tegafur: identificación de pacientes con riesgo de toxicidad grave por déficit de DPD. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Comunicación dirigida a profesionales sanitarios, 4 de Junio de 2020.
- Henricks LM, et al. DPYD genotype guidedd dose individualization to improve patient safety of fluropyrimidine therapy: call for a drug label update. Ann Oncol. 2017 Dec1;28(12):2915-2922.
- Dihydropyrimidine Dehydrogenase Testing prior to Treatment with 5-Fluorouracil, Capecitabine, and Tegafur: A Consensus Paper. Bernhard Wörmann et al. Oncol Res Treat 2020;43:628–636

132
IMPLEMENTACIÓN DE UNA METODOGÍA PARA AMPLIFICAR SELECTIVAMENTE EL GEN *PMS2* EVITANDO LA PRESENCIA DE PSEUDOGENES

R. Blázquez Martín, A. Almeida Santiago, I. Hidalgo Mayoral, B. Hidalgo Calero, M. De Miguel Reyes, I. Rey Prieto, J.M. Sánchez Zapardiel.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El síndrome de Lynch, es un síndrome genético, heterogéneo, con patrón de herencia autosómico dominante y penetrancia incompleta. Este síndrome predispone al desarrollo de cáncer colorrectal (CCR), siendo la causa del 2-3% del total de casos de CCR, así como a neoplasias extracolónicas como el cáncer de endometrio, ovario, intestino delgado, entre otros.

Esta entidad clínica se debe a variantes patogénicas germinales en alguno de los genes del complejo de reparación de los errores de emparejamiento del ADN (MMR): *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*. El estudio del gen *PMS2* presenta una enorme dificultad técnica, debido a que presenta una elevada homología de secuencia que dificulta su secuenciación por la presencia de numerosos pseudogenes. En el extremo 5' de *PMS2* (exones 1–5) debido a la presencia de múltiples pseudogenes con una alta homología, mientras en el extremo 3´de *PMS2* (exón 9 y 11-15), por la presencia de otro pseudogen (*PMS2CL*) con una muy alta homología de secuencia.

Objetivo: El objetivo ha sido la implementación de una metodología basada en la amplificación selectiva del gen PMS2, mediante una *long-range PCR* (LR-PCR), que nos permita evitar la dificultad técnica de este gen debido a las zonas con alta homología de secuencia que presenta.

Material y métodos: Se utilizan 10 muestras de ADN extraídas de sangre, en las cuáles se habían identificado previamente distintas variantes patogénicas (SNVs e INDELs) en el gen *PMS2* mediante un panel NGS y habían sido confirmadas por un laboratorio externo.

Se realiza una LR-PCR, seguida de una PCR anidada de cada uno de los amplicones, y posteriormente secuenciación sanger según la metodología descrita en *Vaughn, Cecily P et al*. Se utilizaron para ello, los cebadores publicados y, además se rediseñaron algunas de las parejas mediante la herramienta Primer-BLAST del NIH comprobándose la presencia/ausencia SNPs con la herramienta SNP Check.

Resultados: Los resultados fueron satisfactorios para todos los amplicones. Se obtuvieron secuencias libres de artefactos por la presencia de pseudogenes, y se detectaron el 100% de las variantes previamente caracterizadas en heterocigosis.

Conclusión: Implementación de una metodología que nos permite la amplificación selectiva del gen PMS2, salvando la dificultad técnica de este gen por la presencia de regiones de alta homología debido a pseudogenes.

La implementación de la LR-PCR en el laboratorio, nos ha permitido salvar estas limitaciones, y realizar los estudios de mutaciones familiares y las comprobaciones de las variantes patogénicas en *PMS2* halladas mediante NGS que hasta la fecha se externalizaban.

Estos estudios nos permiten realizar el estudio genético de las familias de Síndrome de Lynch con mutaciones en el gen *PMS2*, y así poder realizar el correcto asesoramiento genético de los pacientes, detectar familiares en riesgo y poder establecer medidas de seguimiento y prevención adecuadas de manera multidisciplinaria.

Bibliografía:

- Vaughn CP, et al. Clinical analysis of PMS2: mutation detection and avoidance of pseudogenes. Hum Mutat. 2010;31(5):588-593.
- Auclair J, et al. Novel biallelic mutations in MSH6 and PMS2 genes: gene conversion as a likely cause of PMS2 gene inactivation. Hum Mutat 28:1084–1090.
- Clendenning M, et al. Long-range PCR facilitates the identification of PMS2-specific mutations. Hum Mutat. 2006;27(5):490-495.

133
IMPLICACIONES CLÍNICAS Y ASESORAMIENTO GENÉTICO ANTE UNA INSERCIÓN CROMOSÓMICA FAMILIAR DE 10Q23 EN EL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 6

J. Nieto-Moragas[1], I. Mademont[1], C. Cauqui[1], A. Cherino[1], M. Cutillas[1], C. Garrido[2], F.X. Queralt I Moles[1], M. Obon[1].

[1]Área de Genética Clínica y Consejo Genético, Laboratori Clínic Territorial de Girona, Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta, Salt; [2]Departament de FISH i Microarrays, Reference Laboratory, Hospitalet de Llobregat.

Introducción: La inserción cromosómica equilibrada es una reorganización de un segmento cromosómico en una región distinta, sin pérdida ni ganancia de material genético. Existe un riesgo asociado para la descendencia de heredar la alteración en forma desequilibrada, pudiéndose asociar a un síndrome polimalformativo o alteraciones graves letales, ocasionando abortos de repetición.

Exposición del caso: Se presenta el caso de una paciente de 10 años con retraso del neurodesarrollo, rasgos dismórficos (macrocefalia, hipertelorismo, orejas con implantación baja, puente nasal plano), ausencia de úvula y pie equinovaro. Como antecedentes familiares destacaban padres no consanguíneos, una hermana mayor con un fenotipo similar, y un hermano sano. Realizado el estudio de hibridación genómica comparada mediante microarray (aCGH) de 60K (previamente se había realizado cariotipo y estudio de síndrome de X frágil, ambos con resultado normal), este reveló una deleción de 8.6Mb en el brazo largo del cromosoma 10 (formula: arr[GRCh38] 10q23.1q23.31(81422232_90111772)x1). La alteración incluye la región recurrente asociada al síndrome de la deleción cromosómica 10q22.3q23.2, y por tanto se clasificó como patogénica siendo compatible con las manifestaciones clínicas observadas en la paciente. La región delecionada, incluye además, dos genes haploinsuficientes, BMPR1A y PTEN, que se asocian a poliposis juvenil y macrocefalia, autismo y síndrome de tumor hamartoma respectivamente.

Estudiada la hermana con un fenotipo similar también resultó portadora de la misma deleción. Ante estos hallazgos, se planteó la hipótesis de que uno de los progenitores fuera portador de una reorganización cromosómica estructural equilibrada o bien un mosaicismo germinal. Se realizó el estudio de cariotipo y FISH en muestra de sangre materna (padre no accesible en ese momento), lo que reveló la presencia de una inserción de un fragmento del cromosoma 10 en el cromosoma 6 de forma equilibrada (formula: ins(6;10)(q1?3;q23.1q23.3).El estudio del cariotipo y FISH del hermano sano reveló la misma reorganización cromosómica observada en la madre.

La familia fue visitada en consulta de asesoramiento genético con el fin de discutir los resultados y derivar a la consulta de cáncer hereditario a las dos hermanas portadoras de la microdeleción cromosómica 10q23. Se indicó la necesidad de diagnóstico prenatal en caso de futuras gestaciones a la madre y al hermano sano portador, y hacer extensivo el estudio a otros familiares en riesgo.

Discusión: Tras la identificación de alteraciones cromosómicas no recurrentes aparentemente *de novo* identificadas por aCGH es importante caracterizar la reorganización mediante FISH. Esta información es fundamental para el asesoramiento genético y determinar el riesgo de recurrencia en la familia. Estos resultados ponen en valor les técnicas clásicas de diagnóstico citogenético, como el cariotipo y el FISH, que siguen siendo aún de gran utilidad. Es posible que en un futuro estas técnicas sean reemplazadas por otras como el optical mapping o la secuenciación de genoma completo, pero siempre que se considere su rendimiento para el diagnóstico, pronóstico, posibles opciones terapéuticas y el ratio coste-eficiencia.

Indiscutiblemente, cabe resaltar el valor añadido que aporta al diagnóstico genético, un buen asesoramiento genético y un seguimiento multidisciplinar del paciente.

Bibliografía:

- Van Bon, The phenotype of recurrent 10q22q23 deletions and duplications, Eur J Hum Genet. 19-4, 2011, 400-8.
- Mantere T, Optical genome mapping enables constitutional chromosomal aberration detection, Am J Hum Genet, 108-8, 2021, 1409-1422.

134
IMPORTANCIA DE LA INTERPRETACIÓN DE DATOS GENÉTICOS POR PARTE DE FACULTATIVO ESPECIALISTA EN ANÁLISIS CLÍNICOS EN UN CASO DE ENFERMEDAD DE WILSON

D. Nava Cedeño, V. Escribano Hernandéz, E. Gómez Palacios, A. Ramírez De Cartagena Alonso, C. Nuñez De Arenas Oliveros.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La enfermedad de Wilson es una enfermedad genética (MIM: 277900) que se hereda de forma autosómica recesiva. Esta causada por la presencia de variantes patogénicas en el gen *ATP7B* que codifica una *ATPasa* implicada en el transporte del cobre. El defecto en la función de esta proteína da lugar a la acumulación progresiva del cobre en tejidos como hígado, ojos y SNC, la cual puede llegar a ser tóxica y traducirse clínicamente en trastornos hepáticos, oftalmológicos, neurológicos y/o psiquiátricos en individuos que van desde los 3 años hasta los 50 años, con una penetrancia casi completa y expresividad clínica variable. El diagnóstico se establece en la mayoría de los casos mediante una combinación de hallazgos bioquímicos (concentraciones séricas bajas de cobre y ceruloplasmina y aumento de la excreción urinaria de cobre), hallazgos clínicos, además de la detección de variantes patógenas en *ATP7B* bialélicas en pruebas genéticas moleculares. El algoritmo diagnóstico de las directrices de práctica clínica más recientes de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) se basa en un índice de diagnóstico (puntuación de "Leipzig").

Exposición del caso: Mujer de 53 años derivada a la consulta de genética por sospecha clínica de enfermedad de Wilson. Niega antecedentes familiares de interés, padres no consanguíneos y no de la misma locación geográfica.

Evaluación por Digestivo: Cirrosis Hepática Child C10 MELD 18 secundaria a Enfermedad de Wilson diagnosticada a raíz de una descompensación edemo-ascítica en Junio 2019.

Evaluación por oftalmología: Anillo de Kayser-Fleischer.

Evaluación por psiquiatría y neurología: Afectación

neuropsiquiátrica leve cumple los criterios de puntuación de Leipzig.

Se solicitó estudio de metabolismo del cobre evidenciando: ceruloplasmina 3,0 mg/dl (VR: 20 - 53), cobre en suero: 10,6 µg/L (VR: 70 a 155 µg/L), excreción de cobre en orina: 400 ug/24horas (VR: menor a 40 ug/24horas)

Evaluación por Genética: Mediante extracción de ADN genómico de leucocitos en sangre periférica y análisis de los exones 1 al 21 del gen *ATP7B* por secuenciación automática Sanger, se evidencia la presencia de una variante patogénica (VP) c.3207C>A; p.H1069Q en heterocigosis.

Revaluación: El laboratorio externo que había realizado el análisis solo reportaba una sola VP, lo cual es insuficiente para realizar el diagnostico molecular. Al reevaluar el caso en consulta de genética y descartar otras patologías que forman parte del diagnóstico diferencial de la enfermedad de Wilson y debido a la alta sospecha clínica, se decide ampliar el estudio genético con MLPA en búsqueda de otra variante patogénica, por otra técnica que pudiese detectar pérdidas o ganancias de material genético. Finalmente se encontró una delecion probablemente patogénica (VPP) que incluye el exón 1 y parte de la región 5´UTR. Se segregan ambas variantes en los progenitores, confirmando la herencia de las variantes en *trans,* evidenciandosé que el paciente presenta en heterocigosis compuesta dos mutaciones.

Discusión: Estos hallazgos confirman el diagnóstico clínico, bioquímico y molecular de la Enfermedad de Wilson y manifiesta la importancia de la interpretación de los datos genéticos por parte del facultativo especialista en Análisis Clínicos con una visión integral del paciente.

Bibliografía:

- Palominos, Alejandra Ochoa, et al. "Enfermedad de Wilson: espectro clínico de la enfermedad hepática." *Gastroenterología y Hepatología* 36.2 (2013): 86-91.
- European Asociation for the Estudy of the Liver (EASL). Guía Práctica Clínica de la EASL: Enfermedad de Wilson.Journal of Hepatology. (2018):10-14.
- Hamosh, Ada, et al. "Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders." *Nucleic acids research* 33.suppl_1 (2005): D514-D517.

135
IMPORTANCIA DE LA RECLASIFICACIÓN DE VARIANTES EN PQRAD

C. García Rabaneda[1], M. Ruiz Artero[2], A. Jordano Montilla[1], F. Gascón Luna[1], R.J. Esteban De La Rosa[3].

[1]Hospital Comarcal Valle de los Pedroches, Pozoblanco; [2]Hospital Valle del Guadiato, Peñarroya-Pueblonuevo; [3]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) presenta una amplia variabilidad en la edad de aparición de enfermedad renal en etapa terminal y la intensidad de las manifestaciones, incluso entre individuos de una misma familia. Debido a esto, cobra importancia un correcto análisis y casificación genético de las variantes y la historia clínica familiar de las familias recogidas en los árboles genealógicos. Presentamos el caso de una familia con herencia digénica, c.1445delT (p.Phe482Serfs*32) en PKD2 y c.12460C>T (Arg4154Cys) en PKD1 clasificadas como patogénicas y probablemente patogénicas respectivamente.

Material y método: Revisamos las historias clínicas y árboles genealógicos de las familias identificadas en nuestro registro que consta de un total de 1187 pacientes, de los cuales 1096 procedentes de un total de 295 familias no relacionada. Realizamos el análisis las variantes revisando las bases de datos genómicas PKD Mutation Database, HGMD, Clinvar y Ensembl, y consultamos los predictores in silico Mutation tasting y Polyphen-2.

Resultados

-Revisión de historias clínicas:

Los pacientes con la variante c.1445delT (p.Phe482Serfs*32) en PKD2 presentan criterios de ecográficos de PQRAD y varios miembros en terapia renal sustitutiva (TRS) (Imagen 1). Las familias con la variante c.12460C>T (Arg4154Cys) en PKD1, aunque presentan criterios ecográficos, no tienen familiares en TRS. (Imagen 2)

-Revisión bases de datos:

La variante c.12460C>T (Arg4154Cys) en PKD1 ha sido reclasificada de variante probablemente patogénica a variante de significado incierto en Clinvar, mientras que en PKDMutation Database y HGMD se mantiene como probablemente patogénica.

La variante c.1445delT (p.Phe482Serfs*32) en PKD2 está descrita como variante patogénica en las bases de datos y los predictores in silico la mantienen como variante probablemente patogénica.

Conclusiones: El conocimiento sobre las enfermedades de origen genético va evolucionado conforme avanzan los estudios genéticos realizados en los pacientes lo que puede provocar la reclasificación de las variantes y a ayudar a dar explicación a aspectos clínicos que presentan las familias estudiadas. Esto puede tener repercusión en las familias que desean acceder a RHA. Por ello, el abordaje multidisciplinar de las enfermedades genéticas entre nefrólogos y genetistas es muy importante para la adecuada caracterización de las familias y seguir avanzando en el conocimiento de la PQRAD.

Bibliografía:

- Matthew B. Lanktree et al, Intrafamilial Variability of ADPKD, Kidney International Reports, Volume 4, Issue 7, 2019, Pages 995-1003, ISSN 2468-0249,

136
IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE CISTINURIA

C. Aldana Garzón[1], M. Molina Zayas[2], L. Garre Morata[1], M.D.S. López Vélez[1], T. De Haro Muñóz[1].

[1]Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada; [2]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: La cistinuria es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo, debida a mutaciones en los genes *SLC3A1* (2p21) y *SLC7A9* (19q13.11). Estos genes se expresan en los túbulos renales y codifican para las subunidades del transportador transepitelial de aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, lisina y arginina). El defecto en este transporte, conduce a un exceso de cistina urinaria, pudiendo llegar a formarse cálculos renales. La clasificación de esta patología se basa en criterios genéticos: la cistinuria

A es debida a mutaciones en el gen *SLC3A1* y la cistinuria B a mutaciones en el gen *SLC7A9*.

Exposición del caso: Paciente de 12 años que acude a Urgencias de su Hospital de referencia por dolor abdominal en fosa iliaca izquierda de varios días de evolución. Previamente había acudido en varias ocasiones al hospital comarcal más cercano con los mismos síntomas, que se habían resuelto con analgésicos e hidratación.

Se solicita analítica control junto con sistemático de orina, cuyos resultados se encontraron dentro de la normalidad, excepto por la presencia de abundantes cristales de cistina en el sedimento urinario. Puesto que la presencia de estos cristales es poco común, desde el laboratorio de urgencias se contactó con el clínico que llevaba al paciente para informar del resultado.

Posteriormente, se decide ingresar al paciente y se solicita una interconsulta con urología. En la ecografía bilateral de riñón se observó en el izquierdo una moderada dilatación en relación con litiasis en uréter proximal de 2,6 cm de diámetro longitudinal. En el derecho se apreciaron varios focos ecogénicos milimétricos.

Finalmente, se derivó al paciente a la consulta de consejo genético y se solicitó un estudio por sospecha de Cistinuria, incluyendo a los progenitores.

Al recoger el árbol familiar se pudo comprobar que su padre como el resto de tíos por rama paterna presentaban litiasis, así como que existía consanguinidad en la familia, siendo los abuelos del paciente primos entre sí.

En los resultados de la secuenciación masiva se identificó una variante patogénica asociada a Cistinuria (Tabla 1).

Tabla 1: Variante de interés hallada en el estudio genético. (Comunicación 137)

Gen	Transcrito	cDNA	Proteína	Cigosidad	Herencia	Significado clínico
SLC7A9	NM_014270.5	c.997C>T	p.(Arg333Trp)	Homocigosis	Autosómica recesiva	Patogénica

Además, en el estudio de los progenitores, se detectó la misma variante patogénica en homocigosis en el caso del padre, y en heterocigosis en el caso de la madre.

Discusión: En este caso clínico se demuestra la importancia de las pruebas de laboratorio así como los antecedentes tanto familiares como personales de los pacientes, ya que en este caso hubiera contribuido a orientar el diagnóstico de manera más precoz. Concretamente, manifiesta el valor del análisis del sedimento urinario; anteriormente no se había detectado la presencia de cristales de cistina en la orina, puesto que no se disponía de unos analizadores adaptados para ello y, hasta que no se desplazó a su hospital de referencia, no se pudo orientar el diagnóstico hacia un posible caso de Cistinuria. Finalmente, gracias a la ecografía y a las pruebas genéticas, se pudo obtener el diagnóstico definitivo.

Bibliografía:

- Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, Dubourg L, Sabot Jf, Saban C et al. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. Pediatr Nephrol 2010; 25: 415-424.
- Rousaud F, Palacin M, Nunes V. Cistinuria. Nefrología 2003; 23 Supl.1: 52-59.

137
IMPORTANCIA DE UN PANEL MULTIGEN DE CÁNCER HEREDITARIO EN EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE POLIPOSIS ADENOMATOSA EN EL GEN *AXIN2*

A. Almeida Santiago[1], I. Hidalgo Mayoral[1], B. Hidalgo Calero[1], M. De Miguel Reyes[1], V. Carrero Blázquez[1], L. Robles[1], P. Garre[2], L. Díaz Paniagua[3], M. Soria Tristán[3], J.M. Sánchez Zapardiel[1].

[1]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; [2]Hospital Clínico San Carlos, Madrid; [3]Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: La poliposis adenomatosa familiar es una entidad clínica caracterizada por la aparición de múltiples pólipos adenomatosos distribuidos a lo largo de todo el colon y mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. La presentación clínica es variable, distinguiéndose principalmente: poliposis adenomatosa familiar (FAP-gen *APC; OMIM#175100*) y poliposis asociada a la corrección de lectura de la polimerasa (PPAP-genes *POLE/POLD1; OMIM#612591/615083*) con un patrón de herencia autosómico dominante, poliposis asociada a *MUTYH* (MAP; OMIM#608456) y poliposis asociada a *NTHL1* (NAP; OMIM#616415) con un patrón de herencia autosómico recesivo.

Al igual que en *APC,* podrían relacionarse con esta condición clínica alteraciones en otros genes ligados a la regulación de la *β-catenina* en la vía de señalización de *Wnt,* que actualmente, no se incluyen en paneles multigen de diagnóstico molecular de poliposis adenomatosa. *AXIN2* es el principal regulador negativo de esta vía y aunque no se conoce mucho sobre su papel en la poliposis adenomatosa familiar, variantes truncantes descritas en este gen se han relacionado con fenotipos de cáncer colorectal, poliposis colónica, oligodoncia y displasia ectodérmica.

Exposición del caso: Varón de 82 años al que se le detectan más de 50 pólipos de carácter adenomatoso. Sin antecedentes familiares de poliposis, aunque destaca la presencia de agregación de cáncer de mama/ovario en la familia.

El estudio genético consistió en el análisis y secuenciación NGS de un panel multigen en la plataforma NextSeq (Illumina). Se identificó una variante probablemente deletérea en heterocigosis en el gen *AXIN2* (NM_004655.3): c.1092dupC, p. (Val365Argfs*9).La variante, que no se encuentra presente en bases de datos poblacionales ni ha sido descrita en la literatura, provoca un desplazamiento del marco de lectura que podría, potencialmente, generar una proteína truncada o posiblemente ausente. Se confirmó la presencia de la variante mediante Secuenciación Sanger. Tras este hallazgo, se realizó una reevaluación clínica del paciente con el objetivo de detectar las características fenotípicas descritas en este gen, observándose displasia ectodérmica como la despoblación de las cejas. Dada la edad del paciente, y la presencia de múltiples exodoncias no se pudo valorar la presencia de oligodoncia.

Este resultado es compatible con el cuadro clínico del paciente, que presenta rasgos de despoblación local en los extremos de las cejas (displasia ectodérmica) al igual que su hijo, pendiente de genotipar. La presencia de oligodoncia no se pudo evaluar, ya que dada su edad el paciente había sido sometido a múltiples exodoncias.

Discusión: El abordaje clásico de las poliposis adenomatosas se basa en el estudio de los genes *APC,MUTYH,POLE* y *POLD1*. Sin embargo, la aparición de nuevos genes implicados hace necesario una reevaluación y actualización de los paneles disponibles que permita aumentar el rendimiento diagnóstico de esta entidad clínica.

Este trabajo permite resaltar la importancia clínica de realizar un estudio ampliado en panel multigen de cáncer hereditario, así como aumentar el conocimiento de nuevas variantes en pacientes con poliposis adenomatosa familiar no diagnosticados. La definición del espectro fenotípico de estos nuevos genes permitirá establecer guías clínicas más ajustadas y definir adecuadamente el asesoramiento y manejo clínico de estos pacientes.

Bibliografía:

- Bcolorectaleard C, et al. Phenotypic confirmation of oligodontia, polyposis and cancer in a family carrying an exon 7 nonsense variant in the AXIN2 gene. Fam Cancer. 2019 Jul;18(3):311-315.
- Lorca V, et al. Contribution of New Adenomatous Polyposis Predisposition Genes in an Unexplained Attenuated Spanish Cohort by Multigene Panel Testing. Sci Rep. 2019 Jul 8;9(1):9814.
- Sakanaka C, et al. Importance of the C terminus as an oligomerization domain. J Biol Chem. 1999 May 14;274(20):14090-3.

138
IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO DE VARIANTES PATOGÉNICAS TRUNCADAS EN EL GEN PKD1 EN EL PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON POLIQUISTOSIS RENAL AD

C. Sanchez Hernandez[1], P. Sanchez Llanos[2], M. Pacheco Delgado[1], N. Gonzalez Pereira[1], E. Nieto Borrajo[1], I. Cano De Torres[1], R. Lillo Rodriguez[1].

[1]Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada; [2]Centro de Salud Ramón y Cajal, Alcorcon.

Introducción: La poliquistosis renal de herencia autosómico dominante (PQRAD) es una enfermedad de afectación multisistémica que se caracteriza principalmente por la aparición de quistes renales bilaterales, quistes hepáticos, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y otras manifestaciones menos frecuentes como quistes pancreáticos, afectación aórtica, prolapso de la válvula mitral, y aneurismas cerebrales, entre otras.

Los genes implicados en la PQRAD son principalmente PKD1, PKD2, GANAB y DNAJB11. Los más frecuentes son PKD1 y PKD2 causantes del 78% y 15% de los casos de PQRAD respectivamente.

Existe cierta correlación entre el gen causante de la PQRAD y la expresión clínica. Así, se ha descrito que la edad de instauración de enfermedad renal terminal en individuos afectados con variantes truncadas de PKD1 es de 55,6 años frente a los 67,9 años para aquellos con variantes no truncadas de PKD1.

Exposición del caso: Varón de 44 años en seguimiento en consulta de nefrología por poliquistosis renal detectada tras estudio ecográfico realizado por sospecha de hipertensión arterial secundaria.

Entre los antecedentes familiares destaca su padre, fallecido a los 66 años de edad por hemorragia cerebral y en seguimiento en nefrología por poliquistosis renal y enfermedad renal en estadio final. Madre y hermana sanas.

En el estudio genético realizado se detecta la presencia en heterocigosis de la variante NM_001009944.3:c.12724C >Tp.(Gln4242*) en el gen PKD1 clasificada como variante probablemente patogénica. Este hallazgo apoya la sospecha clínica de PQRAD. La variante c.12724C>T p.(Gln4242*) detectada en el gen PKD1 es un cambio de tipo nonsense que predice la sustitución de un aminoácido Glutamina por un codón de parada prematuro en la posición 4242, dando lugar a una proteína truncada.

Discusión: El diagnóstico genético certero de la PQRAD con el hallazgo de la variante probablemente patogénica NM_001009944.3:c.12724C >Tp.(Gln4242*) en el gen PKD1 en nuestro paciente permite realizar un seguimiento clínico individualizado. Entre los factores de mal pronóstico en la PQRAD se incluye la presencia de una variante en PKD1 truncada.

El seguimiento de los pacientes con PQRAD incluye la realización de pruebas complementarias y seguimiento para determinar la extensión de la enfermedad y detectar manifestaciones extrarrenales. Se recomienda la realización de TC o RM del abdomen, medición y control de la presión arterial, perfil lipídico, proteinuria, ecocardiografia, especialmente en aquellos pacientes con soplos cardíacos y TC o RMN cerebral en caso de familias con antecedentes de aneurismas intracraneales, como era el caso de nuestro paciente.

Entre las manifestaciones extrarrenales, las cardiovasculares son las más graves. La hipertensión arterial aparece en el 70% de los pacientes. La enfermedad valvular cardíaca también es frecuente, el prolapso mitral está presente hasta en el 25% de los pacientes. La prevalencia de aneurismas intracraneales en pacientes con PQRAD es entre 3 y 4 veces mayor respecto a la población general (9-12% frente al 2-3%). La rotura de los aneurismas intracraneales es una de las complicaciones más graves con una mortalidad del 10-20%. En aquellos pacientes con antecedentes familiares de aneurismas intracraneales como es el caso de nuestro paciente, la prevalencia sube al 21-22%.

Bibliografía:

- Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. 2002 Jan 10 [Updated 2018 Jul 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1246/
- Rodríguez Pérez JC, Torra Balcells R. Nefrología al día. Poliquistosis Renal Autosómica Dominante. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/321

139
IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GENÉTICO EN EL DIAGNÓSTICO PRESINTOMÁTICO DE GLAUCOMA JUVENIL ASOCIADO A VARIANTES EN EL GEN *MYOC*

J. Laguna[1], M. Rodríguez-García[1], O. Espanyol[1], L. Pinyol[1], A. Sánchez[1], C. Vendrell[2], M. Jodar[1], E. Milla[1].

[1]Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; [2]Hospital de Viladecans, Viladecans.

Introducción: El glaucoma es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida de las células ganglionares de la retina y de las fibras del nervio óptico. Es la primera causa de ceguera mundial irreversible[1]. Los principales factores de riesgo son una elevada presión intraocular (PIO) y una historia familiar de glaucoma. De hecho, el glaucoma tiene un fuerte componente hereditario, sobre todo en las formas de aparición temprana (glaucoma juvenil y congénito). Entre los genes asociados al glaucoma, está el gen *MYOC*, asociado principalmente a glaucoma juvenil. El glaucoma juvenil se caracteriza por su aparición temprana, gran severidad y rapidez de progresión, y refractariedad al tratamiento médico por lo que casi todos los casos requieren cirugía precozmente. Actualmente, el único factor de riesgo tratable es la reducción de la PIO. Por ello, es importante el diagnóstico precoz para evitar la pérdida de visión[2].

A continuación, presentamos el caso de una familia afecta por glaucoma juvenil en la que el estudio genético ha sido fundamental para el diagnóstico presintomático de algunos miembros.

Exposición del caso: Se remite a un paciente varón de 20 años para asesoramiento genético de glaucoma juvenil con antecedentes familiares (madre y hermana). Se realizó un análisis mediante secuenciación Sanger del gen *MYOC* (NM_000261.2). Se detectó la variante patogénica c.1150G>A (p.Asp384Asn) en heterocigosis. Esta variante está en el dominio *olfactomedin-like*, donde se encuentran la mayoría de las variantes descritas. No ha sido reportada en la población general (gnomAD) y ha sido reportada previamente en dos familias con casos de glaucoma juvenil de origen asiático[3,4].

El estudio de segregación puso de manifiesto la presencia de la variante en los familiares afectos de glaucoma y su ausencia en los individuos adultos sin manifestaciones clínicas. La hermana afecta del caso índice tiene dos hijas menores (6 y 2 años) que presentan la variante y, por tanto, tienen riesgo de manifestar el glaucoma en unos años.

Discusión: Variantes patogénicas en el gen *MYOC* en heterocigosis se han asociado al glaucoma juvenil, con un patrón de herencia autosómico dominante (OMIM #137750). El gen *MYOC* codifica la miocilina, una proteína de función todavía desconocida que se expresa de forma ubicua en el ojo. A día de hoy, se sabe que las variantes patogénicas en *MYOC* causan un efecto dominante negativo, al originar una proteína truncada que se deposita en la red trabecular, evitando el flujo de humor acuoso y, por tanto, produciendo un aumento de PIO.

Este caso pone de manifiesto la presencia de la variante c.1150G>A nunca antes reportada en familias occidentales. El análisis genético permitió el diagnóstico presintomático de las sobrinas del caso índice. Esto ha supuesto un beneficio clínico ya que, en un estado presintomático donde no hay alteraciones del nervio óptico o del campo visual, es importante comenzar a hacer revisiones periódicas para medir la PIO, realizando así un diagnóstico precoz del glaucoma y ayudando a frenar su avance mediante la administración de colirios hipotensores oculares.

Bibliografía:

- Tham YC et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014 Nov;121(11):2081-90.
- Wang H et al. Physiological function of myocilin and its role in the pathogenesis of glaucoma in the trabecular meshword (Review). Int J Mol Med. 2019;43(2):671-81.
- Jia LY et al. Correction of the disease phenotype of myocilin-causing glaucoma by a natural osmolyte. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Aug;50(8):3743-9.
- Zhou XM et al. Single nucleotide polymorphism of MYOC affected the severity of primary open angle glaucoma. Int J Ophthalmol. 2013 Jun 18;6(3):264-8.

140
INFERTILIDAD FEMENINA ASOCIADA A ALTERACIONES CITOGENÉTICAS: ESTUDIO DE POBLACIÓN EN UN HOSPITAL TERCIARIO

V.D.A. Moral Ortiz, C. Rodríguez Hernández, A. Jambrina Prieto, M.A. Enrique Gallego, M. De La Fuente De La Fuente, D. Navarro Calderón, A. Guillamón Seoane, M.A. Orera Clemente.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La infertilidad se define como la incapacidad de concebir un embarazo después de más de un año manteniendo relaciones sexuales sin protección. Afecta aproximadamente a un 10-15% de las parejas en edad reproductiva. Entre las causas más frecuentes de infertilidad y pérdidas de embarazo se incluyen las anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas, llegando a causar el 50% de los abortos espontáneos.

Objetivo y métodos: El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia y el tipo de anomalías cromosómicas en mujeres derivadas por infertilidad y su posible relación con las alteraciones reproductivas.

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con infertilidad derivadas para estudio citogenético durante el periodo 2019-2021. Se recogió información sobre: abortos de repetición, embarazos con aneuploidías y otras características anatomopatológicas (insuficiencia ovárica, endometriosis, etc.).

Resultados: Se estudiaron 299 pacientes de las cuales el 13,7% presentaba alguna anomalía del cariotipo con la siguiente distribución:

Alteración cariotipo	Porcentaje
Mosaicismo 46 XX/45 X o FISH >6% células haploides para X.	65,9%
Traslocaciones equilibradas	14,6%
Inversiones del cromosoma 9	14,6%
Síndrome triple X (47 XXX)	4,9%

En las mujeres con mosaicismo 46XX/45X, el 52% presentó abortos de repetición y el 18% embarazos

aneuploides. Dentro de este grupo el 30% de las pacientes sufría insuficiencia ovárica precoz (frente al 22,1% de mujeres con cariotipo normal) y el 15% endometriosis o pólipos endometriales. Además, se ha encontrado un importante porcentaje de estas mujeres que presentaban hipotiroidismo 22,2%, frente al 10,5% de mujeres con cariotipo normal que también presentaban esta patología.

Las pacientes con traslocaciones equilibradas e inversiones del cromosoma 9 también presentaban alta tasa de abortos espontáneos (50% y 83,3% respectivamente). En el caso de la paciente con Síndrome triple 47 XXX se asoció también a insuficiencia ovárica precoz.

Discusión: La prevalencia de 14% de alteraciones cromosómicas en pacientes con infertilidad encontrada en nuestro estudio se asemeja a la reportada por otras investigaciones.

El síndrome de Turner (45 X) y el mosaicismo 46XX/45X se ha relacionado con fallo ovárico precoz. Las pacientes con mosaicismo presentan características clínicas variables, entre ellas dificultades para concebir o mantener un embarazo, con un riesgo aumentado de aborto en torno al 60% por la alta probabilidad de producir ovocitos y embriones con anormalidades cromosómicas. Por otra parte, hemos reportado un 22,2% de mujeres con mosaicismo e hipotiroidismo, esta asociación se ha encontrado previamente en otros estudios, relacionándose con la alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes con síndrome de Turner.

En el caso de las traslocaciones equilibradas, la incidencia de abortos de repetición y embarazos con aneuploidías está ampliamente descrito. Por otra parte, las inversiones en el cromosoma 9, consideradas polimorfismos, han sido relacionadas con antecedentes de infertilidad y abortos de repetición. Sin embargo, dado el bajo número de casos de nuestro estudio, los resultados no son concluyentes, siendo necesarios estudios en poblaciones más extensas.

En conclusión, la alta frecuencia de alteraciones cromosómicas en población infértil destaca la importancia del diagnóstico citogenético inicial en dichos pacientes con el fin de proporcionar el consejo genético apropiado.

Bibliografía:

- Fernández Teruel, T. et al. *Síndrome de Turner y tiroiditis autoinmune.* Rev Cubana Endocrinol. 2003 Dic; 14(3).
- Vega Conejo, V. et al. *Defectos cromosómicos y fallas reproductivas: Un estudio en 452 pacientes.* Rev Cubana Obstet Ginecol. 1999 Abr; 25(1): 19-23.
- Romero Tovar, S. et al. *Prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes infértiles estudiadas en una clínica de reproducción asistida.* Ginecol Obstet Mex. 2009 Mar;77(3):128-35.
- La Marca, A. et al. Fertility preservation for genetic diseases leading to premature ovarian insufficiency (POI). J Assist Reprod Genet. 2021 Apr;38(4):759-777.

141
INTERPRETACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS

G. Mugertza Berastegi, C. Ponga Palacio, S. Bilbao De La Vega, I. Roda Martinez, M. Merino Magro, I. Naharro Villafañe, I. Ajuria Morentin.

Hospital de Galdakao - Usansolo, Galdakao.

Introducción: Los laboratorios clínicos de genética molecular están detectando cada vez un mayor número de variantes en la secuencia del genoma que están relacionados con trastornos genéticos en la población. Mientras que algunos fenotipos están relacionados con un único gen, la mayoría se asocian a múltiples genes.

La importancia clínica de cualquier variante de una secuencia dada cae a lo largo de un gradiente. Una variante puede ser desde patogénica para un trastorno hasta una variante benigna. Las recomendaciones del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) proporcionaron categorías interpretativas de variantes de secuencia y un algoritmo para su interpretación. Más tarde se han descrito estándares y pautas actualizadas para ayudar a su clasificación, utilizando criterios informados por la opinión de expertos y datos empíricos.

Exposición del caso: Mujer de 63 años con cáncer de mama bilateral que presenta antecedentes familiares de cáncer. Según la historia familiar ambos padres fallecieron a los 71 años, el padre padecía de leucemia y la madre de una neoplasia de origen desconocido (ovario/CCR). De los 3 hermanos fallecidos, solamente fue uno el que falleció por cáncer de próstata a los 68 años. De las dos hermanas, ambas viven y están sanas, aunque una de ellas tiene una hija diagnosticada de cáncer de mama (antes de los 35 años). La paciente tiene dos hijos y uno de ellos está a la espera de tener un hijo/a.

El estudio genético que se plantea consiste en buscar si existe un síndrome de predisposición para el cáncer de mama/ovario en la familia. Se realiza el estudio germinal de predisposición (Hereditary Breast and Ovarian Cancer, HBOC) que consta de 34 genes.

Discusión: Después de analizar los resultados de la secuenciación (NGS) y revisar la información englobada en las bases de datos se llega a la conclusión de que no existe información que pueda ser de valor diagnóstico o terapéutico ni clínicamente relevante para la paciente o familiares ya que no se han detectado alteraciones en la muestra analizada (mutaciones puntuales, indels o CNVs) en ninguno de los 34 genes analizados.

Esto no descarta que haya algún otro gen/genes que no se hayan estudiado por no encontrarse dentro de este panel seleccionado y que puedan predisponer al desarrollo del cáncer. Es muy importante tener en cuenta siempre qué técnicas son las que se van a usar en cada estudio, qué es lo que se va a estudiar y lo que no se llega a analizar, y cuáles son las limitaciones que existen.

Bibliografía:

- Richards, S. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* **17,** 405–423 (2015)

142
MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN: ESTUDIO GENÉTICO DE TOXICIDAD A FLUOROPIRIMIDINAS

R. Jáñez Carrera, V. Boticario Calvo, N.L. Hernández Martínez, C. Córdoba Chicote, A.B. Andrino García.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: La farmacogenética, contribuye a la medicina personalizada de precisión, proporcionando la información necesaria para la definición de un tratamiento farmacológico individualizado basado en el perfil genético de cada paciente, identificando a aquellas personas que más se pueden beneficiar de un tratamiento concreto o en las que se puedan evitar efectos secundarios perjudiciales.

El 11 de mayo de 2020 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó la Nota de seguridad: Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) [Ref: MUH (FV) 8/2020]. En dicha nota se recomienda la realización de estudios genéticos/fenotípicos previos a la administración de estas fluoropirimidinas que se usan como antineoplásicos, estudiando las variantes c.1905+1G>A/DPYD*2A, c.1679T>G/DPYD*13, c.2846A>T/DPYD y c.1236G>A/HapB3 del gen *DPYD*, que codifica la DPD, ya que poseer dichas variantes da lugar a una deficiencia de DPD parcial (c.2846A>T/DPYD y c.1236G>A/HapB3) o completa (c.1905+1G>A/DPYD*2A, c.1679T>G/DPYD*13) confiriendo, especialmente en este último caso, un alto riesgo de reacciones adversas graves tras tratamiento.

Objetivo: Evaluar las variantes genéticas del gen *DPYD* identificadas durante 5 meses, desde Octubre de 2021 a Febrero de 2022, en 38 muestras de pacientes remitidas desde el Servicio de Oncología previamente a la posible administración de fluoropirimidinas para tratamiento de diferentes tumores sólidos.

Material y métodos: Desde octubre de 2021 se realiza en nuestro Laboratorio el estudio genético de toxicidad a fluoropirimidinas. A partir de muestras de sangre total de pacientes candidatos a administración de fluoropirimidinas, para tratamiento de diversos tipos de tumores sólidos, se extrajo el DNA en un equipo Maxwell de Promega.

Obtenido dicho DNA, en un Cobas z 480 Analyzer de Roche usando el kit LightMix® in-vitro diagnostics Multi-SNiP DPYD, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se amplificaron fragmentos del gen *DPYD* con cebadores específicos detectándose dichos fragmentos mediante sondas de detección fluorescentes. Estudiándose así las variantes c.1905+1G>A/DPYD*2A, c.1679T>G/DPYD*13, c.2846A>T/DPYD y c.1236G>A/HapB3 del gen *DPYD* que son las imprescindibles para la correcta estimación de los fenotipos farmacogenéticos (metabolizador normal, intermedio o lento) según el criterio de la AEMPS.

Resultado: De los 38 de pacientes candidatos a administración de fluoropirimidinas para tratamiento de diferentes tipos de tumores sólidos, estudiados durante 5 meses, se identificaron 3 (7,9%) con variantes del gen *DPYD* que conllevan riesgo de reacciones adversas tras el tratamiento: 2 fueron heterocigotos para la variante c.1236G>A/HapB3 y otro heterocigoto para la variante c.2846A>T/DPYD. En estos casos los pacientes serán metabolizadores intermedios con un score de 1.5 según guías clínicas CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) con mayor riesgo de toxicidad grave cuando se trata con 5-fluorouracilo y capecitabina, recomendándose reducir la dosis inicial entre un 25% y un 50%, ajustando la dosis en función de la toxicidad o realizar la monitorización terapéutica del fármaco.

Conclusión: Un 7.9% de los pacientes estudiados tuvieron déficit parcial de DPD y ninguno tuvo déficit completo. Esto se corresponde con datos de diferentes estudios en los que se estima que un 0.01% - 0.5% de individuos caucásicos tienen deficiencia completa y un 3% - 8% tienen deficiencia parcial.

Bibliografía:

- P. García Alfonso, M. Saiz Rodríguez, R. Mondéjar, J. Salazar, D. Páez, A. M. Borobia, M. J. Safont, I. García García, R. Colomer, X. García González, M. J. Herrero, L. A. López Fernández, F. Abad. 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. Clinical and Translational Oncology. Published online: 13 November 2021.
- Guía Clinica *DPYD*-Flouropirimidinas de la SEFF.

143
MOSAICISMO CONSTITUCIONAL EN SÍNDROME HEREDITARIO DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Herrera Díaz[1], A. Almeida Santiago[1], I. González Martínez[1], M. De Miguel Reyes[1], B. Hidalgo Calero[1], I. Rey Prieto[1], V. Carrero Blázquez[1], F. Sainz De Baranda[1], J.M. Sánchez Zapardiel[1], I. Siso[2], C. Lacambra[2], L. Robles[1], I. Hidalgo Mayoral[1].

[1]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; [2]Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: El Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH) es una entidad clínica caracterizada por un aumento del riesgo de desarrollo de tumores de mama y/o ovario a edades tempranas. En un 25% de los casos es debido a la presencia en heterocigosis de variantes deletéreas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, que se heredan con un patrón de herencia autosómico dominante. Recientemente, se ha descrito la existencia de individuos con cáncer de mama de aparición temprana asociados a mosaicismo gonadosomal o constitucional de bajo grado en los genes *BRCA1*/*BRCA2*[(1)(2)].

El mosaicismo gonadosomal es la situación en la que en un individuo conviven dos o más líneas celulares (incluyendo la línea germinal) con diferente composición genética originadas a partir de un mismo cigoto. Su detección y caracterización es de gran importancia para el manejo clínico del paciente y para un adecuado asesoramiento genético.

Exposición del caso: Se presenta el caso de una mujer de 39 años diagnosticada de cáncer de mama intraductal de alto grado a los 25 años. El tumor era de tipo luminal B HER2 positivo, de localización multifocal. No presenta antecedentes familiares de cáncer de mama y/o ovario.

Se extrajo ADN de sangre y se realizó el estudio genético, que consistió en el análisis y secuenciación NGS de un panel multigen (Hereditary Cancer Solution, SOPHiA GENETICS™) en la plataforma NextSeq (Illumina). Se identificó la variante probablemente deletérea en el gen *BRCA2* (NM_000059.3): c.9648+1G>A. La variante afecta a una posición canónica del *splicing* que resulta en un *skipping* del exón 26 de la proteína, que podría originar una isoforma alternativa con funcionalidad reducida[(3)]. No se encuentra presente en bases de datos poblacionales y hasta nuestro conocimiento no ha sido identificada en individuos afectos de cáncer de mama y/o ovario.

La variante presentaba una frecuencia alélica del 11%, lo que es compatible con que el 22% de las células sanguíneas de la paciente presenten este cambio en heterocigosis. Se realizó el estudio dirigido en muestra tumoral mediante secuenciación Sanger, identificándose la presencia de la variante aparentemente en homocigosis. Este hecho confirma el diagnóstico de mosaicismo constitucional y apoya la implicación de la variante en el desarrollo del tumor de la paciente.

Discusión: La frecuencia de mosaicismos constitucionales asociados a CMOH es baja y su detección se ve limitada por la sensibilidad de la técnica diagnóstica utilizada, que puede llevar a falsos negativos en mosaicismos inferiores al límite de detección.

Sin embargo, su identificación y el establecimiento del carácter hereditario del tumor es de gran importancia de cara al diagnóstico y asesoramiento genético, por las implicaciones derivadas para el paciente y sus familiares. El estudio de otros tejidos procedentes de diferentes líneas celulares (ej: saliva u orina) permitiría asociar la aparición de la variante con etapas tempranas del desarrollo embrionario y estimar el riesgo de desarrollo de otros tumores y el riesgo de transmisión de la variante a la descendencia.

Bibliografía:

1. Alhopuro P, Vainionpää R, Anttonen AK, Aittomäki K, Nevanlinna H, Pöyhönen M. Constitutional mosaicism for a BRCA2 mutation as a cause of early-onset breast cancer. Fam Cancer [Internet]. 2020;19(4):307–10. Available from: https://doi.org/10.1007/s10689-020-00186-1
2. Friedman E, Efrat N, Soussan-Gutman L, Dvir A, Kaplan Y, Ekstein T, et al. Low-level constitutional mosaicism of a de novoBRCA1 gene mutation. Br J Cancer [Internet]. 2015;112(4):765–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.14
3. Gay-Bellile M, Privat M, Martins A, Caputo SM, Pebrel-Richard C, Cavaillé M, et al. Is BRCA2 involved in early onset colorectal cancer risk? Clin Genet. 2020;97(4):668–9.

144
MUTACIÓN DEL GEN *FGFR1* EN UNA FAMILIA CON SÍNDROME DE KALLMAN

E. Llorente Martín, C. Rodríguez Hernández, A. Bravo Gómez, A. Zamora Trillo, A. Jambrina Prieto, M.A. Enrique Gallego, M. De La Fuente De La Fuente, M. Orera Clemente.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: El hipogonadismo hipogonadotropo es un trastorno caracterizado por el fracaso total o parcial del desarrollo puberal e infertilidad debido a deficiencia de la hormona liberadora de gonadotropina. Afecta tanto a varones como a mujeres. Su forma más frecuente es el síndrome de Kallmann, que puede asociar con anosmia. Presenta expresividad variable y heterogeneidad genética, cuya prevalencia se estima en 1/8000 en varones y 1/40000 en mujeres. La mayoría de casos son esporádicos, aunque se han descrito formas familiares. Entre los genes causales se incluyen: *KAL1* ligado al cromosoma X; *FGFR1*, *FGF8*, *CHD7* y *SOX10* en la forma autosómica dominante y *PROKR2* y *PROK2* en la forma autosómica recesiva. *KAL1* es el gen más frecuentemente detectado seguido de *FGRF1*.

Exposición del caso: Mujer de 21 años en seguimiento por pubertad retrasada central, amenorrea primaria e hiposmia desde los 15 años. Ante la sospecha de un posible hipogonadismo hipogonadotropo, se solicita un perfil hipofisiario para descartar patología hipotálamo-hipofisaria. Los resultados bioquímicos mostraron niveles bajos de hormonas para la edad ósea y el estadio puberal de la paciente (estradiol <12ng/L, FSH <1UI/L, LH <1UI/L, progesterona 0,6µg/L, IGF1 228g/L (235-468g/L)). Se deriva el caso a la consulta de Genética para valorar estudio asociado a hipogonadismo hipogonadotropo. Se solicita estudio citogenético de cariotipo bandas G y FISH (hibridación *in situ*) en sangre periférica que resultan normales. Se lleva a cabo un estudio molecular mediante NGS (*Next-Generation Sequencing*) donde se analizan 28 genes correspondientes a un panel de Hipogonadismo Hipogonadotropo (Síndrome de Kallmann). Se detecta la variante c.1854+1G>A en el gen *FGFR1* en heterocigosis, no descrita en las principales bases de clasificación de variantes génicas. Se recomienda estudio genético en padres y hermanas.

La paciente tiene dos hermanas de 24 y 19 años. La hermana pequeña presenta amenorrea primaria, pubertad retrasada, oligodontia e hipogonadismo hipogonadotropo (estradiol <12ng/L, FSH 1UI/L, LH <1UI/L, progesterona 0,3µg/L). La hermana mayor cursa con reglas irregulares, hiposmia, hipoacusia y oligodontia. El estudio molecular revela que ambas hermanas son portadoras de la misma variante c.1854+1G>A en heterocigosis, detectada también en la madre en heterocigosis, quien no presenta manifestaciones clínicas asociadas.

Discusión: El estudio molecular detectó una nueva variante no descrita en el gen *FGFR1*. Según los criterios de clasificación de ACMG (*American College of Medical Genetics*), esta variante es clasificada como probablemente patogénica, por lo que podría ser compatible con el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo secundario a síndrome de Kallman. Se trata de una patología autosómica dominante con gran variabilidad en la expresión clínica. En varones puede aparecer criptorquidia y en mujeres amenorrea primaria con hipogonadismo hipogonadotropo. Es frecuente la aparición de hipoacusia, paladar hendido, agenesia dental o clinodactilia/sindactilia. Las personas fértiles tienen una probabilidad del 50% de transmitir la mutación a sus descendientes. La identificación de esta nueva variante, refuerza las características de expresividad variable y penetrancia incompleta de esta entidad clínica y amplía el espectro mutacional conocido de este gen, pudiendo contribuir a la mejora en la comprensión de la expresión fenotípica de la enfermedad.

Bibliografía:

- Li S, Zhao Y, Nie M, Ma W, Wang X, Ji W, Yang Y, Hao M, Yu B, Gao Y, Mao J, Wu X. Clinical Characteristics and Spermatogenesis in Patients with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism Caused by FGFR1 Mutations. Int J Endocrinol. 28;2020:8873532.
- Men M, Wu J, Zhao Y, Xing X, Jiang F, Zheng R, Li JD. Genotypic and phenotypic spectra of FGFR1, FGF8, and FGF17 mutations in a Chinese cohort with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril. 113(1);2020:158-166.
- Fadiga L, Lavrador M, Vicente N, Barros L, Gonçalves CI, Al-Naama A, Saraiva LR, Lemos MC. A Novel FGFR1 Missense Mutation in a Portuguese Family

with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. Int J Mol Sci. 23(8);2022:4423.

145
NUEVA VARIANTE EN GEN *KAT6A*: ETIOLOGÍA DEL RETRASO DEL DESARROLLO EN NEONATO: SÍNDROME DE ARBOLEDA-THAM

P. Conde Rubio[1], S. Izquierdo Álvarez[2], R. González Tarancón[2], M.D. Miramar Gallart[2], J.C. Sánchez Torres[2], J.P. Sánchez Marín[2], A. Rodríguez Valle[2], M. Díaz Giménez[2], S. Álvarez De Andrés[3], S. Torres Claveras[4], P. Abenia Usón[4].

[1]Hospital Universitario Cruces, Barakaldo; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; [3]NIMGenetics, Madrid; [4]Hospital Materno-Infantil Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: El Retraso Global del Desarrollo (RGD) o la Discapacidad Intelectual (DI) afecta a alrededor del 1-3% de la población general y se caracteriza por una amplia heterogeneidad genética. Los estudios de microarrays y la secuenciación del exoma han posicionado a las variaciones del número de copias (CNV) y las variaciones de un solo nucleótido (SNV) *de novo* como la principal causa de RGD/DI. El síndrome de Arboleda-Tham (OMIM#616268) es un trastorno genético del neurodesarrollo poco frecuente (prevalencia <1/1.000.000) caracterizado por RGD y grados variables de DI asociado con hipotonía neonatal, microcefalia, dificultades en la alimentación, anomalías cardíacas y rasgos faciales dismórficos, predominantemente punta nasal ancha y labio superior delgado y en forma de carpa. Presenta un modo de herencia autosómico dominante (AD) y está causado por variantes patogénicas en el gen *KAT6A* (OMIM*601408) que codifica para la lisina (K) acetiltransferasa 6A que forma parte de un complejo histona acetiltransferasa que regula la expresión génica.

Exposición del caso: Recién nacido a término a las 37+1 semanas de progenitores no consanguíneos y sin antecedentes familiares de enfermedades genéticas. Presentaba retraso del crecimiento intrauterino y extrauterino, hipotonía, fenotipo sindrómico, dificultades en la alimentación, comunicación interauricular tipo foramen ovale permeable, criptorquidia y retraso en la evolución neurológica.

	NACIMIENTO	2 MESES
Peso(g)	1880(<P5)	3410(<P3)
Longitud(cm)	42,5(<P5)	49,5(<P3)
Perímetro cefálico(cm)	31(<P5)	35,5(<P3)

Se descartaron enfermedades metabólicas congénitas. Además, los estudios genéticos Array-CGH (60K), síndrome de Prader Willi (análisis MLPA), síndrome de Cornelia de Lange (panel NGS) y atrofia muscular espinal (análisis MLPA) fueron negativos. Ante la sospecha de una causa genética y la falta de diagnóstico se decidió realizar un Exoma Trío con el objeto de identificar variantes *de novo* en genes potencialmente causales del fenotipo del paciente mediante la secuenciación del exoma completo del paciente y sus progenitores. Se identificó una variante de cambio de sentido *de novo* en el gen *KAT6A* (NM_006766.4): c.2945G>A (p.Arg982Lys).

Discusión: Variantes en el gen *KAT6A* se asocian con un patrón de herencia AD al síndrome de Arboleda-Tham. Esta variante identificada *de novo* no ha sido descrita previamente asociada a patología y no está descrita en las bases de datos poblacionales. Aunque los análisis *in silico* con los programas de predicción pronostican un efecto no deletéreo, al tratarse de una variante *de novo* y estar ausente en la población control se clasifica como Probablemente Patogénica. El alto grado de asociación de la variante identificada con la clínica del paciente apoya el diagnóstico genético de síndrome de Arboleda-Tham.

El empleo del Exoma Trío supone un aumento en el rendimiento diagnóstico de aquellos casos de DGP/DI con sospecha de origen genético no filiado al optimizar la identificación de variantes *de novo* clasificables como patogénicas o probablemente patogénicas. Además, nos permite tener un diagnóstico precoz permitiendo ofrecer un adecuado asesoramiento genético a los progenitores.

Bibliografía:

- Kennedy J, et al. “KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants.” Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics vol. 21,4 (2019): 850-860. doi:10.1038/s41436-018-0259-2.
- Arboleda VA, et al. “De novo nonsense mutations in KAT6A, a lysine acetyl-transferase gene, cause a syndrome including microcephaly and global developmental delay.” American journal of human genetics vol. 96,3 (2015): 498-506. doi:10.1016/j.ajhg.2015.01.017.
- Lin YF, et al. “Diagnosis of Arboleda-Tham syndrome by whole genome sequencing in an Asian boy with severe developmental delay.” Molecular genetics and metabolism reports vol. 25 100686. 6 Dec. 2020, doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100686.

146
NUEVA VARIANTE PATOGÉNICA EN EL GEN *TUBA1A* ASOCIADA A LISENCEFALIA: CASO CLÍNICO

S. Martin Rodriguez, N. Ortega Unanue, L. Thomlimson Alonso, S. Fernández Landázuri, B.N. Sáenz López De La Calle, I. Bernardo González.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción: Variantes patogénicas en el gen ***TUBA1A*** se relacionan con el **fenotipo de *Lisencefalia tipo 3*** (OMIM: 611603), con **herencia autosómica dominante**. Los rasgos clínicos más frecuentes son: **malformaciones cerebrales, retraso cognitivo y motor, epilepsia y alteraciones oculares** (diplejía facial y estrabismo, sugestivo de parálisis pseudobulbar).

Exposición del caso: Niña de dos años con diagnóstico de **parálisis cerebral infantil diparética espástica** de origen indeterminado, con mínimo componente distónico y ligera afectación de miembros superiores. Presenta ptosis palpebral, **retraso cognitivo**, hipotonía del lactante, síndrome de Duane en ojo derecho y **estrabismo**. No presenta antecedentes familiares relacionados con su clínica.

Mediante secuenciación masiva se analizan **exomas clínicos de la paciente y sus dos progenitores**: se analizan los exones y zonas intrónicas flanqueantes de 5277 genes que conforman el panel KeyExome-GeneSGKit.

La secuenciación se realiza en un analizador NextSeq (Illumina). Las secuencias obtenidas se alinean frente al genoma humano de referencia (GRCh37), se identifican variantes y se evalúa su patogenicidad mediante consulta de bases de datos y herramientas *in-silico*. Se descartan las variantes con una frecuencia alélica superior a 1% y se consideran todos los posibles patrones de herencia y características fenotípicas de la paciente.

Se detecta la variante **c.803C>G** en el gen ***TUBA1A*** (NM_006009) en **heterocigosis**:

- La variante modifica la proteína codificada al sustituir un aminoácido prolina por arginina (**p.Pro268Arg**).
- **No se encuentraba descrita en las bases de datos** de frecuencia poblacional ni en las bases de datos de patogenicidad.
- Todos los predictores *in-silico* consultados (REVEL, CADD, DANN, SIFT, Polyphen) consideran que se trata de una variante patogénica.
- Se localiza en una región que admite poca variabilidad, en la que la mayoría de las variantes reportadas se consideran patogénicas.
- La variante no se detecta en ninguno de los progenitores, por lo que **aparece *de-novo* en la paciente**.

Discusión: A pesar de que la variante no ha sido descrita previamente, la clasificamos como patogénica debido a su naturaleza (aparece *de-novo* en la paciente, los predictores consideran que altera la función biológica de la proteína codificada) y a la clínica que presenta la paciente (compatible con el fenotipo de *Lisencefalia tipo 3*).

Consejo genético: los progenitores no presentan la variante patogénica, por lo que 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 debido a la posibilidad de que exista un mosaicismo germinal en alguno de los progenitores. En la literatura científica se ha reportado una familia con mosaicismo germinal materno en el gen *TUBA1A*. En cualquier caso, en una nueva gestación podría descartarse la presencia de la variante realizando un estudio en líquido amniótico.

Bibliografía:

- Hebebrand M et al. The mutational and phenotypic spectrum of *TUBA1A*-associated tubulinopathy. Orphanet J Rare Dis. 2019 Feb 11;14(1):38. doi:10.1186/s13023-019-1020-x. Review. PubMed PMID: 30744660; PubMed Central PMCID: PMC6371496.
- Bahi-Buisson N et al. Tubulinopathies Overview. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PubMed PMID: 27010057. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350554/
- Zillhardt JL et al. Mosaic parental germline mutations causing recurrent forms of malformations of cortical development. Eur J Hum Genet. 2016 Apr;24(4):611-4. doi: 10.1038/ejhg.2015.192. PubMed PMID:26395554; PubMed Central PMCID: PMC4929884.

147
NUEVA VARIANTE PATOGÉNICA EN GEN *SPEN* COMO CAUSA DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL: SÍNDROME DE RADIO-TARTAGLIA

P. Conde Rubio[1], S. Izquierdo Álvarez[2], R. González Tarancón[2], M.D. Miramar Gallart[2], J.C. Sánchez Torres[2], J.P. Sánchez Marín[2], A. Rodríguez Valle[2], M. Díaz Giménez[2], S. Álvarez De Andrés[3], J.L. Peña Segura[4].

[1]Hospital Universitario Cruces, Barakaldo; [2]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; [3]NIMGenetics, Madrid; [4]Hospital Materno-Infantil Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: El síndrome de Radio-Tartaglia (RATARS) (OMIM#619312) está causado por mutaciones en el gen *SPEN* (OMIM*613484) localizado en el cromosoma 1p36.21-p36.13. Hasta la fecha, la mayoría de variantes descritas asociadas a patología son variantes de truncamiento, en su mayoría *de novo*, que producen una pérdida de función de la proteína por haploinsuficiencia. El fenotipo clínico se caracteriza por retraso global del desarrollo (RGD)/ discapacidad intelectual (DI), retraso del habla, hipotonía, alteraciones del comportamiento y dismorfias craneofaciales (frente ancha; cejas largas y arqueadas, frecuentemente pobladas en la edad adulta; orejas rotadas posteriormente y dismórficas; puente nasal ancho y hundido; nariz con punta bulbosa/prominente y narinas antevertidas; filtrum largo con labio grueso; paladar alto/estrecho). En algunos casos se han observado anomalías congénitas múltiples que afectan principalmente al cerebro y al corazón, pubertad precoz u obesidad en mujeres. También se ha asociado la haploinsuficiencia de *SPEN* con una firma epigenética distintiva del cromosoma X en las mujeres afectas.

Exposición del caso: Varón de 10 años de edad en seguimiento por neuropediatría por capacidad intelectual límite, retraso del leguaje, hipotonía, torpeza motora, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TADH) y microcefalia sin aparentes dismorfias faciales. El estudio genético inicial descartó síndrome de X frágil por TP-PCR y ganancias o pérdidas de material genético codificante por array-CGH (60K). Con el objetivo de aumentar el rendimiento diagnóstico se decidió realizar un exoma trío centrado en identificar variantes *de novo* en genes potencialmente causales del fenotipo del paciente mediante la secuenciación masiva del exoma humano completo del paciente y de sus progenitores. Se identificó una variante *de novo* en heterocigosis en el gen *SPEN* (NM_015001.2):c.6228delG (p.Arg2077GlufsTer9). Se trata de una variante sin sentido causada por la pérdida de un nucleótido (c.6228delG) y el consiguiente cambio del marco de lectura que produce la formación de un codón de parada temprano (p.Arg2077GlufsTer9) y el truncamiento prematuro de la proteína.

Discusión: La presencia de variantes en *SPEN* se ha asociado, con un patrón de herencia autosómico dominante, al síndrome de Radio-Tartaglia. La variante identificada en el paciente no ha sido previamente descrita en la literatura ni en las bases de datos consultadas asociada a patología y tampoco está registrada en las bases de datos poblacionales. Sin embargo, otras variantes de truncamiento de la proteína localizadas más hacia el extremo 3´ se han descrito como patogénicas o probablemente patogénicas. En este caso, al tratarse de una variante que trunca prematuramente la

proteína, identificada *de novo* en el paciente y ausente en la población control se categoriza, siguiendo los criterios de clasificación de la ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics), como patogénica (PVS1, PS2, PM2). El alto grado de asociación de la variante identificada con la clínica del paciente apoya el diagnóstico genético de síndrome de Radio-Tartaglia. Este hallazgo permitió dar un adecuado asesoramiento genético a los progenitores destacando la relevancia de la implementación del exoma a tríos en el diagnóstico de DI, TADH, y trastorno del neurodesarrollo.

Bibliografía:

- Radio FC, et al. "SPEN haploinsufficiency causes a neurodevelopmental disorder overlapping proximal 1p36 deletion syndrome with an episignature of X chromosomes in females." *American journal of human genetics* vol. 108,3 (2021): 502-516.
- Richards S, et al. "Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology." *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* vol. 17,5 (2015): 405-24.

148
PACIENTE CON DISTROFIA NEUROAXONAL INFANTIL TIPO 1: LOS RIESGOS DEL PARENTESCO DE CONSANGUINIDAD

D.T. Jerónimo Guerrero, M.J. Pastor Camacho, M.D.L.Á. Zafra Delgado, A.Ú. Muñoz Colmenero.

Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén.

Introducción: La neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro-2A, también conocida como distrofia neuroaxonal infantil (INAD), es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva que tiene un inicio aproximado entre los seis meses y tres años de vida.

Se trata de un tipo de neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro caracterizada por retraso psicomotor y regresión psicomotora, afectación neurológica progresiva y simétrica del tracto piramidal y progresión a tetraparesia (más frecuentemente espástica). También pueden aparecer síntomas visuales tales como estrabismo, nistagmo pendular, atrofia óptica y en algunos casos presentan convulsiones.

Su prevalencia es desconocida pero a día de hoy han sido descritos más de 150 casos.

Para su diagnóstico se utliza la resonancia magnética para evidenciar la atrofia cerebelosa pero el diagnóstico confirmatorio se realiza mediante pruebas genéticas. Esta enfermedad está causada por mutaciones en el gen PLA2G6 (22q13.1) que provocan una alteración del metabolismo de los fosfolípidos y, a menudo, conducen a una acumulación anormal de hierro en los ganglios basales.

Exposición del caso: Paciente de 4 años que acude acompañado a consulta de asesoramiento genético por sus padres ya que desde los 8 meses ha estado siendo estudiado por retraso psicomotor e hidrocefalia sin un diagnóstico de enfermedad. A nivel ocular presenta nistagmo con fondo de ojo normal en ambos ojos. En estudios de imagen por resonancia magnética se observó un aumento de ventrículos laterales y un aumento del espacio subaracnoideo frontoparietal bilateral pero no se apreciaron alteraciones de significación en el tronco del encéfalo ni cerebelo.

Los padres del paciente, de origen magrebí, son primos hermanos lo que hizo sospechar de un posible origen genético de la enfermedad debido al parentesco de consanguinidad.

Se descarta síndrome de X frágil por un perfil de repeticiones normal y se realiza también un analisis mediante secuenciación masiva (NGS) de un exoma clínico en el que se priorizaron 541 genes que pudieran tener relación con las caracteristicas clínicas y fenotipicas del paciente. Se detecta la variante c.2070_2072delTGT (p.Val691del) clasificada como probablemente patogénica en homocigosis en el gen PLA2G6 que según las bases de datos consultadas se ha asociado a Distrofa neuroaxonal infantil tipo 1 (OMIM:256600) siguiendo un modelo de herencia autosómica recesiva.

Ante este hallazgo, para confirmar el origen homocigoto de la variante, realizamos el estudio de la mutación puntual en los padres detectando la presencia de esta variante (en heterocigosis) en el gen PLA2G6 en la muestra de ambos progenitores.

Discusión: El análisis genético familiar ha confirmado el diagnóstico y nos ha permitido determinar con mayor exacttud que la causa genétca de la sintomatología del paciente es la presencia de esta variante en homocigosis y no una heterocigosis compuesta de esta variante con una deleción. Cuando analizamos pacientes con algún grado de consanguineidad cabe esperar un mayor número de variantes patogénicas en homocigosis en genes que presentan un patrón de herencia autosómica recesiva (AR).

Bibliografía:

- Yamamoto T, Shimojima K, Shibata T, Akiyama M, Oka M, Akiyama T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Novel PLA2G6 mutations associated with an exonic deletion due to non-allelic homologous recombination in a patient with infantile neuroaxonal dystrophy. Hum Genome Var. 2015 Nov 19;2:15048.
- Illingworth MA, Meyer E, Chong WK, Manzur AY, Carr LJ, Younis R, Hardy C, McDonald F, Childs AM, Stewart B, Warren D, Kneen R, King MD, Hayflick SJ, Kurian MA. PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): further expansion of the clinical, radiological and mutation spectrum associated with infantile and atypical childhood-onset disease. Mol Genet Metab. 2014;112:183–9.

149
PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÉMICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Ramírez De Cartagena Alonso, E. Gómez Palacios, D. Nava Cedeño.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La parálisis periódica hipopotasémica (PPH) es una enfermedad rara, de herencia autosómica dominante, causada en un 70% de los casos por mutaciones en el gen *CACNA1S* (PPH tipo 1), localizado en el cromosoma 1, que codifica para la subunidad alfa 1 S del canal de calcio dependiente de voltaje del músculo esquelético, siendo otro

20% (PPH tipo 2) debido a mutaciones en el gen del canal del sodio (*SCN4A).* A diferencia de los varones, la penetrancia en las mujeres es reducida.

Se manifiesta, a partir de la segunda década de la vida, como episodios de parálisis fláccida, de entre 1 a 72 horas de duración, que afectan de forma predominante a las extremidades y que son coincidentes con niveles bajos de potasio en suero (<3.5 mEq/L). Estos episodios pueden desencadenarse por reposo tras ejercicio vigoroso, estrés, frío, ingesta rica en carbohidratos, sal, alcohol, glucocorticoides, anestesia o inmovilidad prolongada.

Exposición del caso: Paciente varón de 64 años que presenta desde los 16 años episodios de pérdida total de fuerza, al descansar, tras realizar un ejercicio físico intenso. Los músculos afectados son aquellos que activa con el ejercicio y siempre recupera la fuerza tras tomar potasio. En consulta presenta exploración neurológica normal. Nunca ha tomado tratamiento crónico tipo acetazolamida o diuréticos ahorradores de potasio. Tercero de cinco hijos varones de padres no consanguíneos (padre fallecido a los 65 años a causa de un ictus hemorrágico), dos de sus hermanos tienen síntomas de parálisis periódica. A uno de ellos, que ha sufrido un empeoramiento motor progresivo sin tanta relación con el esfuerzo físico intenso, se le realizó estudio genético en otro centro, detectándose la presencia de la variante NM_000069.3: c.1583G>A; p.(Arg528His), en heterocigosis, en el gen *CACNA1S*. Otro hermano falleció a los 18 años de edad por parada respiratoria, sin estudio genético. Tiene dos hijos sanos, de 32 y 29 años.

Se realizó estudio de la mutación familiar tras asesoramiento genético y la firma del consentimiento informado. En la secuenciación Sanger del exón 11 del gen *CACNA1S* se hallaron tres variantes en heterocigosis: p.(Cys505), p.(Gly517) y p.(Arg528His), resultando esta última clasificada como patogénica y la misma que presentaba su hermano.

Discusión: La mutación c.1583G>A es la más frecuentemente encontrada en la parálisis periódica hipopotasémica tipo 1, produce el cambio del aminoácido arginina, cargado positivamente, por histidina en el sensor de voltaje del canal. El tratamiento se basa en la evitación de precipitantes y la corrección de los niveles de potasio.

Aunque, de forma excepcional, se produce parálisis de los músculos respiratorios, arritmia (por hipocaliemia) o hipertermia maligna, identificar esta patología en un paciente y sus familiares puede ayudar a mejorar la calidad de vida de los afectos y prevenir complicaciones.

Bibliografía:

- Alhasan KA, Abdallah MS, Kari JA, Bashiri FA. Hypokalemic periodic paralysis due to CACNA1S gene mutation. Neurosciences. 2019;24(3):225-30.
- Brugnoni R, Canioni E, Filosto M, Pini A, Tonin P, Rossi T, et al. Mutations associated with hypokalemic periodic paralysis: from hotspot regions to complete analysis of CACNA1S and SCN4A genes. Neurogenetics. 2022;23(1):19-25.

150
POLIMORFISMOS EN ENZIMAS CYP Y UGT Y EN TRANSPORTADORES ABC Y SLCO1B1 NO INFLUYEN SOBRE LA FARMACOCINÉTICA Y SEGURIDAD DE LA DESVENLAFAXINA

S. Calleja Aznárez[1], P. Zubiaur Precioso[2], P. Soria Chacartegui[2], M. Navares Gómez[2], A. Sandúa Condado[1], S. Deza Casquero[1], P. Fernández Tomás[1], F. Abad Santos[2].

[1]Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; [2]Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La venlafaxina, pertenece al grupo de fármacos antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)(1). Fue comercializado por primera vez por Almirall en 1995 y se utiliza ampliamente en el tratamiento de la depresión. Su metabolito desmetilvenlafaxina (desvenlafaxina) se comercializó en 2012 con el objetivo de evitar reacciones adversas (RAM). En 2011, el grupo de trabajo neerlandés de farmacogenética (DPWG) publicó la guía farmacogenética para venlafaxina y el fenotipo de CYP2D6. En ella, se recomienda una reducción de dosis o un fármaco alternativo para los metabolizadores lentos (PM) e intermedios (IM) y un aumento de la dosis al 150% o un fármaco alternativo para los metabolizadores ultrarrápidos (UM). Estos ajustes se justifican por el aumento o reducción de los niveles plasmáticos de desmetilvenlafaxina observado en pacientes con dichos fenotipos, respectivamente (2). En cambio, hasta la fecha no se ha publicado ninguna guía farmacogenética para la desvenlafaxina.

Objetivos: Evaluar el impacto de 27 polimorfismos en los genes candidatos *ABCB1, ABCG2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, SLCOB1, UGT1A1* y *UGT2B15* sobre la variabilidad farmacocinética y la tolerabilidad de la desvenlafaxina.

Material y método: 98 voluntarios sanos inscritos en seis ensayos clínicos diferentes de bioequivalencia de desvenlafaxina realizados en una Unidad de Ensayos Clínicos de 18 camas, consintieron participar en este estudio farmacogenético. En cinco de ellos, se administró una dosis única oral de desvenlafaxina de 1 mg; en otro, la bioequivalencia se analizó tras cinco administraciones diarias de 1 mg (es decir, en estado estacionario). Se extrajeron muestras para la determinación de la concentración plasmática de desvenlafaxina y la determinación del genotipo (QuantStudio 12 k flex, ThermoFisher, Estados Unidos). Se calculó el área bajo la curva (AUC) desde la administración hasta el infinito (AUC_{∞}) o en el intervalo de dosis (AUC_{τ}), la concentración plasmática máxima (Cmáx), el tiempo para alcanzar la Cmáx (tmáx), la vida media ($t_{1/2}$), el aclaramiento total del fármaco y volumen de distribución ajustados por biodisponibilidad (Cl/F y Vd/F).

Resultados: No se observó ninguna relación significativa entre los fenotipos o genotipos y las variaciones de los parámetros farmacocinéticos. La incidencia de RAM (xerostomía, trastornos del gusto, mareos, somnolencia, otros trastornos del sueño, disminución del apetito) fue significativamente mayor en el ensayo clínico de dosis múltiples. La incidencia de astenia se relacionó con el genotipo *ABCB1* G2677A/T rs203258 y el fenotipo de CYP2B6 (p=0,013 y p=0,038 respectivamente) aunque la significación se perdió en el análisis multivariante.

Conclusión: Aparentemente, la desvenlafaxina no tiene ningún biomarcador farmacogenético que afecte significativamente a su farmacocinética y seguridad; por tanto, puede ser una mejor alternativa terapéutica a la venlafaxina. La exposición al fármaco es el principal predictor de la aparición de RAM.

Bibliografía:

1. Food and Drug Administration. PRISTIQ® (desvenlafaxine) Extended-Release Tablets, oral - drug label. 2011. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021992s030lbl.pdf
2. KNMP Pharmacogenetics Working Group. CYP2D6: venlafaxine. 2022. Disponible en: https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0001539.PDF

151
POLIMORFISMOS GENÉTICOS *UGT1A1*28* EN LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON IRINOTECAN EN NUESTRO ENTORNO

M. Casado Puente, M.P. Afonso Medina, R. Martín Alfaro, J.M. Díaz Gil, J.J. Gordillo Perdomo, A.J. Fulgencio González, L.L. Quintana Hidalgo, C. Domínguez Cabrera.

Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canarias.

Introducción: El Irinotecan es un antineoplásico utilizado en el tratamiento de tumores sólidos, como el cáncer de colon metastásico y el cáncer de páncreas. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la topoisomerasa I por parte de su metabolito activo SN-38, que es metabolizado por la enzima UGT1A1 en el hígado y excretado a la bilis. La actividad de esta enzima se ve disminuida como consecuencia de la presencia de ciertos polimorfismos del gen UGT1A1, como ocurre con el alelo *28 en homocigosis, responsable del Síndrome de Gilbert. El polimorfismo UGT1A1*28 se encuentra comúnmente en población de origen africano (43%) y europeo (39%), siendo menos frecuente en asiáticos (16%). El síndrome de Gilbert afecta al 2-10% de la población general, con mayor frecuencia a varones.

El Irinotecan puede causar toxicidad al administrarse a estos pacientes, produciendo neutropenia grave y diarrea, debido a la variación de su metabolismo. Por este motivo, se recomienda el estudio del genotipo UGT1A1 *28 previo al tratamiento con Irinotecan y así poder ajustar la dosis en pacientes homocigotos mutados.

Objetivos: Estudiar la prevalencia del polimorfismo UGT1A1*28 para el gen UGT1A1 en nuestra población y compararlos con los datos publicados.

Material y método: Se analizaron un total de 150 pacientes entre julio de 2014 y abril de 2022 (52% pacientes varones y 48% mujeres) candidatos a recibir tratamiento con Irinotecan. El análisis del polimorfismo UGT1A1*28 se realizó con una PCR a tiempo real con el reactivo gB Genetic Gilbert de Biotech en un equipo Light Cycler2.0 (Roche Diagnostics). Se llevó a cabo un análisis retrospectivo descriptivo del polimorfismo genético *UGT1A1*28* en los pacientes en tratamiento con Irinotecan en nuestro entorno.

Resultados: De los 150 pacientes incluidos en el estudio, el 38.67% (58 pacientes) fueron homocigotos nativos (wild type) para el polimorfismo UGT1A1*28, el 50% (75 pacientes) fueron heterocigotos y el 11.33% restante (17 pacientes) mutados.

En cuanto a las diferencias por sexo, el 25.33% de pacientes en heterocigosis fueron mujeres y el 22.67% hombres y en homocigocis mutado un 6% de pacientes mujeres y un 5.33% hombres.

Conclusión: La alta prevalencia de pacientes con genotipo UGT1A1*28 en heterocigosis y homocigosis mutado que obtuvimos al analizar los resultados en nuestra población, puede deberse a que el Síndrome de Gilbert es más frecuente en población española, en relación a otros países europeos, y a características ancestrales de la demografía estudiada.

La mayoría de pacientes con genotipo heterocigosis y homocigosis mutado fueron mujeres, al contrario de lo que cabría esperar por la mayor prevalencia de Síndrome de Gilbert descrita en los varones.

Bibliografía:

- Karas, S. “All You Need to Know About *UGT1A1* Genetic Testing for Patients Treated With Irinotecan: A Practitioner-Friendly Guide.” *JCO Oncology Practice* vol. 18,4 (2022): 270-277.
- Méndez, L. “Prevalencia de síndrome de Gilbert y sus determinantes genéticas en población chilena”. *Revista médica de Chile* vol. 141,10 (2013): 1266-74.
- Torres, A K. “Susceptibilidad genética del síndrome de Gilbert en población valenciana; eficiencia del test de ayuno.” *Revista Clínica Española* vol. 217,1 (2017): 1-6

152
PUESTA A PUNTO DEL TEST FARMACOGENÉTICO MEDIANTE LA SECUENCIACIÓN DE LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN *UGT1A1* EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON IRINOTECÁN

M.I. Navarro Rey[1], M. Expósito Garcia[1], R. Cerdá Sevilla[2], L. Rosado Jiménez[1], M. Caparrós Guerrero[1], M.D. Sarabia Meseguer[1], J.A. Noguera Velasco[1], F. Ruiz Espejo[1].

[1]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; [2]Hospital Torrecárdenas, Almería.

Introducción: El gen *UGT1A1* se transcribe en la enzima UGT1A1, la cual es responsable de la glucuronidación hepática de la bilirrubina. La variante alélica *UGT1A1*28* posee siete repeticiones timina adenina (TA) en la región promotora del gen, en vez de las seis repeticiones TA del alelo salvaje (*UGT1A1*1*). Esta repetición extra se ha asociado con una disminución, en torno al 70%, de la actividad transcripcional del gen *UGT1A1*. La variante *UGT1A1*28* ha sido asociada con toxicidad en el tratamiento con el fármaco irinotecán, por lo que la FDA (Food and Drug Administration) recomienda en los pacientes homocigotos *UGT1A1*28/*28* iniciar el tratamiento utilizando una dosis inicial inferior para el citado fármaco (1). Estos pacientes deben ser vigilados para detectar posibles reacciones adversas hematológicas no habiéndose establecido la reducción exacta de la dosis (2).

Objetivo: Optimizar la técnica de secuenciación Sanger para el estudio de la región promotora del gen *UGT1A1*.

Método: Se usó una muestra de una paciente remitida desde la consulta de oncología de nuestro hospital. Se

identificó la zona promotora del gen *UGT1A1* usando la base de datos *ensemble.org*. Se extrajo el ADN genómico mediante el sistema automático *Maxwell 16 Blood DNA Purification kit (Promega)* a partir de sangre periférica. En primer lugar, para la amplificación por PCR se utilizaron, los oligos descritos en la bibliografía (Von Ahsen et al.) y otros de diseño propio, mediante la interfaz web *primer3plus* y el programa *BLAST (NCBI)*.

Se optimizó la PCR con el kit enzimático *Go Taq Hot Start polymerase (Promega)*. Se probaron tres temperaturas diferentes: 62, 63 y 64 grados. Se verificó la correcta amplificación de los fragmentos mediante electroforesis. A continuación, se purificaron los amplicones mediante el kit enzimático *Exosap-It.* Posteriormente, se utilizó el *Kit BigDye Terminator v1.1 (Applied Biosystems)* para llevar a cabo la PCR de secuenciación. Tras la purificación de los productos de secuenciación *(Dy Terminator Removal)*, las secuencias fueron analizadas por electroforesis capilar con el analizador ABI3130.

Se utilizó el software *Sequencing analysis v5.2* para el análisis molecular de la variante génica identificada. La interpretación de los resultados se realizó con la ayuda de la base de datos *PharmaGKB*.

Resultados: Los "primers" descritos en la bibliografía fueron descartados debido a que están situados muy próximos a la región de interés. Además, la amplificación fue muy débil y difícil la interpretación de los resultados de la secuenciación.

En cambio, los oligos de diseño propio fueron adecuados para el estudio molecular mediante la técnica de secuenciación. Se utilizó una temperatura annealing de 62º para la PCR de amplificación.

Conclusiones: La técnica de secuenciación Sanger es adecuada para el estudio del gen *UGT1A1* ya que es capaz de detectar tanto el alelo salvaje como los diferentes alelos obtenidos por el cambio del número de repeticiones TA en la región promotora del gen. Si bien, este método es el de referencia, presenta la limitación en el tiempo de respuesta. Sería interesante explorar otras alternativas metodológicas con el fin de disminuir dicho tiempo, como podría ser la PCR a tiempo real.

Bibliografía:

1. Barbarino JM et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for UGT1A1. Pharmacogenet Genomics. 2014; 24(3):177-183
2. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70539/FichaTecnica_70539.html
3. Von Ahsen N et al. Genotyping the UGT1A1*28 Polymorphism. Clinical chemistry. 2000; 46:12. 1939-45.

153

REAL TIME PCR IS A FASTER SOLUTION THAN PCR-SSO FOR COELIAC DISEASE ASSOCIATED HIGH RISK HLA HAPLOTYPES DETECTION

S. Mora Díaz.

Hospital General Universitario, Alicante.

Introduction: Coeliac disease (CD) is an autoimmune chronic pathology that affects 1 out of 100 people worldwide. In CD, an immune response is triggered in the gut, targeting gluten present in wheat, rye and barley. The immune response causes inflamation that destroys gut microvilli leading to malabsorption. Althought clinical symptoms are heterogenic among patients, diarrhea, pain and abdominal distension are the most common ones. CD is a poligenic disease with a strong association with genes located in the human leukocyte antigen (HLA) region at chromosome 6p21, developing in genetically susceptible people. HLA class II molecules are involved in gluten presentation to CD4+ T lymphocytes and are composed of one α and one β chains coded by HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genes, respectively. Most of CD patients (90%-96%) express the heterodimec HLA molecule HLA-DQ2.5 which is coded by HLA-DQB1*02 and HLA-DQA1*05. HLA-DQ2.5 patients homocygotic for HLA-DQB1*02 are at very high risk for developing CD. The following most common CD associated HLA molecule is HLA-DQ8, coded by HLA-DQB1*03:02 and HLA-DQA1*03 and related with moderate risk of CD development. Other HLA molecules like HLA-DQ2.2 (HLA-DQB1*02, HLA-DQA1*02) and HLA-DQ7.5 (HLA-DQB1*03:01, HLA-DQA1*05) have been associated with moderate and low risk, respectively. At our laboratory, we typed HLA-DQA1 and HLA-DQB1 by single specific oligonucleotid PCR (PCR-SSO) which required two different steps normally lasting two working days. For this reason we decided to try real time polymerase chain reaction (qPCR) as an alternative to PCR-SSO for the detection of HLA-DQA1*03/05 and HLA-DQB1*02/03:02 specific alleles.

Objectives: Assess the correlation and discrepacies of CD associated HLA alleles and HLA molecules between PCR-SSO and qPCR.

Methods: Study sample: 200 samples randomly selected from a pool that had been sent for HLA typing by PCR-SSO for clinical purposes were analyzed by qPCR.

Laboratory techniques:

- PCR-SSO was tested by using HISTO SPOT® DQB1 4D / DQA1 (EUROIMMUN) in HISTO SPOT SSO® system following manufacturer's instructions.
- qPCR was tested by using Imegen® Coeliac kit in QuantStudio 5 qPCR (Applied Biosystems).

Statistical analysis: Correlation for HLA-DQA1*03/05 and HLA-DQB1*03:02/05 was assessed between PCR-SSO and qPCR by Chi-Squared test and the percentage of discrepancies was calculated.

Correlation for CD heterodimeric HLA molecules was assessed by Chi-Squared test and the percentage of discrepancies was calculated.

Discrepancies in HLA-DQA1*03/05 and HLA-DQB1*03:02/05 were resolved by using INNO-LIPA® HLA-DQA1 and INNO-LIPA® HLA-DQB1 in Auto-LiPA™ 48 (Fujirebio) following manufacturer's instructions.

Results: Almost a 100% correlation was observed in HLA-DQA1*03, HLA-DQA1*05, HLA-DQB1*03:02 and HLA-DQB1*05 between PCR-SSO and qPCR.

HLA molecules correlation was almost 100% between PCR-SSO and qPCR.

Conclusion: PCR-SSO and qPCR are both valid methods to determine HLA-DQ2.5 (homocygotic and heterocygotic) and HLA-DQ8 in CD.

qPCR is a faster solution to detect HLA-DQ2.5 and HLA-DQ8 molecules.

PCR-SSO reports extra infromation allowing the detection of HLA-DQ2.2 and HLA-DQ7.5 but not qPCR.

Bibliografía:

- Martínez-Ojinaga, E., Molina, M., Polanco, I., Urcelay,

E., & Núñez, C. (2018). HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, *110*(7), 421–426. https://doi.org/10.17235/reed.2018.5399/2017.

- Núñez, C., Garrote, J. A., Arranz, E., Bilbao, J. R., Fernández Bañares, F., Jiménez, J., Perucho, T., Ruiz Casares, E., Sánchez-Valverde, F., & Serrano, J. I. (2018). Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, *110*(7), 458–461. https://doi.org/10.17235/reed.2018.5269/2017.

154
SEGREGACIÓN DE UNA TRANSLOCACIÓN X;5 FAMILIAR Y SÍNDROME DE CRI DU CHAT

P. Lesmes-García Corrales, S. Delgado Macías, J. Sánchez García.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: El síndrome Cri-du-Chat, síndrome del maullido de gato, es una enfermedad genética debido a la deleción del brazo corto del cromosoma 5. Llanto muy característico, facies peculiares, retraso del desarrollo y déficit intelectual son signos clínicos frecuentes. Las características clínicas, severidad y pronóstico están relacionadas con la región cromosómica delecionada, incluyendo la región crítica situada en 5p15.2, o la presencia de otras alteraciones. Las diferencias del fenotipo son atribuibles a diferentes dotaciones genéticas. Aunque se trata de una enfermedad rara (incidencia 1/15000 –1/50000RN), es una de las anomalías cromosómicas más frecuente.

Exposición del caso: Padres sanos no consanguíneos, embarazo espontáneo. Sin embargo, ante imposibilidad de conseguir embarazo previo, la pareja se había sometido a TRHA mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides(ICSI). A las 33 semanas, se observa retraso del crecimiento(CIR) y anomalía cardíaca, ofreciéndose amniocentesis (prueba invasiva) para estudio genético que rechazan.

Recién nacido(RN) con minutos de vida que ingresa desde paritorio por CIR, bajo peso(1720g) y rasgos dismórficos(malformaciones faciales, genitales y anales) así como cardiopatía congénita.

En primeros días de vida se solicita evaluación por Genética ante sospecha de síndrome dismórfico, realizándose cariotipo con bandeo G de alta resolución cuyo resultado fue normal(46,XY). En base a la alta sospecha clínica, se ampliaron estudios citogenéticos más específicos.

Se realiza array CGH(aCGH), detectándose:

arr[GRCh37] Xp22.33p21.3(296520_25813233)x3, 5p15.33p14.3(55550_21535533)x1

Esto implica la presencia de dos anomalías:

- DuplicaciónXp22.33p21.3.
- Deleción5p15.33p14.3.

Ante este resultado se sospecha un reordenamiento cromosómico. El análisis aCGH no permite identificar reordenamientos, por ello se realiza hibridación in situ fluorescente(FISH) con diferentes sondas; pintado cromosómico, locus específico de la región crítica Cri-du-Chat y subteloméricas(Xpter, 5pter). El estudio mediante FISH permite identificar un cromosoma derivativo 5 con deleción 5p15.33p14.3 y presencia de región Xp22.33p21.3. El cariotipo inicial no permitió identificar la anomalía dado que la región duplicada del cromosoma X es prácticamente de igual tamaño y con patrón de bandas muy similar a la región delecionada del cromosoma 5.

Dada las anomalías y los cromosomas involucrados, se recomienda estudio familiar. La madre presenta cariotipo femenino portadora de una translocación cromosómica recíproca entre un cromosoma X y un cromosoma 5 [46,XX. ish t(X;5)(p21.3;p14.3)(5pter+;Xpter+)]. El padre presenta cariotipo masculino normal(46,XY).

Discusión: El síndrome Cri-du-Chat es debido a una delección en 5p. El 80% de los casos son *de novo.* El resto son hijos de portadores de una translocación en desequilibrio, como el caso presentado, siendo éstos más severos.

El estudio familiar confirma origen materno de la translocación en desequilibrio en el RN. Esta dotación cromosómica implica la delección del brazo corto 5p15.33p14.3, responsable del síndrome Cri-du-Chat y duplicación Xp22.33p21.3.

Las mujeres portadoras de esta translocación tienen riesgo de tener descendencia con dotación en desequilibrio debido a una segregación con deleción 5p14.3 y duplicación Xp21.3 o bien duplicación 5p14.3 y deleción Xp21.3. En mujeres portadoras equilibradas, no podemos descartar fenotipo anómalo debido a una posible inactivación preferencial de un cromosoma X.

El análisis citogenético proporciona el diagnóstico definitivo en la mayoría de casos. Las diferentes técnicas son complementarias para diagnosticar casos complejos debidos a reordenamientos.

Bibliografía:

- Cerruti Mainardi, P. “Cri du Chat syndrome”. *Orphanet J Rare Dis*. Vol 1.2006. 33.
- Izatt, L. et al. “Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling: Fourth Edition”. *Clinical Medicine.*12(3). 2012. 297.
- Ajitkumar, A. et al.”Cri Du Chat Syndrome”. *StatPearls.* 2022.

155
SÍNDROME DE ANGELMAN: CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN LACTANTE DE 7 MESES DE EDAD

E. Criado Álamo, J. Cuenca Alcocel, C.G. Puerto Cabeza, N. Padilla Apuntate, J.C. Sánchez Torres, V. Latorre Garcés, M. Díaz Gímenez, J.P. Sánchez Marín.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: El síndrome de Angelman es una enfermedad rara del neurodesarrollo causada principalmente por la pérdida de la función de la copia materna de la ubiquitina-proteína ligasa E3A (*UBE3A*) de la región 15q11-13 del cromosoma 15. Se han descrito en pacientes con dicho síndrome las siguientes características fenotípicas: Retraso en el desarrollo global, discapacidad intelectual severa, epilepsia, alteraciones del lenguaje, comportamiento inapropiadamente feliz, trastornos de movimiento y marcha

atáxica, comportamiento autista, entre otras manifestaciones clínicas. Existen 4 mecanismos etiológicos: deleción de la copia materna 15q11-q13 (70%), mutaciones *UBE3A* heredadas maternas (10%), disomía paterna uniparental del cromosoma 15q11-q13 (2-7%), y defectos de imprinting que ocasionan una disminución de la expresión de *UBE3A* materno (3-5%). El fenotipo más severo en el síndrome de Angelman es por deleción del 15q11-q13.

Exposición del caso clínico: Lactante de 7 meses de edad en seguimiento por Neonatología y Neuropediatría por las siguientes manifestaciones clínicas: Fenotipo anodino con fondo de ojo hipopigmentado, retraso psicomotor, falta de seguimiento visual, escaso contacto e incapacidad para sedestación con hipertonía de extremidades inferiores y risueño (risa inmotivada). Es derivado a la consulta de Genética para determinar la existencia de una correlación genotipo-fenotipo que pudiera justificar la clínica del lactante presente.

Se solicitaron dos tipos de estudios genéticos: El análisis de expansión de tripletes CGG en la región 5'-UTR del gen *FMR1* para el estudio de síndrome de X frágil, y un estudio de la variación en el número de copias (CNVs) por array-CGH 60K.

El análisis del estudio de síndrome de X frágil del lactante fue negativo. En el estudio del array-CGH se detectó una deleción patogénica de aproximadamente 9.1 Mb, en las citobandas 15q11.2q13.3. En la revisión de literatura científica se observó que la deleción detectada correspondía a la región Prader-Willi Angelman.

Discusión: La región 15q11q13 o región Prader-Willi Angelman contiene un grupo de genes improntados, que tienen diferente expresión fenotípica, dependiendo de si el alelo metilado o delecionado es el materno o el paterno. La expresión diferencial de estos genes está causada por trastornos de impronta hermanos: Los genes *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *PWRN1*, *NPAP1*, *SNURF-SNRPN*, entre otros, son genes expresados paternalmente. La pérdida de la expresión de estos genes expresados paternalmente causa el Síndrome de Prader-Willi. Por otro lado, el gen *UBE3A* es un gen expresado por vía materna, defectos en el alelo materno son causa de Síndrome de Angelman.

A falta de estudios que puedan confirmar que el alelo delecionado sea de origen materno o paterno, por las características fenotípicas que presenta el lactante, a destacar especialmente la hipertonía de extremidades inferiores y la risa inmotivada, junto con una revisión exhaustiva de literatura científica, se correlaciona el fenotipo con el genotipo estudiado y se le diagnostica de Síndrome de Angelman.

Es fundamental el estudio genético ante pacientes con retraso psicomotor junto con otras características fenotípicas particulares para un correcto diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, así como un adecuado asesoramiento genético.

Bibliografía:

- Yang L, Shu X et al. Genotype-Phenotype Correlations in Angelman Syndrome. Genes (Basel). 2021 Jun 28;12(7):987.
- Kalsner L, Chamberlain SJ. PraderWilli, Angelman, and 15q11-q13 Duplication Syndromes. Pediatr Clin North Am. 2015 Jun;62(3):587606.
- Butler MG. Clinical and genetic aspects of the 15q11.2 BP1BP2 microdeletion disorder. J Intellect Disabil Res. 2017 Jun;61(6):568579.

156
SÍNDROME DE ARBOLEDA-THAM DEBIDO A UNA VARIANTE *DE-NOVO* EN EL GEN KAT6A

L. Thomlimson, L. Fernández, M. Contreras, A. Díez, N. Ortega, S. Martín, I. Bernardo, P. Ruiz.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción: El Síndrome de Arboleda-Tham se caracteriza por discapacidad intelectual, retraso en el lenguaje, microcefalia y alteraciones en la motilidad gastrointestinal.

Otros hallazgos, como malformaciones cardíacas y estrabismo, aparecen en la mitad de los pacientes. En el 25% de los pacientes se detectan trastornos del espectro autista. En algunos pacientes se describe epilepsia leve y controlada.

Variantes patológicas en el gen *KAT6A* han sido relacionadas con el fenotipo de Síndrome Arboleda-Tham (OMIM 616268), siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante.

Exposición del caso: Se expone el caso de una mujer de 17 años que presenta retraso del desarrollo, trastorno del espectro autista, hipotiroidismo subclínico y epilepsia controlada. En la infancia presentaba escasa ganancia ponderal, asimetría cráneo-facial y microcefalia. No presenta antecedentes familiares relacionados con su clínica y tiene un hermano de 22 años sano.

Se realizó el estudio de exoma en trío formado por la mujer, su padre y su madre mediante NGS (secuenciación masiva) analizando los exones y zonas intrónicas flanqueantes de un los 5277 genes que forman el panel de exoma clínico. Las secuencias obtenidas se han alineado frente al genoma humano de referencia (GRCh37), se han identificado variantes y se ha evaluado su posible patogenicidad mediante consulta de bases de datos y herramientas *in silico*.

Se detectó la variante c.3887dupC en el gen *KAT6A* (NM_006766.5) en heterocigosis. Se trata de una variante que altera el marco de lectura y genera un codón de parada prematuro, dando lugar a una proteína truncada (p.Glu1297ArgfsTer16).

No se encuentra descrita en bases de datos de frecuencia poblacional, lo que indica que su frecuencia es extremadamente baja. Tampoco se encuentra descrita previamente en bases de datos de patogenicidad consultadas (ClinVar y HGMD).

La variante aparece *de-novo* en la paciente, ya que no se detacta en sus progenitores.

Discusión: El caso clínico expuesto describe a una mujer de 17 años que presenta un cuadro clínico de retraso en el desarrollo, trastorno del espectro autista, hipotiroidismo subcnínico y epilepsia, sin antecedentes familiares.

La variante detectada mediante NGS (c.3887dupC) no ha sido reportada previamente en ninguna base de datos, pero existe una alta probabilidad de que sea patológica, ya que da lugar a un codón de parada prematuro, generando una proteína truncada. Variantes patológicas en el gen *KAT6A* han sido relacionadas con el fenotipo de Síndrome Arboleda-Tham (OMIM 616268), con herencia autosómica dominante.

Se ha descrito que las variantes que dan lugar a proteínas truncadas situadas en los exones 16-17 del gen *KAT6A* dan

lugar a discapacidad intelectual moderada-severa, mientras que las situadas en los exones 1-15 dan lugar a discapacidad intelectual leve. En nuestra paciente, la variante se sitúa en el exón 17.

El estudio comparativo de la paciente con sus progenitores determina que éstos no presentan la variante, por lo que ésta aparece en la paciente *de-novo*. Este hecho potencia que pueda ser considerada patológica.

Bibliografía:

- Transl Pediatr. 2021 Jun; 10(6): 1748–1754.

157
SÍNDROME DE GITELMAN: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Santamaría López, F.J. Carretero Coca, P.A. Izquierdo Sayed, C. Velázquez De Castro Del Pino, R. Escobar Conesa.

Hospital Torrecárdenas, Almería.

Introducción: El síndrome de Gitelman (SG) es una tubulopatía pierde sal con una prevalencia estimada de 1/40.000, lo que lo convierte en una de las tubulopatías hereditarias más frecuentes. Se caracteriza por una alcalosis metabólica acompañada de hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalciuria. Este síndrome está causado por mutaciones inactivantes en el gen *SLC12A3*, que codifica para el cotransportador de sodio-cloro sensible a tiazidas (NCCT) expresado en el túbulo contorneado distal. Presenta una herencia autosómica recesiva y la mayoría de pacientes son heterocigotos compuestos para diferentes mutaciones del gen *SLC12A3*. También se asocian a este síndrome mutaciones en el gen *CLCNKB*, que codifica para el canal de cloro CLC-Kb, localizado asimismo en el túbulo contorneado distal.

El SG se inicia normalmente en edad escolar o ya en la edad adulta, presentando una amplia variedad fenotípica: puede manifestarse de manera asintomática o con síntomas leves como fatiga o parestesias, o de manera más grave, con retraso del crecimiento, condrocalcinosis, tetania, rabdomiolisis o arritmias ventriculares.

Las alteraciones analíticas junto con la clínica del paciente pueden orientar al diagnóstico, pero este se confirma únicamente mediante estudio genético. El tratamiento es sintomático, que suele ser suficiente para un correcto control de la enfermedad.

Exposición del caso: Niño de 5 años de edad sin antecedentes familiares de interés y con antecedentes personales de atresia esofágica que acude a urgencias por vómitos incoercibles. Se solicita una analítica de sangre en la que se observa una hipokalemia junto con alcalosis metabólica en la gasometría venosa. Se decide ingreso para tratamiento y estudio ante la sospecha de una tubulopatía. En el estudio completo de la función renal se objetiva hipouricemia con hiperuricosuria, hipokalemia con hiperkaliuria, hipercalcemia con hipocalciuria e hipomagnesemia con hipermagnesuria. Estos datos apuntan a un SG, ante lo cual se decide solicitar un estudio genético. En dicho estudio se identifica mediante secuenciación la mutación missense c.2221G>A (p.G741R) en homocigosis en el exón 18 del gen *SLC12A3*, descrita en la literatura como patogénica y causante de SG.

Desde el diagnóstico, el paciente ha sido ingresado en varias ocasiones por descompensación electrolítica en el contexto de síndrome emético y neumonía. Actualmente, se encuentra estable y es seguido por Nefrología Pediátrica, realizando un tratamiento con hidrogenocarbonato de potasio, pidolato magnésico y fórmula magistral con cloruro de potasio y cloruro de magnesio.

Discusión: El SG se presenta de manera leve o incluso asintomática en la mayoría de los casos. Sin embargo, no podemos pasar por alto aquellos casos que cursan de manera más grave, así como las implicaciones a largo plazo que un diagnóstico y tratamiento tardío producen en estos pacientes. Por ello, es fundamental la realización de un estudio genético en aquellos pacientes que nos hagan sospechar de un SG, para poder así aplicar el tratamiento más acertado y llevar a cabo un adecuado asesoramiento genético.

Bibliografía:

- Blanchard A., *et al*. "Gitelman syndrome: consensus and guidance from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference." *Kidney international* vol. 91,1 (2017): 24-33. doi:10.1016/j.kint.2016.09.046
- Serna Higuita L. M., *et al*. “Síndromes de Bartter y Gitelman: revisión de los aspectos genéticos, fisiopatológicos y clínicos.” *Iatreia* vol. 22, 1 (2012): 67-76. https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/13959.

158
SÍNDROME DE GLASS: A PROPÓSITO DE UN CASO

N. Ortega Unanue, S. Martin Rodriguez, S. Fernandez Landázuri, L. Thomlimson Alonso, A.M. Llorente Lumbreras, I. Bernardo Gonzalez.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción: La introducción del exoma clínico en trío, ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de los síndromes complejos, que son dificiles de catalogar en una entidad clínica concreta. A continuación se expone un caso en el que se refleja la ventaja de realizar este tipo de estudios en un niño que presenta una clínica compleja.

Caso clínico: Niño de 8 años que presenta una clínica basada en epilepsia generalizada desde los 10 meses de vida, retraso del desarrollo global, trastorno de la conducta, hipotonía del lactante, hiperlaxitud, estrabismo y trastorno del metabolismo del cobre.

Estudio genético mediante CGH-array, sin hallazgos significativos. Antecedentes familiares: tía materna y abuelo materno con epilepsia.

Se le realiza un exoma clínico en trío mediante NGS (secuenciación masiva) analizado los exones y zonas intrónicas flanqueantes de los 5277 genes que conforman el panel de exoma clínico KeyExome-GeneSGKit_X. Adicionalmente, se han estudiado la presencia de variantes de número de copia (CNVs) utilizando los datos de cobertura, con el fin de detectar deleciones o duplicaciones de gran tamaño.

Como resultado se detecta la variante patogénica c.1165C>T en heterocigosis en el gen *SATB2* (NM_001172509.1). Se trata de una variante localizada

en el exón 7 del gen *SATB2* que modifica la proteína codificada al sustituir un aminoácido arginina por cisteína (p.Arg389Cys). No se encuentra descrita en bases de datos de frecuencia poblacional, lo que indica que su frecuencia es extremadamente baja. Se encuentra en bases de datos de patogenicidad descrita en varias ocasiones como variante patogénica (Clinvar: 381575, dbSNP: rs1057521083, HGMD: CM149165), asociada al fenotipo de Síndrome de Glass (OMIM: 612313).

Conclusión: El síndrome de Glass se caracteriza por retraso generalizado del desarrollo, con marcado retraso del lenguaje y discapacidad intelectual de grado variable. Los individuos afectos a menudo manifiestan hipotonía y dificultad para la alimentación en la infancia, así como alteración del comportamiento (agresividad, hiperactividad, espectro autista). De forma menos frecuente puede aparecer restricción del crecimiento, defectos cardíacos congénitos, epilepsia. En cuanto a las dismorfias faciales, se han descrito pacientes con anomalías en el paladar, micrognatia, cara alargada, forma anormal de los incisivos centrales superiores, dientes apiñados, estrabismo. Sin embargo, las dismorfias faciales no se consideran lo suficiente distintivas (ni están siempre presentes) como para contribuir al diagnóstico clínico. La mayoría de los casos están causados por variantes de-novo. El estudio comparativo del paciente con sus progenitores determina que éstos no presentan la variante, por lo que ésta aparece en el paciente de-novo.

Como consejo genético, dado que los progenitores no presentan la variante patológica, 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 debido a la posibilidad de que exista un mosaicismo germinal en alguno de los progenitores. En la literatura científica se han reportado familias con mosaicismo germinal parental en el gen *SATB2*. En cualquier caso, en una nueva gestación podría descartarse la presencia de la variante realizando un estudio en líquido amniótico.

Bibliografía:

- Bengani H et al. Clinical and molecular consequences of disease-associated de novo mutations in SATB2. Genet Med. 2017Aug;19(8):900-908. doi:10.1038/gim.2016.211.
- Zarate YA et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK458647/

159
SÍNDROME DE INVERSIÓN DUPLICACIÓN DEL CROMOSOMA 15Q. A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Cuenca Alcocel, J.C. Sánchez Torres, J.P. Sánchez Marín, E. Criado Álamo, N. Padilla Apuntate.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: El síndrome de inversión duplicación del cromosoma 15q, tetrasomía parcial del cromosoma 15 o idic 15 es debido a una alteración numérica y estructural. La clínica es variable pudiendo presentar hipotonía central temprana, retraso psicomotor, conducta autista y crisis epilépticas. La alteración de este síndrome sería una duplicación e inversión de la zona que comprende la región terminal del brazo corto hasta la región q12q13 del cromosoma 15. En esta región (15q11-q13) están incluidas las regiones críticas de los síndromes de Angelman y Prader-Willi.

Esta región (15q11-q13) es inestable debido a que hay elementos de ADN repetidos que pueden dar lugar a reordenamientos estructurales que afectan esta región como deleciones, translocaciones, inversiones y cromosomas marcadores supernumerarios siendo la mayoría de estos cromosomas dicéntricos con una zona de eurocromatina e incluyendo o no la región 15q11-q13.

Exposición del caso: Niño de 1 año con retraso del desarrollo psicomotor, movimientos estereotipados en miembros superiores y boca, no fija la atención ni atiende y no realiza bipedestación activa. Ante la presencia de retraso del desarrollo psicomotor se le realizó los estudios genéticos de X-Frágil y Array-GCH:

- XFrágil: Normal.
- ArrayGCH: (ISCN2016): arr[GRCh37]15q11.1q13.1 (20,190,548-28,940,098)x4 Variación en número de copias (CNV): 8,7 Mb.

Se encontraron 4 copias de la región 15q11.1q13.1 en la que estaban incluidos los siguientes genes: *MKNR3, MAGEL2, HERC2, SNRPN, UBE3A, NDN, OCA2, NIPA1, GABRB3* y *GABRA5* asociado con el Síndrome de duplicación del cromosoma 15q11-q13 (OMIM#608636) y las siguientes características clínicas: autismo, retraso mental, ataxia, convulsiones, retrasos en el desarrollo y problemas de conducta.

Para poder determinar la naturaleza del reordenamiento, se le solicitó también un cariotipo de bandas G y un FISH:

- Cariotipo de bandas G: 47, XY,+idic(15)(q11.1;q13). Hay un cromosoma marcador que se identifica como una parte del cromosoma 15 duplicada e invertida.
- FISH: se usaron la sonda problema 15q11.2 y la sonda control 15q24.
  - Cromosoma 15 normal: 1 copia 15q11.2 y 1 copia 15q24.
  - Cromosoma 15 marcador: 2 copias 15q11.2 y 0 copias 15q24.

Se les solicitó cariotipo también a los progenitores, siendo en ambos el resultado normal.

Estas pruebas permitieron diagnosticar al paciente del síndrome de inversión duplicación del cromosoma 15q con un modo de herencia de novo.

Discusión: Este caso demuestra lo siguiente:

- Ante la presencia de retraso del desarrollo psicomotor en edad pediátrica hay que realizar estudio X-Frágil y Array-GCH para descartar/orientar algún síndrome genético.
- La necesidad de ampliar el estudio genético a cariotipo y FISH cuando encontramos en el array-GCH estas anomalías con el fin de saber cómo es la alteración y orientar el caso para su seguimiento multidisciplinar.

Este síndrome se trata de una enfermedad rara con una prevalencia de 1:30000 nacimientos y afecta por igual a ambos sexos, aunque puede estar subestimada debido a que en algunos pacientes son asintomáticos o varían los síntomas dependiendo del tamaño de la duplicación.

Bibliografía:

- Kalsner L, Chamberlain SJ. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 Duplication Syndromes. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(3):587-606.
- Park DH et al. A Nine-Month-Old Boy With Isodicentric

Chromosome 15: A Case Report. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2013;37(2):291.
- Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008;3(1):30.

160
SÍNDROME DE KALLMAN: UN RARO CASO DE HERENCIA DIGÉNICA DIAGNOSTICADO MEDIANTE ANÁLISIS DE EXOMA COMPLETO POR SECUENCIACIÓN MASIVA

D.H. Heredero Jung, E. Marcos Vadillo, M.J. García Salgado, B. García Berrocal, P. Prieto Matos, C. Criado Muriel, M. Isidoro García.

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

Introducción: El Síndrome de Kallman es una enfermedad rara (1/120.000 niñas; 1/30.000 niños) que cursa de forma característica con hipogonadismo hipogonadotropo (por déficit de GnRH) asociado o no a anosmia o hiposmia. Se diagnostica frecuentemente en la pubertad, al detectar un retraso en el desarrollo puberal. Alrededor de un 30% de los casos de Síndrome de Kallman se relacionan con mutaciones en distintos genes, siendo algunos de los más frecuentes *ANOS1*, *PROKR2* o *FGFR1*. El patrón de herencia de *ANOS1* es recesivo ligado a X, pero se han descrito algunos casos heterocigotos compuestos o de herencia digénica que presentan la enfermedad.

Exposición del caso: Mujer de 16 años en seguimiento por retraso puberal, talla baja para talla diana (155.8 cm; p13, -1,13 DE), tiroiditis autoinmune (anticuerpos anti-TPO positivos) con función tiroidea normal e hipogonadismo hipogonadotropo, en tratamiento con estradiol oral o transdérmico. Tanner I-II. No se objetiva alteración del olfato.

Tras la extracción de ADN a partir de sangre total, recogida en tubo con EDTA, en un sistema automatizado MagNAPure Compact® (Roche Diagnostics) y la cuantificación y evaluación de la calidad en un espectrofotómetro Biophotometer (Eppendorf), se realizó la secuenciación del exoma completo en la plataforma NextSeq 500/550 (Illumina). Para ello, se preparó la librería con tecnología *TruSeq* (Illumina) y fragmentación sónica, y se realizó la captura del exoma completo utilizando *xGen™ Exome Research Panel* (Integrated DNA Technologies, IDT), que incluye exones y regiones intrónicas adyacentes a los genes a estudio. Los datos se analizaron alineando las lecturas obtenidas frente a la versión GRCh37/hg19 del genoma humano.

Se realizó el análisis bioinformático de las secuencias obtenidas mediante alineamiento con el genoma de referencia (*bwa-mem*) y llamada de variantes en la plataforma VarSome Clinical, previa demultiplexación y *trimming* de adaptadores en NextSeq y generación de archivos FASTQ en Unix.

Se obtuvieron 106054 variantes, de entre las cuales se consideró el estudio de 2 de ellas relacionadas con el Síndrome de Kallman, *PROKR2* (NM_144773.4):c.518T>G (p.Leu173Arg) y *ANOS1* (NM_000216.4):c.536A>G (p.Tyr179Cys), siendo la primera de ellas probablemente patogénica y la segunda de significado incierto, según las guías del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Las variantes fueron confirmadas por secuenciación Sanger, y el estudio de segregación con los progenitores reveló una herencia en trans.

Discusión: Se han descrito casos de herencia digénica en el Síndrome de Kallman a través de *PROKR2*, junto a mutaciones en otros genes, entre ellos *ANOS1*. En la base de datos *STRINGdb* se establece una asociación por minería de texto entre ambos genes. Este caso parece apoyar la posibilidad de una herencia digénica en este síndrome, con lo que resulta de interés el análisis genético en profundidad, con paneles amplios, para poder revelar casos pocos comunes, como el presente.

Bibliografía:

- Dodé C, Teixeira L, Levilliers J, et al. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. PLoS Genet. 2006;2(10):e175. doi:10.1371/journal.pgen.0020175
- Canto P, Munguía P, Söderlund D, Castro JJ, Méndez JP. Genetic analysis in patients with Kallmann syndrome: coexistence of mutations in prokineticin receptor 2 and KAL1. J Androl. 2009;30(1):41-45. doi:10.2164/jandrol.108.005314
- MedlinePlus [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [updated 2022 May 11]. Kallman syndrome; [updated 2016 Dec 1; cited 2022 May 13]; [about 5 p.]. Available from: https://medlineplus.gov/genetics/condition/kallmann-syndrome/#resources.

161
SÍNDROME DE KLEEFSTRA: CASO CLÍNICO

S. Fernández-Landázuri, L.T. Alonso, M. G. Contreras, N. Ortega U., S. Martin R., I. De Miguel Alonso, I. Bernardo González.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción: El Síndrome de Kleefstra (OMIM 610253), con herencia autosómica dominante, se caracteriza por presentar discapacidad intelectual de grado moderado-severo, junto con retraso severo en el lenguaje, hipotonía, microcefalia, braquicefalia, hipertelorismo, sinofrisis, cejas arqueadas, región media del rostro con hipoplasia, nariz corta con narinas hacia arriba, lengua protuberante con labio inferior evertido y comisuras de la boca hacia abajo.

La mayoría de los casos descritos de síndrome de Kleefstra son causados por variantes de novo.

Exposición del caso: Hombre de 21 años que presenta epilepsia y limitación cognitiva. No constan antecedentes familiares de interés.

Se analizó el exoma clínico de trío, formado por el paciente, padre y madre (confirmando padres biológicos por QF-PCR). El estudio se realizó por NGS (secuenciación masiva), analizándose los exones y zonas intrónicas flanqueantes de los 5.277 genes que conforman el panel de exoma clínico KeyExome-GeneSGKit_X. Las secuencias obtenidas (NextSeq. Illumina) se alinearon frente al genoma humano de referencia (GRCh37), se identificaron variantes y se evaluó su posible patogenicidad mediante consulta de bases de datos y herramientas in-silico.

Los resultados de la NGS fueron:

Se detectó la variante c.2725T>C en el gen *EHMT1* (NM_024757.5) en heterocigosis. Se trata de una variante localizada en el exón 19, que altera la proteína codificada

al sustituir un aminoácido de cisteína por arginina (p.Cys909Arg).

La variante no se encuentra registrada en las bases de datos poblacionales ni en las bases de datos de patogenicidad. La mayoría de los predictores in-silico consultados consideran que puede tratarse de una **variante probablemente patogénica**.

Se trata de una variante de-novo: no se detecta en ninguno de los progenitores.

Discusión: La variante no está registrada en ninguna base datos, sin embargo, la clasificamos como una **variante probablemente patogénica** por los siguientes motivos:

- Se trata de una variante de-novo, ya que no se detecta en ninguno de los progenitores.
- La mayoría de los predictores in-silico la clasifican como patogénica.
- Variantes patogénicas en el gen EHMT1 dan lugar al **Síndrome de Kleefstra**, compatible con el fenotipo del paciente. Esta entidad clínica presenta una herencia autosómica dominante y se caracteriza por retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual. La forma clásica es debida a deleciones subteloméricas en el cromosoma 9q, que incluye el gen *EHMT1* (OMIM: 610253). Sin embargo, en el 25% de los individuos el síndrome es debido a variantes puntuales en el gen *EHMT1*, como ocurre en nuestro paciente. El grado de discapacidad intelectual suele ser severo en la forma clásica, con un retraso grave en la expresión oral; sin embargo, hay descritos pacientes en los que la discapacidad cognitiva es moderada. El resto de la clínica que define el síndrome es variada, no presente en todos los pacientes, e incluye: epilepsia, hipotonía, tendencia a desarrollar infecciones respiratorias, alto peso al nacer. Los rasgos distintivos faciales, más evidentes en la infancia, son: hipertelorismo, narinas antevertidas, sinofridia.

El laboratorio clínico, a través del diagnóstico genético, ésta contribuyendo a la resolución de casos clínicos.

Bibliografía:

- Kleefstra T et al. Further clinical and molecular delineation of the 9q subtelomeric deletion syndrome supports a major contribution of EHMT1 haploinsufficiency to the core phenotype. J Med Genet. 2009;46(9):598-606.

162
SÍNDROME DE LOWE: EXPOSICIÓN DE UN CASO

M. Santamaría López, P.A. Izquierdo Sayed, R. Cerdà Sevilla, F.J. Carretero Coca, C. Velázquez De Castro Del Pino, R. Escobar Conesa.

Hospital Torrecárdenas, Almería.

Introducción: El síndrome de Lowe (SL) es un trastorno multisistémico con una prevalencia estimada de 1/500.000 causado por un déficit de actividad de la enzima inositol polifosfato 5-fosfatasa OCRL-1, codificada por el gen OCRL. Dicha enzima se encuentra primordialmente en el aparato de Golgi celular, y está involucrada en diferentes procesos, tales como el transporte transmembrana y la remodelación del citoesqueleto de actina.

El SL se transmite en la mayoría de casos por herencia ligada al cromosoma X, con variantes en el gen *OCRL*. Una minoría de casos se atribuyen a variantes de novo en este mismo gen. Los varones afectados sufren la enfermedad, mientras que las mujeres portadoras son asintomáticas o presentan síntomas leves.

La enfermedad se caracteriza por la tríada de cataratas congénitas bilaterales, deficiencia intelectual y disfunción tubular renal proximal de tipo Fanconi que progresa a fallo renal. Los primeros signos presentes al nacimiento son la catarata bilateral y la hipotonía muscular. Otras características son acidosis metabólica severa, desequilibrio electrolítico, retraso del crecimiento, trastornos de la conducta y artropatía debilitante. El tratamiento es sintomático y la supervivencia ronda los 30-40 años.

Exposición del caso: Neonato nacido a las 27 semanas de gestación sin antecedentes familiares de interés que al nacimiento presenta cataratas bilaterales, hipotonía y acidosis metabólica. Se sospecha de una infección congénita, siendo el estudio negativo para toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes simple. Se decide el estudio de la función renal, objetivandose una tubulopatía proximal de tipo Fanconi junto con leve ectasia piélica derecha en la ecografía renal. Tras la estabilización del paciente, se procede al alta con la sospecha diagnóstica de SL, para lo que iniciará tratamiento con bicarbonato y se realizará un seguimiento. Como parte de dicho seguimiento, se solicita un estudio genético, identificándose por secuenciación la variante c.889-11G>A del intrón 10 del gen *OCRL*, recogida en la bibliografía y bases de datos mutacionales como una variante con significado biológico patogénico y causante del SL. Esta variante provoca una región de splicing anormal, generando una región aceptora del exón 11 más pequeña, que provoca la inserción de tres nuevos aminoácidos, una asparagina, una serina y un codón de STOP al comienzo del exón 11, provocándose la aparición de una proteína truncada con una actividad enzimática prácticamente nula.

Desde el diagnóstico, la tubulopatía ha ido progresando hasta una insuficiencia renal crónica de grado 2. Neurológicamente, el paciente presenta retraso psicomotor así como epilepsia focal motora.

Discusión: El SL es una enfermedad rara y de mal pronóstico, con una esperanza de vida que raramente supera los 40 años. Por tanto, el diagnóstico precoz y certero es fundamental para poder aplicar el tratamiento más idóneo para mejorar la calidad de vida del paciente, así como para llevar a cabo un adecuado consejo genético, con el estudio de los progenitores y familiares directos. Para ello, el estudio genético tiene vital importancia al ser necesario tanto para el diagnóstico de confirmación como para la identificación de nuevas variantes con posible correlación clínica.

Bibliografía:

- Bökenkamp A., Ludwig M. “The oculocerebrorenal syndrome of Lowe: an update.” *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* vol. 31,12 (2016): 2201-2212. doi:10.1007/s00467-016-3343-3
- Chou Y. Y., et al. “Identification of OCRL1 mutations in two Taiwanese Lowe syndrome patients.” *Acta paediatrica Taiwanica = Taiwan er ke yi xue hui za zhi* vol. 46,4 (2005): 226-9.

163
SÍNDROME DE MELAS: A PROPÓSITO DE UN CASO

L.M. Bernal Bolaños, E. Fernández Grande, M.J. Extremera García, I.J. Peral Camacho, M.Á. González García.

Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera.

Introducción: El síndrome de MELAS es una enfermedad mitocondrial caracterizada por presentar acidosis láctica, encefalomiopatía y episodios tipo apoplejía. Los individuos afectados tienden a ser normales al nacer y en la infancia, desarrollándose la enfermedad posteriormente.

Exposición del caso: Hombre de 35 años, que presenta hipoacusia y diabetes mellitus tipo 1, ambas patologías debutaron de forma paralela hace aproximadamente dos años. Acude al Servicio de Urgencias por presentar alteraciones del lenguaje, de la visión y de la marcha, cefaleas y debilidad general. Durante su ingreso, se le diagnóstica de un episodio tipo ictus.

En las determinaciones analíticas realizadas al paciente destacan: glucosa 120 mg/dL (70-100), creatina quinasa total 225 U/L (40-200) y lactato 7,5 mmol/L (0,4-2), no presentando alteraciones reseñables los demás parámetros bioquímicos.

En el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), encontramos proteínas de 67 mg/dL (15-45), glucosa de 120 mg/dL (40-70) y lactato de 6,6 mmol/L (2,8-3,5).

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 fue negativa, tanto en muestra nasofaríngea como en LCR.

Anatomía patológica LCR: negativo para malignidad.

La tomografía axial computarizada cráneo-encefálica, angio-resonancia magnética de troncos supra aórticos y electroencefalograma evidenciaron lesiones de los lóbulos temporales y occipitales.

Debido a la sospecha de síndrome de MELAS, se decide realizar un estudio genético de las mutaciones A3243G, A3252G, C3256T, T3271C y T3291C en el gen MTTL1. Se detecta la mutación m.3243A>G en heteroplasmia en el gen MTTL1.

Discusión: La sordera y diabetes mellitus tipo 1 del paciente, junto con el episodio de lesiones tipo ictus-like y debilidad general, son compatibles con un síndrome de MELAS.

Las analíticas sanguíneas evidencian acidosis láctica, en el estudio del LCR están elevadas las proteínas y el ácido láctico, lo que explica la afectación neurológica del paciente. Los niveles séricos de glucosa y creatina quinasa elevados, aunque no son específicos de este síndrome, ayudan en el diagnóstico diferencial.

La acidemia láctica que sufre el paciente, se explica por la incapacidad de las mitocondrias disfuncionales a degradar azúcares y su consecuente acumulación de lactato. Los aumentos de creatina quinasa y glucosa se relacionan con la incapacidad de las mitocondrias para generar ATP suficiente para satisfacer las necesidades energéticas del tejido muscular y para la secreción de insulina.

En el estudio genético se confirma la existencia de síndrome de MELAS, pues la mutación del ADN mitocondrial (ARNt transición Adenina por Guanina en posición 3243), según la bibliografía consultada, está presente en el 80% de los casos.

Asesoramiento genético: El padre del paciente afectado no está en riesgo de tener la variante patógena y no es necesario su estudio. Sin embargo, la madre, al tratarse de una enfermedad mitocondrial, tiene riesgo de tener la variante patógena y puede no tener síntomas. La cual, transmitirá la variante patógena a toda su descendencia independientemente del sexo, pudiendo padecer la enfermedad o no. Sin embargo, nuestro paciente, al ser varón, no podrá transmitir la variante patológica a su descendencia.

164
SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 15Q11.2: SERIE DE CUATRO CASOS CON TRASTORNO DEL NEURODESARROLLO Y/O PROBLEMAS CONDUCTUALES

P. Sienes Bailo[1], N. Goñi Ros[1], C. Abadía Molina[1], M. Marrero Afonso[1], J.C. Sánchez Torres[1], J.P. Sánchez Marín[1], M.J. Alcaine Villaroya[2], R. González Tarancón[1], A. López Lafuente[1], S. Izquierdo Álvarez[1].

[1]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; [2]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: La microdeleción 15q11.2 abarca una región de ~500 kb ubicada entre los puntos de ruptura del brazo largo proximal BP1 y BP2 en la región cromosómica 15q11-13 e involucra cuatro genes no improntados: *TUBGCP5, CFYIP1, NIPA1* y *NIPA2*. Entre las manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de microdeleción 15q11.2 se encuentran retraso madurativo (73%), trastornos del lenguaje (67%), retraso psicomotor (42%), trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad (35%) y trastorno del espectro autista (27%), entre otros. Sin embargo, no todos los individuos con la microdeleción presentan un fenotipo clínico aparente, habiéndose asociado esta con penetrancia baja o incompleta y expresividad variable. Su prevalencia estimada entre pacientes estudiados genéticamente debido a problemas conductuales, cognitivos y/o psiquiátricos es del 0,6-1,3%.

Exposición del caso: Se presentan cuatro pacientes pediátricos, varones, estudiados por contextos clínicos de trastornos del neurodesarrollo, en los que se identificó mediante array-CGH de 60K la presencia de la microdeleción 15q11.2 tras descartar la condición de portadores de la expansión del triplete Citosina-Guanina-Guanina en el gen *FMR1.* En la tabla se recogen las manifestaciones clínicas, estudios de progenitores y resultados de los estudios genéticos realizados.

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA); Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH); Trastorno del Espectro Autista (TEA); Variante probablemente patogénica (VPP).

Discusión. Con los avances de las nuevas tecnologías genéticas y la accesibilidad de las pruebas, el síndrome de microdeleción 15q11.2 está emergiendo como una de las alteraciones citogenéticas más comunes identificadas en individuos con trastorno del neurodesarrollo, trastorno del espectro autista y otras presentaciones relacionadas, con una baja penetrancia estimada en el ~10%. En la literatura, se han reportado tasas de aparición *de novo* de la microdeleción del 5-22%, mientras que los escasos

Caso	Edad (años^{meses})	Manifestaciones clínicas	Cariotipo molecular	Interpretación	Genes delecionados	Tamaño deleción (kb)	Estudio progenitores
1	14^{8}	TEA Discapacidad intelectual Retraso del lenguaje Pubertad adelantada TDAH Dificultades para masticación Acude a Eduación Especial	arr[GRCh37] 15q11.2(22756505_23179948)x1	VPP	*TUBGCP5* *CFYIP1 NIPA2* *NIPA1*	~423	Los padres descartan realizarlo
2	9	TEA TDAH Tics Talla baja en tratamiento con hormona de crecimiento	arr[GRCh37] 15q11.2(22756505_23249681)x1	VPP	*TUBGCP5* *CFYIP1 NIPA2* *NIPA1* *WHAMML1*	~493	Heredada del padre (asintomático) Hermana menor también portadora asintomática
3	14	TEA con muy buena evolución Hipersensibilidad a ruidos Dilatación pielocalicial	arr[GRCh37] 15q11.2(22765628_23217514)x1	VPP	*TUBGCP5* *CFYIP1 NIPA2* *NIPA1* *WHAMML1*	~451	Heredada de la madre (asintomática)
4 (hermano de 3)	4^{6}	TEA Retraso psicomotor y del lenguaje Déficit en la comunicación e interacción social Fenotipo peculiar Dilatación pielocalicial	arr[GRCh37] 15q11.2(22698522_23066099)x1 *Diferente diseño de array-CGH al utilizado con su hermano. **Adicionalmente: se identifica mediante Exoma Trío la VPP **c.792_794del (p.Thr265del)** en el gen ***CTCF*** *de novo* asociada con **Discapacidad Intelectual tipo 21 Autosómica Dominante**	VPP	*TUBGCP5* *CFYIP1 NIPA2* *NIPA1 parcial*	~368	
Comunicación 164.							

datos de herencia disponibles indican que es heredada de progenitores con (~35%) o sin (~51%) problemas de aprendizaje o conductuales conocidos en los casos restantes.

Bibliografía:

- Butler MG. Clinical and genetic aspects of the 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion disorder. J Intellect Disabil Res. 61-6 (2017): 568-79.
- Cox DM. The 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion syndrome: a review. J Mol Sci. 16-2 (2015): 4068-82.
- Vanlerberghe C. 15q11.2 microdeletion (BP1-BP2) and developmental delay, behaviour issues, epilepsy and congenital heart disease: a series of 52 patients. Eur J Med Genet. 53-3 (2015): 140-7.

165
SÍNDROME DE NOONAN: MÁS ALLÁ DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO

M. Maiques Camarero, A. Espuch Oliver, J. Timón Zapata, M.T. Gil Ruiz.

Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina.

Introducción: El Síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético autosómico dominante caracterizado por anomalías craneofaciales, cardiopatía congénita y talla baja. Se han descrito más de 20 genes asociados al SN implicados en la vía de señalización de las RAS-MAPK, produciéndose un solapamiento clínico con otras entidades de fenotipo similar denominadas Rasopatías. El abordaje multidisciplinar a partir del diagnóstico genético es fundamental.

Exposición del caso: Se deriva a la consulta de consejo genético (CG) del centro de referencia de nuestro hospital a un varón de 2 años, en estrecho seguimiento desde la gestación al detectarse en la semana 29 de embarazo polihidramnios y sospecha de estenosis duodenal. Es el segundo gemelo de una gestación bicorial-biamniótica, siendo el primer gemelo de características fenotípicas normales. Entre los hallazgos al nacimiento destacan displasia valvular pulmonar con estenosis leve-moderada, hipotonía cervico-axial y dificultades en la alimentación por débil succión. Acude a tratamiento de rehabilitación y estimulación desde los 7 meses de edad. Presenta varios ingresos hospitalarios por procesos catarrales que agravan su patología produciendo episodios de broncoespasmo, durante los cuales se va poniendo en evidencia una facies peculiar en forma de triángulo invertido, con fisuras palpebrales descendentes e hipertelorismo, orejas de implantación baja, cuello ancho y paladar ojival, además de un retraso en el desarrollo psicomotor y talla baja por debajo del percentil 4. Se solicitó al Laboratorio estudio de cariotipo, CGHarray 180K, FISH con sondas dirigidas a descartar síndrome de Prader Willi y Glucosaminglucanos en orina para descartar mucopolisacaridosis, resultando todos ellos negativos.

Ante el retraso en la atención al paciente desde la consulta de CG de más de un año, y tras varias reclamaciones infructuosas por parte de los servicios de pediatría y endocrinología, se consulta con nuestro Laboratorio sobre la posibilidad de ir realizando el estudio genético. Se decide

analizar por Next Generation Sequencing (NGS) un panel que incluye 26 genes relacionados con rasopatías, hallando una variante patogénica en heterocigosis en el gen PTPN11 (NP_002825.3:p.Tyr63Cys) asociada al diagnóstico de SN.

Discusión: La afectación multisistémica del SN requiere atención y seguimiento multidisciplinar para poder abarcar todas las manifestaciones clínicas que pueden llegar a desarrollarse, por lo que es necesario conocer cuanto antes el diagnóstico, que además puede condicionar el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana dependiendo de la variante mutada.

Una vez se obtuvo el diagnóstico genético, nos pusimos en contacto con la genetista clínica para que citara cuanto antes a la familia, informara sobre los resultados y solicitara el análisis de la variante en los progenitores, que resultó negativo. Por tanto, la variante detectada es un caso "de novo".

Esta participación del Laboratorio en la toma de decisiones para solicitar un estudio genético, nos animó a revisar más casos pendientes de ser valorados en la consulta de CG de nuestro hospital de referencia, a ampliar nuestra formación en el campo de la Genética Clínica y finalmente a introducir en nuestro hospital, 3 años más tarde, una consulta de CG para la atención de los pacientes de nuestra área.

Bibliografía:

- Carcavilla A. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. An Pediatr (Barc) 2020; 93(1):61.e1-61.e14
- Burkitt-Wright. E. Noonan syndrome. UpToDate. Apr 2022

166
SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Guerrero Llobregat, A. Peña Cabia, R. Gómez Fornell, E. Colastra Ugena, M. Chilet Sáez, E. Prada De Medio.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introducción: El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) es un trastorno metabólico, con herencia autosómica recesiva, caracterizado por la presencia de múltiples malformaciones y trastorno intelectual. Pertenece al grupo de enfermedades raras, con prevalencia muy baja e incidencia de 1:20.000-40.000 recién nacidos vivos.

Es debido a una anomalía congénita en la síntesis del colesterol, causada por mutaciones en el gen DHCR7 que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13.4). Estas mutaciones conducen a déficit de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa que convierte el 7-dehidrocolesterol (7DHC) y 8-dehidrocolesterol (8DHC), en colesterol. Su diagnóstico bioquímico se basa en el estudio de esteroles en plasma con niveles elevados de 7DHC y 8DHC junto con niveles de HDL, LDL y colesterol total disminuidos.

Se confirma el diagnóstico mediante estudio genético, con la identificación de variantes bialélicas patogénicas del gen DHCR7 mediante pruebas de genética molecular.

Presentamos el caso de una paciente de nuestro centro.

Exposición del caso: Lactante con antecedentes de detección de CIR (crecimiento intrauterino retardado) en segundo trimestre de gestación, con sospecha de feto sindrómico que ingresa en Neonatología tras nacimiento, con signos de hipotonía severa e importante dificultad para alimentación precisando, asocia fenotipo sindrómico que incluye micrognatia, con boca pequeña, fisura palatina, extremidades superiores e inferiores cortas, presencia de polidactilia postaxial en miembros superior e inferior derechos, sindactilia de 2º y 3er dedos de miembros inferiores y genitales externos normales. Asocia ductus arterioso persistente. Con la sospecha clínica de SLO se realiza estudio bioquímico y metabólico detectándose niveles disminuidos de colesterol:

COLESTEROL TOTAL	29 mg/dL (VR: 151-200)
HDL	8.8 mg/dL (VR: 40-69)
LDL	3.4 mg/dL (VR: 80-160)

Y niveles elevados de 7DHC y 8DHC que se determinaron mediante metodología de cromatografía de gases:

7-DHC	1424 µmol/L (VR: < 8)
8-DHC	711,2 µmol/L (VR: <2)

Confirmación mediante estudio genético del gen DHCR7.

La paciente presentó descompensaciones severas, falleciendo a los 4 meses de vida al asociarse con un fenotipo grave de la enfermedad.

Discusión del caso: Mediante el estudio genético se identificó la presencia en heterocigosis compuesta de las variantes c.730G>A (p.Gly244Arg) y c.1190C>T (p.Ser397Leu) en el gen DHCR7, clasificadas como probablemente patogénicas. La metodología empleada consiste en extracción del DNA y amplificación de la región codificante y las zonas intrónicas flanqueantes del gen DHCR7. Se secuencian los fragmentos amplificados mediante el método Sanger con el secuenciador automático ABI3130 y el consiguiente análisis de la secuencia obtenida.

Al confirmarse el diagnóstico es necesario un adecuado asesoramiento genético a la familia. Pareja no consanguínea. Como antecedentes, la madre había presentado dos abortos previos (uno voluntario por malformación fetal no filiada). Se ofreció estudio en los progenitores para confirmar su estado de portadores asintomáticos. El riesgo de tener descendencia afecta es del 25%, en cada embarazo. Para evitarlo es posible realizar técnicas de reproducción humana asistida y técnicas de diagnóstico prenatal. Se debe ofrecer asesoramiento genético al resto de miembros de la familia en riesgo de ser portadores.

Bibliografía:

- P. E. Jira. Smith-Lemli-Opitz Syndrome and the DHCR7 Gene. Annals of Human Genetics (2003), 67,269–280.
- M. Witsch-Baumgartner. Mutational Spectrum in the 7-Sterol Reductase Gene and Genotype-Phenotype Correlation in 84 Patients with Smith-Lemli-Opitz Syndrome. Am. J. Hum. Genet. 66:402–412, 2000
- C Patrono. Two novel mutations of the human delta7-sterol reductase (DHCR7) gene in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome. MCP 2002 Aug;16(4):315-8

167
SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU. A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Valderrama Sanz, M.L. Azurmendi Funes, A. Pérez-Alija Fernández, S. García Muñoz, R. Jiménez Torres.

Hospital la Inmaculada del Servicio Andaluz de Salud, Huercal Overa.

Introducción: El síndrome de Von Hippel-Lindau es un síndrome oncológico familar de herencia autosómica dominante causado por la inactivación de la proteína VHL y que se caracteriza por el desarrollo de múltiples tumores vasculares tanto benignos como malignos, siendo las más frecuentes el hemangioblastoma retiniano, cerebeloso y espinal, el carcinoma de células renales (CCR), el feocromocitoma y los tumores pancreáticos. El síndrome de Von Hippel-Lindau es una enfermedad compleja cuyo diagnóstico es complicado.

Exposición del caso: Mujer de 56 años de edad intervenida de un tumor en las gládulas suprarrenales hace 20 años. Hemangioma cerebeloso en 2002. Cáncer de ovario en 2009 con recidiva en 2011. Madre con cáncer de mama. Se realiza estudio genético BRCA1 y 2 siendo negativos. Actualmente con hemangioblastoma cerebeloso izquierdo. Ante toda la historia clínica de la paciente se sospecha de Síndrome de Von Hippel-Lindau y se la deriva a la consulta de Genética Clínica para estudio genético obteniéndose los siguientes resultados:

La paciente presenta en heterocigosis la variante c.500G›A (p.Arg167Gln, rs5030821) del gen VHL clasificada como una variante patogénica. Este cambio de secuencia sustituye la arginina por la glutamina en el codón 167 de la proteína VHL (p.Arg167Gln). El residuo de arginina está muy conservado y hay una pequeña diferencia fisicoquímica entre la arginina y la glutamina. Esta variante no está presente en las bases de datos poblacionales (ExAC sin frecuencia) y se ha notificado en varios pacientes y familias afectadas por feocromocitoma, hemangioblastoma del sistema nervioso central y de la médula espinal, carcinoma de células renales y quiste pancreático. Se ha determinado que una sustitución de cambio de sentido o de sentido erróneo diferente en este codón (p.Arg167Trp) es patógena (PMID: 8730290, 7987306). Esto sugiere que el residuo de arginina es crítico para la función de la proteína VHL y que otras sustituciones de cambio de sentido o de sentido erróneo en esta posición pueden ser también patogénicas. Los estudios experimentales han demostrado que este cambio de sentido erróneo interrumpe la función normal de la proteína VHL (PMID: 19602254, 15574766, 19030229, 19252526). Por estas razones, esta variante ha sido clasificada como patógenica.

Una vez conocido el diágnostico de la paciente se procedió al estudio de la hija, obteniéndose un resultado también patogénico para el gen VHL.

Discusión: La importancia del diagnóstico temprano de las personas con síndrome de Von Hippel-Lindau es importante debido a los estudios de prevención que se realizan a lo largo de toda la vida del paciente, así como el estudio genético de los familiares de primer grado. Una de las pruebas de laboratorio más usadas para el seguimiento de estos pacientes es la determinación de metanefrinas en plasma y en orina para el diagnóstico temprano de feocromocitoma. En el caso presentado no se sospechó de este síndrome en la paciente hasta los 56 años pero el estudio genético posterior de la hija de esta paciente resultó ser patológico, siendo derivada tempranamente a la consulta de medicina interna para realizar un seguimiento exhaustivo de esta patología.

Bibliografía:

- Ben-Skowronek I. Von Hippel-Lindau Syndrome. Hormone Research in Paediatrics, 2015;84 (3):145-152.
- Aronow ME. VON HIPPEL-LINDAU DISEASE: Update on Pathogenesis and Systemic Aspects. Retina. 2019 Dec;39(12):2243-2253

168
SÍNDROME KBG. UNA ENFERMEDAD RARA

M. Mayor Reyes, E. Melguizo Madrid, A. Molina González, J.D. Santotoribio Camacho, C. Cañavate Solano.

Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real.

Introducción: El síndrome de KBG se trata de una enfermedad rara congénita, de herencia autosómica dominante, con una prevalencia inferior a 1/1000000, caracterizada por dismorfia facial típica, macrodoncia de los incisivos centrales superiores permanentes, talla baja, anomalías esqueléticas, retraso psicomotor y alteraciones de la conducta. Puede asociar anomalías en el EEG (con o sin convulsiones), sordera, criptorquidia o defectos congénitos cardiacos.

Está causado por variantes de pérdida de función del gen *ANKRD11* (16q24.3) que codifica la proteína 11 que contiene el dominio de repetición de anquirina. El alcance de las funciones del gen aún no se ha determinado, pero se ha demostrado que juega un papel fundamental en la regulación de la cromatina, controlando la acetilación de histonas y la expresión génica durante el desarrollo neural.

Hasta la fecha, se han descrito más de 150 casos.

Exposición del caso: Presentamos el caso de un niño de 12 años con sospecha diagnóstica de rasopatía que presenta hipospadia grave, criptorquidea bilateral, retraso madurativo, transtornos de conducta y alteraciones del sueño.

Hijo único de padres no consanguíneos sin antecedentes personales ni perinatales de interés. Antecedentes familiares maternos de diabetes pregestacional y prima hermana paterna con cardiopatía congénita y dismorfias sin retraso psicomotor aparente.

Pruebas complementarias: estudio de X frágil, cariotipo convencional y molecular sin alteraciones. Estudio de panel por secuenciación masiva (NGS) del Síndrome de Noonan y otras raospatías relacionadas, sin variantes de interés.

Se amplía estudio de exoma clínico dirigido donde se identifica una variante de tipo SNV1(variación de un nucleótido) patogénica en heterocigosis en el gen *ANKRD11* (herencia autosómica dominante) descrita en numerosas publicaciones como causal de Síndrome de KBG. La variante c.1903_1907delAAACA p.Lys635Glnfs*26 detectada en el gen *ANKRD11* es una deleción de 5 nucleótidos que provoca un cambio de tipo *frameshift* en la posición 635 de la proteína. Este cambio predice una substitución de un aminoácido Lisina por Glutamina y debido al cambio en la pauta de lectura

originará un codón de parada prematuro 26 posiciones después. El mRNA resultante teóricamente es degradado mediante el mecanismo del NMD (*Nonsensemediated decay*), siendo las variantes de pérdida de función en este gen un mecanismo de patogenicidad conocido. Esta variante ha sido descrita en numerosas publicaciones científicas como causal de Síndrome de KBG, en casos de novo o con buena cosegregación en casos familiares.

En este caso se informa a la familia de la necesidad de realizar el estudio de la variante patogénica informada en los progenitores, con el objetivo de confirmar el origen de novo y ofrecer un adecuado consejo genético a la familia.

Discusión: Síndrome KBG es una entidad muy rara, con pocos casos descritos y espectro amplio que precisa seguimiento multidisciplinar. Se trata de un buen ejemplo donde es necesario un estudio de exoma clínico dirigido para llega al diagnóstico preciso, que permite personalizar el seguimiento, con interconsultas en los especialistas implicados en las posibles complicaciones evolutivas más típicas. Una correcta justificación clínica y el asesoramiento del laboratorio resultan esenciales en este tipo de enfermedades.

Bibliografía:

- Parenti I,. ANKRD11 variants: KBG syndrome and beyond. Clin Genet. 2021 Aug;100(2):187-200. doi: 10.1111/cge.13977. Epub 2021 May 14. PMID: 33955014.
- https://kbgsindrome.org/

169
SÍNDROME MIASTÉNICO CONGÉNITO DEBIDO A UNA VARIANTE PATOGÉNICA EN HOMOCIGOSIS EN EL GEN *CHRNE*

J. Cuenca Alcocel[1], S. Izquierdo Álvarez[1], J.L. Peña Segura[1], R. González Tarancón[1], M.D. Miramar Gallart[1], A. Rodríguez Valle[1], E. Criado Álamo[1], C.G. Puerto Cabeza[1], N. Padilla Apuntate[1], M. Martínez Matilla[2], G. Cartagena Benítez[2], J. García Planells[2].

[1]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; [2]Igenomix, Valencia.

Introducción: Los síndromes miasténicos congénitos (SMC) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos de la transmisión neuromuscular de origen genético de inicio temprano por mutaciones en proteínas que están involucradas en la organización, mantenimiento, función o modificación de la placa terminal motora (miopatías de placa terminal). Se caracterizan por fatiga anormal y/o debilidad de los músculos extraoculares, faciales, bulbares, troncales, respiratorios o de las extremidades. Cuya gravedad varía desde una debilidad leve hasta una debilidad muscular permanente e incapacitante con insuficiencia respiratoria y muerte prematura.

En total hay descritos 32 subtipos de SMC que tienen en común los signos de fatiga y la debilidad muscular sin embargo la edad de inicio, los síntomas y su gravedad y la respuesta al tratamiento dependen del subtipo y mecanismo molecular a causa del defecto genético.

La prevalencia en España se estima en torno a 1.8/1000000, pudiendo presentar un patrón de herencia autosómico dominante (AD) o recesivo (AR). Entre 30-50% casos el SMC está causado por mutaciones en el gen *CHRNE* siendo el subtipo más frecuente, entre otros subtipos también frecuentes están los causados por mutaciones en *RAPSN, COLQ, DOK7, CHAT* y *GFPT1*.

Exposición del caso: Niño de 9 años de edad, primer hijo de progenitores sanos consanguíneos (primos lejanos) de etnia gitana, remitido desde neuropediatría por ptosis palpebral bilateral, oftalmoplejía externa, manchas café con leche, debilidad fatigabilidad muscular y torpeza motora con sospecha de síndrome de apnea/hipopnea, síndrome de Kearns-Sayre o enfermedad mitocondrial. El estudio genético del exoma trío (Igenomix®) y cribado de variaciones en el nº de copias (CNVs), reveló la presencia de una variante patogénica en homocigosis, heredada de ambos progenitores, en el gen *CHRNE* (NM_000080.4); c.1327delG; p.(Glu443Lysfs*64), exón 12, *frameshift,* que confirmaría el diagnóstico clínico de SMC. El exoma trío también nos relevó que esta variante estaba presente en ambos progenitores en heterocigosis.

Discusión: La variante identificada en el gen *CHRNE* localizada en el cromosoma 17p13.2 es una variante de deleción con cambio del marco de lectura que ha sido previamente reportada en las bases de datos (Varsome, Clinvar, gnomAD y LOVD) como patogénica.

De acuerdo con OMIM, variantes en *CHRNE* se asocian con SMC subtipo 4A, canal lento (MIM#605809) con un patrón de herencia AD o AR (rara vez) y un patrón de herencia AR para SMC subtipo 4B, canal rápido (MIN#616324) y SMC subtipo 4C asociado a deficiencia del receptor de acetilcolina (MIN#608931). Ante el contexto clínico de ptosis, oftalmoplejia progresiva, debilidad muscular y fatigabilidad, boca y lengua sin alteraciones parece que clínicamente podría tratarse del subtipo 4B, canal rápido (debilidad muscular, ptosis, oftalmoplejía, insuficiencia respiratoria). Es fundamental realizar un seguimiento del paciente para ver su evolución y establecer el tipo clínico. El paciente fue tratado con Mestinon 60 mg (inhibidor de la colinesterasa), observándose una mejoría en la debilidad muscular. El paciente tiene otros dos hermanos sanos actualmente en los que se recomendaría el estudio genético de esta variante para descartar/confirmar este síndrome en ellos y poder tomar las medidas adecuadas en caso de que sean afectos.

Bibliografía:

- Troha Gergeli A, Neubauer D, Golli T, et al. Prevalence and genetic subtypes of congenital myasthenic syndromes in the pediatric population of Slovenia. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2020;26:34-38.
- Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):57.

170
SÍNDROME VEXAS EN UN PACIENTE CON EDEMA PERIORBITARIO

A. Encinas Madrazo, E. Michelena Gorosábel, S. Suarez Díaz, S. Puente Fernández, I. Pinto Sierra, G. Fernández González, M.E. Gómez Gómez, A.I. Llorente Torres.

Hospital Valle del Nalón, Riaño.

Introducción: El síndrome VEXAS (Vacuoles, E1 activating enzyme, X-linked Autoinflamatory Somatic) fue descrito en 2020 y pertenece a una clase emergente de

errores adquiridos de la inmunidad. Está causado por mutaciones patogénicas en *UBA1*, un gen localizado en el cromosoma X que codifica la enzima activadora del modificador similar a la ubiquitina 1, cuya función consiste en activar a la ubiquitina. La ubiquitilación es una modificación post-traduccional de las proteínas, esencial en la regulación de la respuesta inmune innata.

Los afectados tienen manifestaciones reumatológicas y hematológicas severas.

El diagnóstico diferencial se realiza con otros trastornos hematológicos e inflamatorios.

Exposición del caso: Varón de 77 años con antecedentes personales de oligoartritis seronegativa de años de evolución tratada con esteroides e inmunosupresores sin adecuado control inflamatorio.

En Noviembre de 2020 el paciente ingresa por complicaciones secundarias a una infección por COVID-19, a raiz de lo cual encadena varios ingresos hospitalarios por fiebre, infiltrados pulmonares, insuficiencia respiratoria grave, hiperferritinemia y citopenias que llevan al diagnóstico de síndrome de activación macrofágica, confirmado por estudio de médula ósea (MO). Tras ello, se suceden diversos episodios de sepsis grave de origen desconocido que requirieron estancia en UCI.

Por último, en Septiembre de 2021 el paciente ingresa de nuevo en el hospital por edema periorbitario, al que inicialmente se atribuye un origen infeccioso y posteriormente inflamatorio. Mediante técnicas de imagen se evidencia la existencia de infiltrados pulmonares, y como dato analítico de interés destaca una anemia normocítica que ocasionalmente llega a ser macrocítica. Ante la presencia de inflamación clínica (edema periorbitario con posible miositis de recto externo en ojo izquierdo), elevación de reactantes de fase aguda, antecedentes de artritis y afectación pulmonar intersticial, se descartan sucesivamente una vasculitis ANCA positiva y de gran vaso (arteritis de la temporal), artritis reumatoide, miopatía inflamatoria y enfermedad por IgG4.

Con estos datos se decide revisión del estudio de MO de 2020, objetivándose vacuolización en más del 20 % de precursores mieloides, de modo que se establece la sospecha de síndrome de VEXAS. Se lleva a cabo estudio de secuenciación del gen *UBA1* en laboratorio especializado, detectándose en el paciente la variante p.(Met41Val) en el exón 3, clasificada en ClinVar como variante patogénica y asociada al síndrome VEXAS, confirmándose el diagnóstico.

Discusión: La presencia conjunta de anemia macrocítica no explicada por otras causas, y un amplio espectro de manifestaciones inflamatorias en varones de edad media o avanzada, debería hacer considerar la sospecha de síndrome de VEXAS. La sospecha se incrementa exponencialmente si se constata un porcentaje de vacuolización por encima del 10 % en precursores mieloides y eritroides de médula ósea, permitiendo definir el diagnóstico y solicitar estudio molecular confirmatorio. Las opciones terapéuticas actualmente son los glucocorticoides en dosis altas. Se está evaluando el uso de otros agentes como tocilizumab y azacitidina.

Bibliografía:

- Beck D.B. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflamatory Disease. N Eng J Med. 2020 December 31;383(27):2628-2638
- Himmelmann A. The VEXAS Syndrome: Uncontrolled Inflammation and Macrocytic Anaemia in a 77-Year-Old Male Patient. Eur J Case Rep Intern Med. 2021 Apr 13;8(4)

171
SOSPECHA DE TOXICIDAD TRAS INFUSIÓN DE QUIMIOTERAPIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

R. Palma Fernández[1], A. Escobar Medina[2], M. Cháfer Rudilla[1], M. Torres Fernández[1].

[1]Complejo Hospitalario, Toledo; [2]Hospital Ernest Lluch de Calatayud, Calatayud.

Introducción: El irinotecán, también llamado CPT11 o Camptosar, es un profármaco que se utiliza sólo o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado. Actúa inhibiendo la enzima ADN topoisomerasa I, bloqueando la replicación del ADN. Por tanto, genera citotoxicidad y muerte celular.

Se metaboliza a través del CYP3A4 a metabolitos inactivos y mediante carboxilesterasas a su metabolito activo, el SN-38. Éste, a su vez, se conjuga con ácido glucorónico por el enzima UDP- glucuronosiltranferasa (UGT1A1). El SN-38G, finalmente, se elimina vía intestinal.

Entre los efectos adversos que produce se encuentra la diarrea, neutropenia y mielosupresión. El polimorfismo UGT1A1*28 se caracteriza por la presencia de 7 repeticiones del dinucleótido TA en la caja TATA del gen, en lugar de 6. Esto se traduce en una reducción en la transcripción génica y, por tanto, una disminución de la actividad enzimática.

Exposición del caso: Paciente varón de 65 años de edad con adenocarcinoma de colon intervenido en 2016. En la actualidad presenta adenocarcinoma de colon en estadio IV (con metástasis pulmonares) en tratamiento quimioterápico con FOLFIRI (irinotecán + ácido fólínico + 5-Fluorouracilo) y BEVACIZUMAB. Durante la primera infusión presenta una reacción alérgica con edema ocular unilateral y, posteriormente, toxicidad hematológica grado 4 con aplasia medular (hemoglobina de 6g/dL, que precisó transfusión, trombopenia y neutropenia) y mucositis grado 3, sin diarrea asociada. Se solicita tryptasa sérica y estudio de polimorfismos del gen DYPD y UGT1A1.

Discusión: Los valores de tryptasa se encontraban dentro de los límites de referencia, descartándose proceso alérgico. Los polimorfismos del gen DPYD (rs3918290, rs55886062, rs67376798, rs56038477) fueron normales y el polimorfismo del gen UGT1A1 (rs 8175347) resultó homocigoto (UGT1A1 *28/*28), siendo el paciente metabolizador lento para el irinotecán.

El síndrome de Gilbert se caracteriza por hiperbilirrubinemia no conjugada, precisamente por la adición del dinucleótido TA en la caja TATA del gen UGT1A1 o UGT1A1*28. El paciente presentaba una bilirrubina total de 2,1 mg/dL a expensas de la bilirrubina indirecta. La incidencia de este síndrome en la población caucásica alcanza hasta el 10%, por lo que es relativamente frecuente.

Nuestro paciente recibió un segundo ciclo con la misma dosis al no tener disponibles aún los resultados del estudio de polimorfismos. El incremento de bilirrubina en este caso concreto nos alerta de una posible homocigosis *28 del gen UGT1A1, debiendo disminuir la dosis ante los síntomas tan graves que desarrolló durante la primera infusión. Una vez confirmado el estudio farmacogenético se redujo la dosis del CPT11. Actualmente, se está elaborando un protocolo junto con farmacia y oncología para determinar dicho polimorfismo en pacientes con bilirrubina incrementada y/o efectos adversos sugestivos de la presencia del mismo.

Bibliografía:
- De Man FM. "Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics". Clin Pharmacokinet. 2018;57(10):1229-1254.
- Valenzuela Jiménez B. "Influencia de los polimorfismos genéticos en UGT1A1, UGT1A7 y UGT1A9 sobre la farmacocinética de irinotecán, SN-38 y SN-38G. Farm Hosp. 2013 Mar-Apr;37(2):111-27.

172
TEST RÁPIDOS DE ANTÍGENOS PARA DETECCIÓN DE SARS-COV-2. EVALUACIÓN Y UTILIDAD CLÍNICA

J. Mora Vallellano, D. Pineda Tenor, A. Martínez Ruíz, I. Romero García, P. Molina Mendoza.

Hospital de Antequera, Antequera.

Introducción: El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causa en humanos una enfermedad respiratoria de gravedad y sintomatología variable (COVID-19). La detección SARS-CoV-2 se realiza en base a pruebas para la detección de infección activa del virus: a) Detección de ARN viral mediante técnicas de amplificación de ácido nucleico, siendo la más extendida la RT-PCR (Reverse transcripción polymerase chain reaction). Constituye la prueba de referencia, dada su elevada sensibilidad y especificidad. Sus resultados se proporcionan como umbral de ciclos (cycle threshold – Ct) y b) Tests rápidos de detección de Antígenos: técnicas inmunocromatográficas de flujo lateral de antígeno viral, siendo los más frecuentes la proteína N (nucleocápside) o S (espícula). Resultados cualitativos (presencia/ausencia) con ventana de detección, sensibilidad y especificidad inferior a la RT-PCR.

Objetivos: Evaluar la sensibilidad diagnóstica de 3 test de antígenos, estratificados en base al valor Ct de la prueba de referencia RT-PCR. Se pretende discernir por tanto la capacidad diagnóstica, efectividad de cribado y utilidad de seguimiento de los pacientes en el área sanitaria.

Evaluar la concordancia presente entre los resultados aportados por los test, así como determinar el rendimiento diagnóstico mediante evaluación de sensibilidad, especificidad y valores predictivos en función de prevalencia de enfermedad.

Material y método: Se analizaron 286 muestras obtenidas mediante exudado nasofaríngeo. Fueron seleccionadas en función de su valor de Ct de RT-PCR para establecer grupos de estudio.

Para la detección de ARN viral (Gen N) mediante RT-PCR se usó extractor NX48S y termociclador Biorad CFX96.

Se utilizaron test de antígeno de Abbott, Roche y Menarini. 200 uL de medio de cultivo se transfirieron a los buffers de cada uno de los tests, siguiendo las instrucciones del fabricante.

Se empleó el software MedCalc para los estudios de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, prevalencia y concordancia Kappa, con intervalos de confianza del 95%.

Resultados: La concordancia Kappa entre los distintos test fue muy buena: Abbott-Menarini (0,916; IC 95%: 0,869-0,963), Abbott-Roche (0,923; IC 95%: 0,878-0,968) y Roche-Menarini (0,895; IC 95%: 0,843-0,947).

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos globales. Se valoran para valores predictivos las prevalencias de COVID-19 en nuestra área durante el periodo de estudio y desde el comienzo de la pandemia.

Evaluación de la sensibilidad de los test de antígenos estratificados por valor Ct de la RT-PCR.

Conclusión: La concordancia entre los distintos test ensayados es muy buena (0,81-1,00).

Para los 3 test de antígenos utilizados, la sensibilidad es adecuada con Cts ≤ 25. Por encima de este umbral, los test no pueden asegurar una detección adecuada.

Bibliografía:
- Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular -based test for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Cochrane darabase Syst Rev (Internet). 2021;3(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nim.nih.gov/33760236/
- Drain PK. Rapid Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. Solomon CG, editor. N Engl J Med (Internet). 2022;386(3):264-72. Available fron https://pubmed.ncbi.nim.nih.gov/34995029/

173
TRISOMÍA X: A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Taleb[1], V. Moreno Moral[2], M.T. Carande Del Río[3].

[1]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga; [2]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; [3]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

	Sensitivity		Specificity	
	Mean	IC 95%	Mean	IC 95%
Abbott	56,79	50,31-63,11	100	91,78-100
Roche	56,38	49,89-62,71	100	91,78-100
Menarini	56,38	49,89-62,71	97,67	87,71-99,94

	Puntual disease prevalence (1,11%)				Cumulative disease prevalence (12,30%)			
	PPV	IC 95%	NPV	IC 95%	PPV	IC 95%	NPV	IC 95%
Abbott	100	12,92-100	99,52	97,84-99,97	100	83,14-100	94,29	90,78-96,75
Roche	100	12,73-100	99,51	97,83-99,97	100	83,03-100	94,23	90,72-96,71
Menarini	21,39	2,24-60,75	99,5	97,78-99,97	77,27	56,58-91,32	94,51	90,51-96,64

Introducción: La trisomía X es la aneuploidía de los cromosomas sexuales más frecuente, con una prevalencia de 1/1000 mujeres. El fenotipo asociado es variable, siendo la afectación en muchos de los casos leve o inapreciable. Entre los rasgos físicos descritos en mujeres con trisomía X se incluyen la talla alta (>p75), dismorfias faciales menores, clinodactilia, hipotonía en la infancia, hiperlaxitud articular, pie plano y/o pectus excavatum. La función cognitiva varía desde normal a un poco por debajo de la media (CI 85-90), pudiendo también presentar cierto retraso en el desarrollo psicomotor, en el lenguaje, dislexia y/o problemas de conducta (TDAH). La pubertad y el desarrollo suelen ser normales, aunque se han reportado casos con fallo ovárico precoz.

Desarrollo del caso: Paciente de 30 años que acude a urgencias obstétricas de nuestro hospital derivada del centro de salud por ausencia de latido fetal. En el hospital se confirma la pérdida perinatal en la semana 28 de gestación. La paciente junto a su pareja, deciden el estudio genético de la biopsia placentaria para intentar conocer el origen de la muerte intrauterina.

Se realiza el estudio molecular mediante un análisis de fragmentos (QF-PCR: Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction) para la detección de alteraciones numéricas (aneuploidías) de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y. Este estudio resultó ser un tejido fetal femenino normal para los cromosomas estudiados.

Se amplía la búsqueda mediante la realización de un CGH_array (Comparative Genomic Hybridation) para descartar aneuploidias en aquellos cromosomas no estudiados y reordenamientos no blanceados. Resultado de CGH_array: tejido fetal de sexo femenino portador de una trisomía (en mosaico del 20-30%) en el cromosoma X asociada clínicamente al Síndrome de Trisomía X que se interpretó como patogénica.

Conclusión: Se concluye el caso en la consulta de asesoramiento genético en la que se informa a la familia de la existencia de una alteración genética descrita como patogénica pero no es posible correlacionarla de manera inequívoca con la muerte fetal tardía.

Según la bibligrafía consultada, entre los casos diagnosticados con el síndrome de Trisomía X a nivel prenatal, la tasa de supervivencia fetal es alta (99% llegan a término). En general, las aneuploidías ocurren como resultado de errores meióticos/mitóticos (en este caso, no disyunción de los cromosomas sexuales) durante la formación de gametos y el 10% de casos parecen en mosaico.

El estudio de aneuploidias mediante QF-PCR no permite detectar anomalías estructurales ni mosaicismos de bajo nivel. A pesar de estas limitaciones, es una técnica molecular de coste relativamente bajo que permite al laboratorio dar un diagnóstico rápido y fiable con cantidades muy pequeñas de muestra de ADN que con las técnicas clásicas de citogenética no sería posible.

Este tipo de alteración suele ser de "de novo" y no hereditaria, pudiéndose presentar en diferentes combinaciones con una línea celular normal (46,XX) y/o con otras líneas celulares aneuploides (45,X ; 47,XXX…).

En este caso, debido a ese mosaicismo, no se ha visto la trisomía X en la QF-PCR.

174
TRPS1 MUTATIONS IN PATIENTS WITH TRICHO-RHINO-PHALANGEAL SYNDROME IN OUR HOSPITAL

M.I. Díaz López, Á. Puche Candel, S. Attaibi, M.D. López Abellán, C. Nieto Sánchez, P. Conesa Zamora.

Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

Introduction: Tricho-rhino-phalangeal syndrome (TRPS) is an autosomal dominant disorder characterized by craniofacial and skeletal malformations, short stature, thin scalp hair, sparse lateral eyebrows, pear-shaped nose and cone shaped epiphyses. The classical form of TRPS (type I) is caused by haploinsufficiency of the *TRPS1* gene, located on chromosome 8q23.3 and encoding a multi zinc-finger transcription factor with 9 zinc-finger motifs. The seventh one is a GATA-type DNA-binding zinc finger domain which represses transcription of target genes. This transcription factor is a nuclear regulator of chondrocyte and perichondrium proliferation and differentiation and hair follicles proliferation.

Objectives: The objective of this work is to review *TRPS1* mutations in patients diagnosed with TRPS in our hospital during the last five years.

Methods: A targeted next-generation sequencing (NGS) was used in patients with clinical suspicion of TRPS. NGS was carried out in an external laboratory.

Sanger sequencing was used to confirm mutations detected in *TRPS1* gene by NGS and to study family segregation. This method was carried out in our Molecular Biology Laboratory.

We used a reverse transcription - polymerase chain reaction (RT-PCR) approach to study the intronic variant which may affect splicing RNAm mechanism. NM_014112.4 was used as the reference transcript.

Results: We identified three *TRPS1* variants in members of three different families during the last five years, two of them not previously described.

The first one is the nonsense variant c.1630C>T located in exon 4 which results in a premature STOP codon and thus, a truncated protein with loss of GATA-type domain.

The other one is the missense variant c.2741C>A located in exon 6 which results in a different aminoacid codon, changing threonine by asparragine in 914 protein position, located at GATA-type domain.

The last one is the intronic variant c.967-2A>C located in intron 5. Exon 5 mRNA skipping was confirmed after RT-PCR and separation of PCR products by capillary electrophoresis. This mutation consists of a frameshift variant which produces a premature STOP codon and thus, a truncated protein with loss of GATA-type domain, as well as the c.1630C>T variant.

Family number	Nucleotide change	Predicted amino acid change	Mutation Type	Classification
1	**c.1630C>T**	p.(Arg544*)	Nonsense	Likely pathogenic
2	**c.2741C>A**	Thr914Asn	Missense	Likely pathogenic*
3	**c.967-2A>C**	Truncated protein	Splice Site/ Frameshift	Likely pathogenic*

*Mutations not previously described. The classification has been made by the authors, according to the type of mutation and is not curated yet.

Conclusions: In this study we reported two new mutations in *TRPS1* (c.2741C>A and c.967-2A>C). The three mutations reported here are inherited: family segregation studies revealed the presence of them in relatives of the index patients. This demonstrates that they are not de novo mutations.

In addition, the intronic variant c.967-2A>C reported here is, to the best of our knowledge, the first exon skipping variant described in this gene. All three mutations described here in different families have in common the disruption of GATA-type domain, thus highlighting the importance of this motif in the function of the gene and the clinical manifestation of the type I TRPS disease.

Bibliografía:

- Maas S.M. Phenotype and genotype in 103 patients with tricho-rhino-phalangeal syndrome. European Journal of Medical Genetics. 2015;58(5), 279–292.
- Lüdecke H.J. Genotypic and Phenotypic Spectrum in Tricho-Rhino-Phalangeal Syndrome Types I and III. Am. J. Hum. Genet. 2001;68, 81–91.
- Merjaneh L. A novel TRPS1 gene mutation causing trichorhinophalangeal syndrome with growth hormone responsive short stature: a case report and review of the literatura. International Journal of Pediatric Endocrinology. 2014, 2014:16.

175
UTILIDAD CLÍNICA DEL GENOTIPADO DE *UGT1A1*80* PARA EVITAR LA TOXICIDAD INDUCIDA POR IRINOTECÁN EN ESPAÑA

A. Bravo Gómez, S. Salvador Martín, M. Sanjurjo, M. González Estecha, L. López Fernández.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: El Irinotecán es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de diversos tipos de cáncer. La Uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT1) es una familia de enzimas implicadas en la glucuronidación de múltiples sustratos. UGT1A1 participa en la glucuronidación de un metabolito con actividad antiproliferativa resultante de la metabolización del Irinotecán.

El alelo*28 del gen *UGT1A1* (rs34983651) es un biomarcador farmacogenético ampliamente aceptado para prevenir toxicidad a Irinotecán. Este polimorfismo consiste en una secuencia de dinucleótidos TA_n repetida en la región promotora del gen. El alelo nativo (*UGT1A1*1*) contiene una secuencia $A(TA)_6TAA$ que codifica una proteína con actividad normal. Por el contrario, el polimorfismo *UGT1A1*28* consta de 7 repeticiones ($A(TA)_7TAA$) que tienen como resultado una disminución en la actividad transcripcional del gen de hasta el 70%.

Esta variante en individuos homocigotos se asocia con un mayor riesgo de neutropenia y diarrea severa por tratamiento con Irinotecán a dosis >250 mg/m^2 por lo que, en estos casos, se recomienda reducir la dosis inicial un 30%.

Se ha demostrado que el alelo*80 de *UGT1A1* (rs887829) (c.-364C>T) se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el rs34983651, es decir, se pueden transmitir juntos.

Objetivo: Evaluar la utilidad clínica y coste del genotipado del polimorfismo rs887829 (*UGT1A1*80*), mediante el uso de sondas TaqMan, para evitar la toxicidad inducida por Irinotecán.

Material y métodos: Se utilizaron 702 muestras de sangre de excedentes de análisis rutinarios del diagnóstico de *UGT1A1*28* en pacientes oncológicos. Con cada muestra se recogió el resultado de genotipado de *UGT1A1*28* de la historia clínica, realizado mediante PCR utilizando cebadores específicos y análisis de fragmentos de alta resolución.

Las muestras fueron lisadas con NaOH 0,2N y estabilizadas en 40mM Tris-HCl, 0.55mM EDTA pH 8.0. Se genotipó el rs887829 (*UGT1A1**80) mediante PCR a tiempo real (qPCR) con una sonda TaqMan en el QuantStudio 3 (Applied Biosystems).

En cada reacción de qPCR se utilizaron muestras con los tres diferentes genotipos [homocigotos para $A(TA)_6TAA$, homocigotos para $A(TA)_7TAA$ y heterocigotos para $A(TA)_6TAA/A(TA)_7TAA$] como controles positivos y una muestra sin ADN como control negativo.

Se calcularon los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN), así como la sensibilidad y especificidad del nuevo método.

El estudio se realizó previa aprobación por el Comité de Ética.

Resultados: Tras el genotipado, un solo paciente mostró discrepancias entre ambos métodos, siendo heterocigoto para el estudio de *UGT1A1*80* y homocigoto $A(TA)_6TAA$ para *UGT1A1*28*; obteniéndose unos VPP, VPN, sensibilidad y especificidad >99.5% en la totalidad de casos

	Homocigoto $A(TA)_6TAA$	**Heterocigoto** $A(TA)_6TAA/A(TA)_7TAA$	**Homocigoto** $A(TA)_7TAA$
VPP	99.68%	100%	100%
VPN	100%	99.75%	100%
Sensibilidad	100%	99.67%	100%
Especificidad	99.74%	100%	100%

Tabla 1.Estudio de la capacidad predictiva de *UGT1A1*80.*

Los parámetros de estudio de la capacidad predictiva del nuevo método se recogen en la tabla 1.

En cuanto a la comparación de costes, el diagnóstico de *UGT1A1*80* con el método puesto a punto fue 2.5-4.11 veces menor que el diagnóstico de *UGT1A1*28* utilizado en la actualidad en el laboratorio de Farmacogenética.

Conclusión: La implementación del genotipado del alelo *UGT1A1**80 (rs887829) supone un método alternativo, barato y clínicamente útil para valorar la toxicidad inducida por Irinotecán con respecto al genotipado del alelo *UGT1A1**28 (rs34983651), con la consiguiente reducción del tiempo de respuesta y traduciéndose en una mejora clara para el paciente.

Bibliografía:

- Hulshof EC, With M, de Man FM, Creemers GJ, Deiman BALM, Swen JJ, Houterman S, Koolen SLW, Bins S, Thijs AMJ, Laven MMJ, Hövels AM, Luelmo SAC, Houtsma D, Shulman K, McLeod HL, van Schaik RHN, Guchelaar HJ, Mathijssen RHJ, Gelderblom H, Deenen MJ. UGT1A1 genotype-guided dosing of irinotecan: A prospective safety and cost analysis in poor metaboliser patients. Eur J Cancer. 2022 Feb;162:148-157.
- Sissung TM, Barbier RH, Price DK, Plona TM, Pike KM, Mellott SD, Baugher RN, Whiteley GR, Soppet DR, Venzon D, Berman A, Rajan A, Giaccone G,

Meltzer P, Figg WD. Comparison of Eight Technologies to Determine Genotype at the UGT1A1 (TA)n Repeat Polymorphism: Potential Clinical Consequences of Genotyping Errors? Int J Mol Sci. 2020 Jan 30;21(3):896.

176
VARIANTES INTRÓNICAS Y SÍNDROME DE ALPORT LIGADO AL X: UTILIDAD DE LOS ESTUDIOS DE SEGREGACIÓN

P. Carrasco Salas[1], M.T. Mora Mora[1], J. Torrents[2].

[1]Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva; [2]Reference Laboratory, Huelva.

Introducción: El síndrome de Alport es una enfermedad hereditaria poco frecuente caracterizada por nefropatía glomerular con hematuria que evoluciona a enfermedad renal terminal y que asocia, por lo general, pérdida auditiva neurosensorial y, ocasionalmente, anomalías oculares. Se produce por mutaciones en alguno de los tres genes que codifican para las cadenas del colágeno IV, que constituye un componente esencial de la membrana basal glomerular. Las mutaciones de *COL4A5* se asocian al síndrome de Alport ligado al X, representa el 80-85% de los casos y es más grave en el varón que en la mujer. Las mutaciones de *COL4A3* o de *COL4A4* se asocian a las formas autosómicas, tanto dominantes como recesivas.

Al estar implicados tres genes, que además tienen un gran tamaño, los estudios genéticos se realizan actualmente mediante secuenciación masiva.

Exposición de los casos:

Caso 1: Varón de 39 años con proteinuria y hematuria en estudio. Función renal normal. Estudio inmunológico y estudio estructural normal. Abuelo materno en hemodiálisis durante 16 años, fallecido a los 74 años.

Caso 2: Varón de 14 años con hematuria persistente, no proteinuria, función renal normal. Abuelo y tío materno trasplantado renal, inicio de hemodiálisis a los 30 años y 45 años respectivamente. Ambos desarrollaron hipoacusia. Madre y tía materna con microhematuria.

Se realizó en ambos casos un panel de secuenciación masiva que incluyó a los genes *COL4A5*, *COL4A3* y COL4A4. En los dos pacientes se detectó una variante intrónica no descrita previamente en bases de datos ni en población control en el gen COL4A5 (NM_000495.5). En el primer caso se detectó la variante c.2042-18delA y en el segundo c.646-13C>G. Siguiendo las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica, estas variantes se clasificaron como variantes de significado clínico incierto.

Posteriormente, desde la consulta de Asesoramiento Genético se realizó el estudio de segregación en las familias (8 pacientes más en total), que confirmó la segregación en ambos casos y permitió reclasificarlas como variantes probablemente patogénicas. El estudio de ARN en estos casos no fue posible realizarlo en sangre porque el gen *COL4A5* no tiene expresión en este tejido.

Discusión: Presentamos dos casos que consideramos de gran interés porque ponen de manifiesto que:

- Las variantes intrónicas que se encuentran lejos de la unión intrónexón del gen pueden ser patogénicas, y por tanto, hay que considerarlas siempre en los estudios de secuenciación que se realicen.
- Este tipo de variantes pueden no detectarse con los actuales paneles de secuenciación masiva, ya que la mayoría de kits comerciales incluyen sólo el análisis de una pequeña zona de las regiones intrónicas.
- Los estudios de segregación pueden ser en ocasiones herramientas muy potentes para poder reclasificar las variantes inciertas, sobretodo cuando no es posible la realización de otros estudios adicionales.

Bibliografía:

- Wang, X., Zhang, Y., Ding, J. *et al.* mRNA analysis identifies deep intronic variants causing Alport syndrome and overcomes the problem of negative results of exome sequencing. *Sci Rep* **11,** 18097 (2021).
- Wang S, Shao Y, Wang Y, Lu J, Shao L. Identification of Four Novel *COL4A5* Variants and Detection of Splicing Abnormalities in Three Chinese X-Linked Alport Syndrome Families. Front Genet. 2022 Mar 17;13:847777
- Wu, J., Zhang, J., Liu, L. *et al.* A disease-causing variant of COL4A5 in a Chinese family with Alport syndrome: a case series. *BMC Nephrol* **22,** 380 (2021).

PATOLOGÍA REPRODUCTIVA Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

177
¿CONSTITUYE UNA MEJORA EN LA DETECCIÓN DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS LA IMPLANTACIÓN DEL PROTOCOLO DE CRIBADO PRENATAL QUE INCLUYA EL DNA FETAL EN SANGRE MATERNA?

C. Colomé Mallolas, E. Guillén Campuzano, V. O'valle Aísa.

CATLAB, Terrassa.

Introducción: Tras la implantación en marzo del año 2021 de la actualización del "Protocol de cribratge prenatal d'anomalies congènites a Catalunya" hicimos una primera revisión que sólo incluía un periodo de dos meses. Con los datos disponibles actualmente, creemos que se pueden obtener conclusiones más robustas sobre el impacto que ha causado la aplicación de éste en la detección anomalías cromosómicas.

Esta actualización implicaba:

- A las pacientes con cribados de riesgo alto (≥1/250), se les ofrecía la posibilidad de la realización de la determinación de DNA fetal libre en sangre materna o la realización de una prueba invasiva para la realización de QF-PCR y cariotipo convencional.
- A las pacientes con riesgo intermedio (1/251-1/1100) se les ofrecía la posibilidad de la realización de la determinación de DNA fetal libre en sangre materna.

En ambos casos, los resultados positivos de DNA fetal libre requieren confirmación mediante prueba invasiva y técnicas de QF-PCR y/o cariotipo convencional.

Objetivos: Conocer el impacto que ha producido el cambio del protocolo de cribado en la detección de anomalías cromosómicas.

Material y métodos: En el periodo desde el 1 de marzo al 31 de diciembre del 2021, se han realizado 3038 cribados de primer trimestre para Trisomía 21 (T21), Trisomía 18 (T18) y Trisomía 13 (T13) para lo que se ha utilizado el software de cribado prenatal SsdwLab 6.3.

Las pruebas Elecsys free βHCG y Elecsys PAPP-A se han realizado en el cobas e602, de Roche Diagnostics (electroquimioluminiscencia).

Resultados:

Cribado riesgo alto		Cribado riesgo intermedio		Total
T21	T13/T18	T21	T13/T18	
63	3	239	1	306

Tabla 2. Resultados de DNA fetal libre sangre materna con riesgo bajo.

Conclusión:

Podemos concluir que el nuevo protocolo constituye una mejora en la detección de anomalías cromosómicas ya que:

- Se han detectado 2 alteraciones cromosómicas mediante DNA fetal en sangre materna, en pacientes con riesgo intermedio, que con el protocolo anterior no se habrían detectado.
- En 306 pacientes con cribado con riesgo, no se ha realizado la prueba invasiva, evitando las complicaciones inherentes.
- Para completar el estudio faltaría disponer de los datos de las trisomías no confirmadas en el momento de esta revisión.

Bibliografía:

- Protocol de cribratge prenatal d'anomalies congènites a Catalunya. Any 2018. V.3. Edita: Secretaria de Salut Pública. 2ª edició Barcelona, juny de 2018.
- Protocol de l'embaràs a Catalunya. 3ª edició revisada 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

	Cribados realizados	Riesgo alto T21 (≥1/250)	Riesgo intermedio T21 (1/251 - 1/1100)	Riesgo alto T13/T18 (≥1/250)	Riesgo intermedio T13/T21 (1/251 - 1/1100)	Trisomias confirmadas		Trisomias no confirmadas (DNA riesgo sin prueba invasiva y gestación no finalizada)	
						Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo alto	Riesgo intermedio
Total	3038	105	266	26	11	14 T21 5 T18 2 T13	1 T18 1 T13	4 T21	1 T18
Centro 1	737	22	58	4	3	2 T21 2 T13		1 T21	
Centro 2	189	7	18	5	-	3 T21		-	
Centro 3	849	31	85	3	2	3 T21 1 T18	1 T18 1 T13	1 T21	
Centro 4	265	8	17	-	-	2 T21		-	
Centro 5	997	37	88	10	3	5 T21 4 T18		2 T21	T18

Tabla 1. Resultados. *(Comunicación 177)*

178
¿ES POSIBLE ELIMINAR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) DE UNA MUESTRA SEMINAL?

A. Guzmán Olmedo, E. Antón Valadés, M. López Melchor, M. Miró Fernández, M.B. Esteban Jiménez, E.M. Jiménez Medina.

Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda.

Introducción: La presencia del virus del papiloma humano (VPH) en semen de donante así como su efecto negativo en los resultados de las técnicas de reproducción humana asistida ha sido confirmado por diversos autores,

describiéndose una menor tasa de fecundación y gestación así como aumento de las tasas de aborto.

Objetivos: Determinar si los métodos de recuperación de espermatozoides móviles tales como swim up directo y gradientes de densidad eliminan el VPH del semen infectado.

Material y Métodos: Se utilizaron 4 eyaculados de semen de un mismo donante tras adición directa del medio crioprotector en el eyaculado y posterior congelación mediante sistema automatizado. Las muestras habían tenido un resultado positivo de PCR para VPH cuya tipificación indicó presencia de ADN del serotipo 66. Se descongelaron 4 pajuelas por eyaculado según protocolo de descongelación rápida a temperatura ambiente durante 10 minutos: 2 pajuelas se procesaron mediante swim up directo (SW) para la recuperación de espermatozoides móviles y 2 pajuelas mediante gradientes de densidad (GD) al 40% y 80%. Se determinó la presencia de VPH mediante PCR en las recuperaciones de espermatozoides móviles. En caso de resultar positiva, la detección del producto amplificado se realizó tras electroforesis en agarosa y tinción con bromuro de etidio.

Resultados: Los resultados de PCR para VPH fueron: Eyaculado 1 REM GD: Negativo; Eyaculado 1 REM SW: Negativo. Eyaculado 2 REM GD: Negativo; Eyaculado 2 REM SW: Positivo. Eyaculado 3 REM GD: Negativo; Eyaculado 3 REM SW: Positivo. Eyaculado 4 REM GD: Negativo;

Eyaculado 4 REM GD: Negativo; Eyaculado 4 REM SW: Negativo.

Conclusiones: La REM mediante swim up directo no parece eliminar la infección del VPH de la muestra de semen mientras que la REM mediante gradientes de densidad parece eliminar la infección de VPH de la muestra de semen. Es necesario realizar estudios con una n mayor para poder confirmar estos resultados.

Bibliografía:

- Bosch FX. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. Vaccine. 2013;31(8):I1-31.
- Allamaneni SS. Comparative study on density gradients and swim-up preparation techniques utilizing neat and cryopreserved spermatozoa. Asian J Androl 2005;7:86-92.

179
ALTERACIÓN DEL GEN *SHOX*: A PROPÓSITO DE UN CASO

M.A. Martinez Santamaria, M. Ruiz Luque, A. Hernando Espinilla, A. Rodríguez Muñoz, N. Estañ Capell, E. Forner Lapiedra.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Introducción

El crecimiento es un proceso multifactorial determinado genéticamente. En los últimos años se han descrito numerosos genes implicados en la etiología de la talla baja, uno de ellos, el gen *SHOX*. Dicho gen se localiza en el brazo corto de los cromosomas X e Y, en concreto, en la región pseudoatosómica PAR1, y es responsable del crecimiento longitudinal. Para el buen funcionamiento del gen *SHOX*, se necesita que ambos alelos estén activos. El fenotipo que presentan los pacientes puede ser desde talla baja hasta alteraciones radiológicas características de la discondrosteosis de Leri-Weill y formas más graves como la displasia mesomélica de Langer.

Exposición del caso: Mujer de 27 años que acude para control gestacional del primer trimestre. En el triple screening se observa:

Longitud céfalo-caudal (CRL)	56 mm
MoM* traslucencia nucal	0,54
MoM* PAPP-A	0,62
MoM* β-HCG	1,25

*Múltiplo de mediana.

Por otro lado, se le realiza a la paciente la ecografía del segundo trimestre en la semana 25+5, y se obtienen resultados de biometría fetal acorde a semana 23+6. Debido a la restricción del crecimiento intrauterino, se realiza amniocentesis. Se solicita FISH, cariotipo y CGH-Array.

PRUEBAS	RESULTADOS
FISH	No hay alteraciones en el número de copias de los cromosomas estudiados (13,18 y 21). Se observa trisomía del cromosoma X en mosaico, pero debido a la presencia de contaminación celular materna, que dificulta la evaluación de los cromosomas sexuales, se decide no informar y esperar al estudio citogenético.
ESTUDIO CITOGENÉTICO	El líquido amniótico presenta una única línea celular de formula cromosómica **46, X, idic (X) (p22)** correspondiente a un feto de sexo femenino con un cromosoma X normal y un isocromosoma X dicéntrico.
CGH ARRAY	**arr [GRCh38] Xp22.33 (253129_1938143) x1, (X) x3** Dosis diploide normal en todos los loci analizados de los cromosomas autosómicos. Deleción terminal heterocigota de aproximadamente 1,6 Mb en la región PAR1 del cromosoma X que altera la estructura y/o dosis de varios genes de referencia con particular implicación del gen *SHOX*. Se observa dosis trisómica parcial del cromosoma X correspondiente con una muestra de sexo femenino. El resultado del array es compatible con un cromosma X normal y un isocromosoma X dicéntrico con pérdida de la región Xpter desde la subbanda indicada en el array.

Discusión: La trisomía del cromosoma X aislada no es compatible con la patología del feto. Sin embargo, la deleción terminal del brazo corto del cromosoma X, como la que se ha observado en este estudio se asocia a talla baja y anomalías esqueléticas. Esto se debe a la haploinsuficiencia del gen *SHOX* situado en la región delecionada (Xp22.33). La deleción heterocigota del gen *SHOX* presenta expresividad variable incluso entre personas de la misma familia. El espectro fenotípico varia desde la talla baja inespecífica en el extremo leve del espectro hasta la talla baja con mesomelia y deformidad de Madelung o discondrosteosis de Leri-Weill en los casos de presentación grave. El déficit de crecimiento puede ser de inicio prenatal, lo que explicaría el retraso de crecimiento intrauterino observado en el feto.

Bibliografía:

- Guerrero-Lugo N. Alteración del gen SHOX: una causa frecuente de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Rev Clin Med Fam. 2018;11(3): 172-175.
- Binder G. SHOX Deficiency Disorders. GeneReviews. 2005.

180
ANÁLISIS DE BIOPSIA TESTICULAR EN VARONES CON AZOOSPERMIA

M. Caparrós Guerrero, M. Arnaldos Carrillo, M. Expósito García, Y. Mestre Terkemani, M.I. Navarro Rey, A.M. Cerón Moreno, A.M. Martínez López De Castro, T. Casas Pina.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción: La biopsia testicular constituye actualmente la última opción reproductiva para varones con azoospermia. Consiste en la extracción quirúrgica de una pequeña sección de tejido testicular con objeto de recuperar espermatozoides del mismo que puedan ser criopreservados y utilizados en un proceso de reproducción asistida. Pocos hospitales públicos realizan actualmente esta técnica.

Objetivos: Realizar un análisis descriptivo de varones con azoospermia a los que se les practicó una biopsia testicular.

Material y métodos: Se analizaron muestras de biopsia de testículo izquierdo y derecho de 60 varones con azoospermia y esterilidad de al menos 1 año de evolución. Las muestras fueron recogidas entre mayo de 2019 y mayo de 2022. En cada caso, antes del análisis, se mantuvo el tejido en solución PureSperm®Wash, y a continuación se procedió a su disgregación para liberar el contenido de los túbulos seminíferos. La muestra obtenida se analizó en un microscopio de contraste de fases para evaluar la presencia de espermatozoides, informando el resultado como: ausencia, escasos (1-2 por campo), moderados (2-10 por campo) y abundantes (>10 por campo). En los casos en que se hallaron espermatozoides, se procedió a la criopreservación de la muestra de tejido, para lo que se empleó el medio Sperm Freezing Medium, de Origio.

Resultados: El rango de edades de los varones a los que se les practicó biopsia fue de 13-45 años. De los 60 pacientes, se encontraron espermatozoides en un 43,3%, con lo que se procedió a la criopreservación de la muestra, de los cuales un 7,7% fueron pacientes diagnosticados con fibrosis quística, lo que estaría en consonancia con un proceso de azoospermia obstructiva. Un 8,3% estaban diagnosticados de síndrome de Klinefelter: en ninguno de ellos se hallaron espermatozoides, pero se criopreservaron las muestras a petición del clínico. Entre los factores posiblemente relacionados con la azoospermia, se encontraron la disminución del tamaño testicular (16,7%), el varicocele (11,7%), el hipogonadismo hipogonadotrófico (5%), la extirpación de alguno de los testículos (3,3%) o trastornos endocrinos como la diabetes (6,7%), la obesidad (5%) o el hipotiroidismo (3,3%). Un 13,3% refirió hábitos tóxicos (tabaquismo). Uno de los varones poseía antecedentes de torsión testicular, mientras que otro había sido tratado en el pasado con radioterapia por un liposarcoma. En un 58,3% de los varones se encontró al menos una alteración hormonal, entre las que destacaron: elevación de FSH (48,3%), elevación de LH (23,3%), elevación de prolactina (21,7%) y disminución de testosterona (10%). No se observó asociación entre el número de espermatozoides encontrados y la patología del varón. En un 10% de los pacientes no se encontraron espermatozoides en el tejido biopsiado a pesar de tener un perfil hormonal normal.

Conclusión: La biopsia testicular constituye una opción reproductiva interesante para aquellos varones en los que no existe opción de obtener una muestra de esperma viable. Entre las alteraciones más frecuentemente encontradas en estos pacientes se encuentran la disminución del tamaño testicular y la elevación de FSH.

Bibliografía:

- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th edition. World Health Organization.

181
CONTROL DE CALIDAD DE LOS MARCADORES BIOFÍSICOS Y ECOGRÁFICOS INCLUIDOS EN EL CRIBADO DE PREECLAMPSIA EN PRIMER TRIMESTRE

B. García García, P. Argente Del Castillo Rodríguez, P. Fraga Laredo, M. Vila Cortés, M. Pastor García.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: En 2019 la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recomienda realizar el cribado de preeclampsia (PE) en primer trimestre a todas las gestantes con las herramientas disponibles en cada laboratorio.

El control de calidad de la medida ecográficas de traslucencia nucal (TN) está sujeto a legislación en distintos países, existen numerosas publicaciones al respecto y se conoce la importancia de un buen control de la calidad por ecografista. En España cada vez más laboratorios están empezando a implantar el cribado de PE en primer trimestre, asumiendo nuevos retos en el control de calidad bioquímico, físico y ecográfico de los marcadores incluidos en la estimación del riesgo como la presión arterial media (PAM), el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPAU) y el factor de crecimiento placentario (PIGF).

Objetivos: Estudio de la calidad de la medida de la PAM y del IPAU.

Material y método: Estudio retrospectivo que comprende un período de seis meses de cribado de PE a embarazadas que acudieron a nuestro centro entre 11-13+6 semana de gestación (SG) para realizarse el cribado de aneuploidías y PE. Para obtener la PAM se realizó una medida consecutiva en cada brazo y para la del IPAU, una en cada arteria mediante ecógrafo (Voluson E8 y E10, General Electrics). Se realizaron 614 y 617 mediciones respectivamente.

Para el control de los marcadores se utilizaron las medianas de los múltiplos de mediana (MoM) por SG, considerando medidas correctas si se encuentran entre 0.9 y 1.1, de manera similar a los controles realizados para valorar las medidas de TN. Además, se analizó la suma acumulada (CUSUM) considerando que esta no podía exceder ±1 log(MoM) (equivalente a 0.9-1.1 MoM) tras realizar el estudio de significación pertinente teniendo en cuenta la magnitud de la desviación y el número de mediciones afectadas.

Resultados: En el caso de la PAM, las medidas fueron correctas para todas las SG, ya que se encontraron en el rango establecido de 0,9-1,1 MoM. De la misma manera, el CUSUM de la PAM mostró unas medidas correctas.

En el caso de las mediciones de IPAU, fueron correctas en SG 12, pero se observó una desviación significativa en SG 11 y 13 (<0,9 MoM). El CUSUM confirma estos resultados reflejando una infraestimación significativa.

Conclusión: Ante los primeros resultados de control de calidad de dos de los parámetros incluidos en nuestro centro en el cribado de PE, se puede concluir que la medida del IPAU requiere acciones correctivas ya que se infraestima significativamente, mientras que la medida de la PAM se está realizando correctamente.

La implantación del cribado de PE supone implementar nuevos controles de calidad cuya evaluación tiene un impacto directo en la sensibilidad, especificidad y valor predictivo del programa de cribado. A pesar de la escasa literatura disponible actualmente, pueden realizarse fácilmente con base estadística desde los programas de cálculo de riesgo de aneuploidías y PE. Es recomendable realizar estos controles por ecografista, aunque esta herramienta no está actualmente disponible en nuestro programa, permitiendo solo un análisis conjunto de datos.

182
CRIBADO DE LA DIABETES GESTACIONAL MEDIANTE EL TEST DE O'SULLIVAN EN NUESTRO ÁREA DE SALUD

I. De Miguel Elízaga, I.M. Cámara Bravo, A. Hachmaoui Ridaoui, Á. García De La Torre, A.M. Fernandez Ramos.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: La diabetes Gestacional (DG) es un trastorno de intolerancia a los hidratos de carbono que aparece por primera vez en las mujeres durante el embarazo. Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) su prevalencia oscila entre el 7 y 14%. El cribado de la DG se realiza en España a las embarazadas entre la semana 24 y 28 de gestación mediante el test de O'Sullivan. Dicho test determina la glucemia en sangre venosa tras haber ingerido un preparado con 50 gramos de glucosa y se considera positivo cuando la cifra de ésta es ≥140 mg/dl una hora después. A las mujeres embarazadas con una prueba de cribado positiva se les realiza una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 100 g, determinando la glucemia plasmática en ayunas, a los 60, 120 y 180 minutos tras la administración. Dicha prueba se considerará positiva cuando 2 o más puntos estén fuera de los valores establecidos (105, 190, 165 y 145 mg/dl, respectivamente), considerando este resultado como diagnóstico de DG.

Objetivo: Evaluar la eficacia del cribado de DG y establecer la prevalencia de la misma en nuestra área de salud a lo largo de los 3 últimos años.

Material y métodos: Se realiza un estudio retrospectivo del cribado de DG en los años 2019-2021). La cuantificación de la glucosa plasmática se realiza en el autoanalizador Atellica (Siemens) y la recogida de datos se lleva a cabo desde el sistema informático del Laboratorio Servolab Navigator 4. Se excluyeron del análisis aquellas pacientes que vomitaron durante el transcurso de la prueba.

Resultados: Los resultados se muestran en la tabla.

Año	O'Sullivan	O'Sullivan ≥140mg/dl	SOG	SOG positivos	DG (%)
2019	2100	601 (28.61%)	873	138	6.57
2020	1946	614 (31.55%)	735	116	5.96
2021	1940	593 (30.56%)	831	174	8.96

La prevalencia de la DG en nuestra área de salud oscila entre el 6.5 y el 8.9% de la población estudiada, coincidiendo con los datos ofrecidos por la SEGO. De todas las pacientes con el Test de O'Sullivan positivo (un 30,24% de media de los últimos 3 años) un 7,61% ha obtenido un resultado patológico en la prueba de SOG, siendo por tanto diagnostico de DG. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los tres años de estudio vemos que hay una alta tasa de falsos positivos (76.3%) en los resultados del Test de O'Sullivan.

Comparando los datos del año 2019 y 2021 vemos que ha habido un aumento del porcentaje de pacientes diagnosticadas, demostrando que la Diabetes Mellitus, y la DG en concreto, es una de las patologías más frecuentes de la población. Los datos del año 2020 pueden no ser representativos debido a la situación excepcional de la pandemia por Covid-19.

Conclusiones: El test de O'Sullivan presenta una alta tasa de falsos positivos, haciendo que muchas pacientes tengan que someterse a la prueba de SOG. Parece haber un incremento de la prevalencia de le enfermedad con el paso de los años.

Bibliografía:

- Documento de Apoyo Diabetes Mellitus Gestacional. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Año 2017.
- Antón Grandez, María Pilar. Actualización en el abordaje sanitario de la diabetes gestacional. Revista para profesionales de la salud. Vol. III. Número 28. Julio 2020

183
DISMINUCIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO (PLGF) EN EMBARAZOS TRISÓMICOS

C. Sanz Gea, A.E. García Fernández, G. González Silva, P. Nadal Barón, J. Ramis Fossas.

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Introducción: El factor de crecimiento placentario (PlGF) es un factor angiogénico producido por las células del trofoblasto durante la gestación. Se usa principalmente como marcador bioquímico en el cribado de preeclampsia, observándose en estos casos una disminución del valor esperado por edad gestacional. Al tratarse de un marcador placentario, se ha estudiado también su posible utilidad en el cribado prenatal combinado de trisomías.

Objetivo: Comparar los resultados de la medida de PlGF en gestaciones con cariotipo normal y gestaciones portadoras de trisomías (21, 18, 13).

Material y métodos: De la base de datos del software de cribado prenatal usado en nuestro laboratorio (Ssdwlab 6.3), se obtienen de forma retrospectiva valores de PlGF (con sus respectivos MoMs) de 34 embarazos con trisomía (23 T21, 7 T18 y 4 T13) diagnosticada mediante cariotipo y 35 embarazos con cariotipo normal. Los valores de PlGF han sido medidos entre las semanas 8 y 13 de gestación y corresponden a mujeres de raza blanca con embarazo único concebido de forma espontánea. La medida de PlGF se ha realizado en el analizador automatizado Cobas 8000 de Roche. Las medias del PlGF y de los respectivos MoMs se comparan mediante el test t de Student con el software estadístico Stata 16.1.

Resultados: La media del PlGF en embarazos afectos de trisomía (23,4 pg/ml; IC95%: 19,4 - 27,4 pg/ml) es significativamente menor a la del grupo de embarazos euploides (38,1 pg/ml; IC 95%: 28,9 - 42,3 pg/ml) (p unilateral < 0,01). La media de los MoMs del PlGF del grupo euploide es de 0,99 (IC 95%: 0,86 - 1,12), mientras que en el grupo de fetos trisómicos es significativamente menor (0,73; IC95%: 0,62 - 0,83) (p unilateral < 0,01). No hay diferencias significativas entre las medias de las semanas de gestación de obtención de la muestra de los dos grupos (10,9 (IC 95%: 10,5 - 11,4) vs 10,4 (IC 95%: 10,1 - 10,7); p = 0.06).

Conclusiones: En embarazos afectos de trisomía, el marcador bioquímico PlGF se encuentra significativamente disminuido. Debido a que los valores de PlGF van aumentando progresivamente durante las primeras semanas de gestación, se ha comprobado que no hay diferencias significativas en las medias de la semana de obtención de la muestra, para descartar la edad gestacional como posible variable de confusión. También se ha comprobado que el IC de la media de los MoMs del grupo de embarazos con cariotipo normal incluye el 1, lo cual indica que el muestreo en el grupo control se ha hecho de forma aleatoria.

Apesar de esta disminución estadísticamente significativa, en estudios realizados no queda claro el incremento en la relación coste-beneficio del cribado combinado de primer trimestre con PlGF respecto el modelo actual (PAPP-A + fβ-hCG). Sin embargo, al ser este marcador cada vez más usado en el cribado de preeclampsia de primer trimestre, podría también aprovecharse este dato adicional para el cribado combinado de trisomías.

Bibliografía:

- K. O. Kagan, First-trimester combined screening for trisomy 21 with different combinations of placental growth factor, free β-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40 (5), 2012, 530-535.

184
DOBLE TRISOMÍA TRAS ESTUDIO PRENATAL COMPLEJO

S. Martínez Martín[1], M. Martínez Atienza[2], M.L. Bellido Díaz[2], S. García Linares[2], S. Pedrinaci Rodríguez[2], C. Avivar Oyonarte[1].

[1]Hospital de Poniente, El Ejido; [2]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: La mayoría de anomalías cromosómicas se detectan prenatalmente. El método de screening más utilizado es el test combinado. Si este sale positivo se realiza el test prenatal no invasivo o TPNI (mejor cribado). Pero son las pruebas invasivas (biopsia corial o amniocentesis) las que arrojan el diagnóstico final.

Exposición del caso: Mujer embarazada de 41 años que acude a consulta de obstetricia para realizar screening de primer trimestre. Como antecedentes personales: hipertiroidismo primario, 3 cesáreas, sobrepeso, fumadora.

Los resultados de los marcadores séricos son: ß-HCG 7 UI/L y PAPP-A 0,088 mUI/mL obteniéndose un alto riesgo en el cribado de cromosomopatías: T21: 1/194, T18: 1/8, T13: 1/138. Se le propone a la paciente realización de prueba invasiva para confirmar los resultados pero la rechaza dado su deseo de no interrupción en caso de trisomía 21, cursándose, por tanto, TPNI en dos ocasiones que resulta no concluyente por la baja fracción de DNA fetal libre.

Se hace necesaria nueva ecografía dada la incertidumbre del tipo de trisomía, observándose hallazgos compatibles con trisomía 18 (tálipes, microretrognatia, manos en garra, arteria umbilical única), por lo que la paciente acepta finalmente realizar prueba invasiva en la semana 14 + 5 de gestación.

Llegan al laboratorio de genética las muestras (vellosidad corial y sangre materna) cursándose digestión de la vellosidad y extracción del DNA. Seguidamente se amplifican los marcadores de aneuploidías con la QF-PCR (kit Devyser Compact v3) y se separan por electroforesis capilar en el equipo ABI PRISM 310 de Thermo Fisher®. Se obtiene un patrón de amplificación de microsatélites compatible con trisomía 18, y de cromosoma X desequilibrado no correspondiente al patrón bialélico normal y ausencia de cromosoma Y.

Ante los hallazgos obtenidos de trisomía 18, se decide interrupción del embarazo.

En el cariotipo (*gold standard*) se confirma el diagnóstico de doble trisomía. En todas las metafases se ha hallado una dotación de 48 cromosomas con tres cromosomas X, que se asocia al síndrome de triple X y tres cromosomas 18, asociado al síndrome de Edwards.

Discusión: Se reporta un caso de difícil asesoramiento genético dada la decisión de la pareja de no interrumpir el embarazo en caso de feto con trisomía 21.

Los bajos valores de la ß-HCG y la PAPP-A séricas en el screening de primer trimestre nos hacen sospechar de trisomía 13 o 18, en menor medida de 21. El TPNI en este caso no ayuda debido a la baja fracción de DNA fetal obtenida. La falta de datos del screening sobre qué trisomía es la real hace necesaria la ecografía que resulta muy sugestiva de trisomía 18 cuyo mal pronóstico hace que los padres decidan prueba invasiva. Es la QF-PCR la que arroja los resultados de trisomía 18 y sugiere trisomía X, que se confirma con el cariotipo.

El origen de una doble trisomía quizás se deba a que las mujeres de edad avanzada son más susceptibles de sufrir divisiones inadecuadas de los cromosomas. Se trata de un evento excepcional que representa menos del 3% de casos de aneuploidías.

Bibliografía:

- Pérez Aytés, A. Síndrome de Edwards (Trisomía 18). AEP.
- Trisomía X. Orpha.net

185
EFECTIVIDAD DE LA CALCIMICINA EN LA ACTIVACIÓN OVOCITARIA POST-ICSI

I. López Pelayo, J.M. Gutiérrez Romero, M.M. Calero Ruiz, V.M. López-Terradas Gutiérrez.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: Desafortunadamente, del 1% al 3% de los ciclos de fecundación in vitro experimentan un fallo completo de fecundación. Para una correcta fecundación, con la entrada del espermatozoide se produce un aumento transitorio temprano de calcio que es seguido por una serie

de oscilaciones. Estas, dependen más de la maquinaria ovocitaria que del espermatozoide. La calcimicina es un ionóforo de calcio que aumenta la permeabilidad de la membrana al calcio extracelular, induciendo una primera onda prolongada de calcio. Se ha demostrado que es principalmente el aumento inicial de calcio inducido por el espermatozoide lo que impulsa otros eventos posteriores. Por ello, la calcimicina estaría más indicada en casos de fallo de fecundación de causa espermática.

Objetivos: Evaluar la efectividad de la calcimicina en la activación ovocitaria post-ICSI.

Material y método: En el estudio se incluyeron 13 parejas (01/11/2019 a 01/04/2022), atendidas en nuestra Unidad de Reproducción Humana Asistida en las que se realizó un ciclo previo con fallo de fecundación o baja tasa de fecundación (<30%) post-ICSI. Las variables que se analizaron son: edad, hormona antimülleriana (AMH), semen (donante/conyugal), causa de esterilidad, ovocitos metafase II (MII) microinyectados, MII fecundados, número de embriones tempranos y blastos transferidos y calidad según criterios ASEBIR, y tasa de gestación. Para evaluar la efectividad de la calcimicina calculamos la tasa de fecundación (MII fecundados/MII microinyectados) y la tasa de embarazo clínico (número de parejas que se ha confirmado por ecografía saco con latido/número total de transferencias realizadas).

Para su procesamiento se prepararon placas con gotas de calcimicina (ionóforo A23187, GM508, GYNEMED, 30µL) y numerosas gotas de medio de cultivo (50µL) 4 horas antes. Una vez microinyectados los ovocitos se cultivan 15 minutos en calcimicina. Se lavan bien en las gotas con medio de cultivo y se depositan en la gota definitiva.

Resultados: En cuanto a las características de las mujeres estudiadas, 9 tenían ≤37 años y 4 >38 años, AMH=0.6-1.1 ng/mL (n=4), AMH>1.1 ng/mL (n=9). Una microinyección se realizó con semen de donante y las causas de esterilidad fueron: factor masculino (n=4), factor femenino (n=3), factor mixto (n=2), esterilidad origen desconocido (n=3) y mujer sin pareja masculina (n=1). Se microinyectaron 66 MII y fecundaron 35 (Tasa fecundación=53%). Se transfirieron 12 embriones tempranos [9 de buena calidad (A y B) y 3 de calidad regular (C)] y 4 blastocistos [2 de buena calidad (A y B) y 2 de calidad regular (C)]. No se realizó transferencia en 4 parejas por repetirse el fallo de fecundación y en 3 hubo embarazo (tasa gestación=33%).

Conclusiones:

- La inducción de la activación ovocitaria con calcimicina permite aumentar no solo las tasas de fecundación (53%) sino también la probabilidad de conseguir una gestación clínica.
- En nuestro caso no hemos diferenciado si el fallo de fecundación previo es por un factor masculino o no, sino que se lo hemos aplicado a todas las parejas aunque las gestaciones son una por factor mixto, otra factor masculino y otra una mujer sin pareja masculina. Necesitaríamos más parejas para obtener resultados más concluyentes.

Bibliografía:

- Fawzy M. Artificial oocyte activation with SrCl2 or calcimycin after ICSI improves clinical and embryological outcomes compared with ICSI alone: results of a randomized clinical trial. Human Reproduction. 2018; 33(9):636–1644.
- Li B. Pregnancy and neonatal outcomes of artificial oocyte activation in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer: a 6-year population-based retrospective study. Arch Gynecol Obstet. 2019;300(4):1083-1092.
- Murugesu S. Does the use of calcium ionophore during artificial oocyte activation demonstrate an effect on pregnancy rate? A meta-analysis. Fertil Steril. 2017; 108(3):468-482.

186
EL DNA FETAL COMO PRUEBA DE CRIBADO PARA LA DETECCIÓN DE ANEUPLOIDÍAS

V. Boticario Calvo, N.L. Hernández Martínez, S. Martín Garrido, L. De La Hoz Gil, T. Madero Jiménez.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: El cribado del ADN fetal circulante (ADNflc) es una técnica no invasiva que se realiza a partir de la semana 10 del embarazo que sirve para conocer si el feto tiene riesgo de presentar las aneuploidías más frecuentes en los cromosomas 21, 13 y18. Además detecta la presencia de los cromosomas sexuales pero solo se puede hablar de presencia o no del cromosoma Y, por lo tanto no debe utilizarse para informar del sexo del feto.

Objetivo: Determinar la eficacia del programa de cribado de aneuploidías en el primer trimestre en nuestro hospital en 4 años.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de los cribados combinados y ADNflc realizados entre enero de 2018 a 31 de diciembre de 2021. El cribado combinado se realiza en el programa Ssdwlab® 6.3.

Las pruebas de cribado combinado incluyen datos demográficos (edad, raza, peso, consumo de tabaco, diabetes), determinaciones bioquímicas en suero materno (PAPP-A y b-HCG) y la medida de la translucencia nucal a las 12 semanas de gestación.

La prueba de cribado de ADNflc se ofrece a pacientes con un riesgo en el cribado combinado mayor de 1/ 270 en trisomía del 21, mayor de 1/100 en trisomía 18 y 13 así como a aquellas con un riesgo intermedio (1/100-1/1000) con presencia de alteraciones ecográficas o antecedentes de aneuploidía en embarazo previo.

Resultados: Se realizaron las pruebas de cribado combinado a 3115 pacientes de las cuales presentaron riesgo y se realizó el ADNflc a un total de 337 pacientes de ellas, 326 dio un resultado sin alteraciones, 9 presentaron resultados no valorables; debido a baja presencia de fracción fetal (<4%), al realizar la repetición se corrigieron y en ningún caso fueron patológicos, por último 12 presentaron resultados patológicos: **7** Trisomía 21, **1** T13, **1** T18 Y **1** XXY. En la tabla observamos estos 10 pacientes como ADNflc alterado.

	AMNIOCENTESIS CARIOTIPO NORMAL	AMNIOCENTESIS CARIOTIPO ALTERADO	VALOR PREDICTIVO
DNA FETAL NORMAL	326	0	VPP: 90.91%
DNA FETAL ALTERADO	1	10	VPN:100%
SENSIBILIDAD	100%	IC 95% (65.55-99.08)	
ESPECIFICIDAD	99.69%	IC 95% (98.04-99.8)	

Tabla 1: Resultados probabilísticos prueba ADNflc respecto cariotipo del paciente .

En el caso de Klinefelter el cribado combinado dio como resultado riesgo de 1/54 de trisomía del 21, posteriormente al realizar el ADNflc presentaba cromosomas sexuales XXY que se confirmaron con el cariotipo posterior del recién nacido. Por lo que para esta estadística consideramos que el cariotipo estaba también alterado.

En todos los resultados alterados se realizó amniocentesis excepto en XXY que se realizó cariotipo al nacimiento, siendo todos los resultados confirmatorios excepto en un caso de T13 con resultado de cariotipo normal, por lo que se observa presencia de un falso positivo.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en el cribado son muy positivos y únicamente deberíamos tener en cuenta la presencia de falsos positivos que implican la realización de un aprueba invasiva, por ello es adecuado establecer rangos de riesgo de aneuploidía evitando la realización de pruebas innecesarias que implican un riesgo para el feto además de implicaciones psicológicas en la paciente embarazada.

187
ELEVADA CARGA VIRAL DE SARS-COV-2 EN LA PLACENTA DE PACIENTES CON TRASTORNOS HIPERTENSIVOS TRAS EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19 DURANTE EL EMBARAZO

M. Perán Fernandez, C. Paules Tejero, M. Fabre Estremera, A. Medrano Pardo, L. García Zafra, E. Del Castillo Díez, D. Aparicio Pelaz.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: Los cambios inmunológicos que las mujeres sufren durante el embarazo las convierte en una población de riesgo frente a las enfermedades infecciosas, por lo que son susceptibles de desarrollar complicaciones graves ante una infección por SARS-CoV-2. Existen numerosos estudios que describen una mayor frecuencia de trastornos hipertensivos gestacionales tras un episodio de COVID-19 en mujeres embarazadas. Sin embargo, se desconoce si el daño fetoplacentario asociado a la COVID-19 puede ser un resultado indirecto de la enfermedad materna o estar más directamente relacionada con la presencia del SARS-CoV-2 en la placenta.

Objetivos: Investigar la relación entre la carga viral de SARS-CoV-2 en el tejido placentario al parto y el desarrollo de estados hipertensivos del embarazo después del diagnóstico de COVID-19 a lo largo de diferentes períodos de gestación.

Material y método: Se ha realizado un estudio de casos y controles en 28 mujeres con y sin trastornos hipertensivos gestacionales (HDP) tras la infección por SARS-CoV-2 diagnosticada por RT-PCR (Viasure, CerTest Biotec®) durante el embarazo desde mayo de 2020 hasta febrero de 2021. Las pacientes fueron emparejadas por edad gestacional en el momento del diagnóstico de COVID-19. Se recogió muestra de placenta en el momento del parto y se le realizó una cuantificación de los niveles de ARN del SARS-CoV-2 mediante un análisis de RT-PCR (kit TaqPath, Life Technologies®). Los valores de CT inferiores a 37 se consideraron positivos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0, y la significación estadística se consideró p<0,05.

Resultados:

Descripción de la infección por SARS-CoV-2		
	Grupo casos (n=14) (Con HDP)	Grupo controles (n=14) (Sin HDP)
Trimestre de infección por SARS-CoV-2		
1º (%)	1 (7.2)	1 (7.2)
2º (%)	5 (35.7)	5 (35.7)
3º (%)	8 (57.1)	8 (57.1)
Síntomas del COVID-19		
No	6 (42.9)	7(50)
Leves	6 (42.9)	7 (50)
Graves	2 (14.2)	0 (0)
RT-PCR positive para SARS-CoV-2 RT-PCR en tejido de placenta (CT<37) (%)	9 (64.3)	1 (7.2)

Tabla 1: Descripción de la infección por SARS-CoV-2

De las 28 mujeres incluidas en el estudio, dieciséis pacientes fueron diagnosticadas de COVID-19 en el tercer trimestre y las doce restantes en los demás trimestres. Diez placentas (35,7%) fueron positivas a SARS-CoV-2, de las que nueve (90%) pertenecían al grupo HDP frente a una (10%) que pertenecía al grupo control (p=0,009). Los casos con mayor carga de ARN viral (CT≤28) desarrollaron peores trastornos hipertensivos (preeclampsia grave). Además, encontramos carga viral de SARS-CoV-2 en la placenta en mujeres infectadas en la primera mitad del embarazo, pero con RT-PCR nasofaríngea negativa en el momento del parto.

Conclusiones: La presencia de SARS-CoV-2 fue más frecuente en las placentas de aquellas pacientes que habían desarrollado trastornos hipertensivos durante el embarazo.

Parece haber una relación entre la alta carga viral de COVID-19 en la placenta y el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo.

En conclusión, nuestros datos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 durante el periodo de embarazo podría desencadenar trastornos hipertensivos gestacionales, y que esos trastornos se llevarían a cabo a través de mecanismos relacionados con la placenta.

Bibliografía:

- Di Mascio, Daniele et al. “Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis.” *American journal of obstetrics & gynecology MFM* vol. 2,2 (2020): 100107.
- Papageorghiou, Aris T et al. “Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study.” *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 225,3 (2021): 289.e1-289.e17.

- Mulvey, J Justin et al. "Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients." *Annals of diagnostic pathology* vol. 46 (2020): 151530.
- Kotlyar, Alexander M et al. "Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis." *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 224,1 (2021): 35-53.e3.

188
ESTUDIO DE ESTABILIDAD PARA MUESTRAS DE B-HCG EN SCREENING PRENATAL

A. Aguilar Romero, J.E. Gómez Sanz, M.Á. Muñoz Rodríguez, P. De Ribera Pieras, I.J. Virseda Chamorro, S. Casáis Muñoz, A.J. Tornero Vilches, L.J. Puente Perela.

Hospital Central de la Defensa, Madrid.

Introducción: La HCG (Human Chorionic Gonadotropin) es una hormona sintetizada por los trofoblastos en fase de blastocisto, se trata de una glucoproteína compuesta por dos subunidades, una α y una β. Esta hormona se produce tras la fertilización del ovulo, se encarga del mantenimiento del cuerpo lúteo gravídico siendo fundamental para el establecimiento del embrión. Es detectable entre 8-10 días después de esto, por ello es ampliamente utilizada su fracción libre β-HCG en orina para la realización de test de embarazo. Hasta aproximadamente la sexta semana de embarazo su concentración se va duplicando cada dos días, posteriormente continúan incrementando en menor velocidad hasta la décima semana y comienzan a disminuir en el tercer trimestre.[1]

La determinación sérica de β-HCG libre y otras hormonas como el PAPP-A y el PLGF, son utilizados junto a la longitud craneo-caudal, traslucencia nucal y edad de la madre para realizar un screening prenatal y determinar el riesgo de aneuploidías en el feto. Estas aneuploidias a estudio son las trisomías en los pares 13, 18 y 21.

Objetivos: El objetivo del presente estudio es analizar la estabilidad de la β-HCG en muestras séricas de la madre tras refrigeración y congelación.

Material y métodos: Para la determinación de las concentraciones de β-HCG se emplea el autoanalizador Kryptor compact plus (B.R.A.H.M.S Thermo Fischer Scientific), se realiza mediante una técnica de inmunoanálisis por fluorescencia[2]. Obtenemos 42 muestras que alicuotamos en el momento de recepción, una para conservarla refrigerada (2- 8ªC) y otra congelada (-6- -12ªC). La muestra primaria es analizada en el mismo día que se recibe y es comparada con los valores obtenidos tras 7 días bajo las condiciones anteriormente descritas.

El tratamiento estadístico de los datos obtenidos se realiza con el programa informático SPSS v2.0, se aplica un prueba T para muestras emparejadas.

Resultados:

Estadística de muestras emparejadas				
	Media	N	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Valor β-HCG	46,1504	42	39,97947	6,16897
Valor β-HCG refrigerada	45,2195	42	40,06281	6,18183
Valor β-HCG congelada	43,0066	42	32,97531	5,08820

Con los resultados obtenidos podemos concluir que no existen diferencias estilísticamente significativas. Ya que para las muestras refrigeradas frente a las muestras analizadas en el mismo día se obtiene una significación (p) de 0,07 y para las congeladas de 0,137, siendo ambos valores de p>0,05.

Conclusiones: A raíz de esto, podemos concluir que las muestras pueden mantenerse congeladas o refrigeradas durante siete días sin diferencias significativas.

Bibliografía:

1. Espinosa Gómez J.J. Avances en fertilidad. Manual práctico de estimulación ovárica.. Editorial Glosa SL 2016 p. 24-25.
2. Fisher Scientific T, GmbH S. B·R·A·H·M·S BETA-HCG KRYPTOR. Pathol -- Res Pract [Internet]. 2018 [citado 10 de mayo de 2022];208:109-12. Disponible en: www.thermoscientific.com/braham

189
ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE MUESTRAS PARA EL ANÁLISIS DE LA PROTEÍNA PLASMÁTICA A ASOCIADA AL EMBARAZO

J.E. Gómez Sanz, A. Aguilar Romero, M.Á. Muñoz Rodríguez, S. Casais Muñoz, A.J. Tornero Vilches, L.J. Puente Perela, P. De Ribera Pieras, I.J. Virseda Chamorro.

Hospital Militar Central Gómez Ulla, Madrid.

Introducción: PAPP-A (Pregnancy Asociated Plasma Protein A) es la más grande de las proteínas del embarazo, en concreto una glucoproteína de zinc (750 kDa). Se sintetiza por el embrión y el sincitiotrofoblasto, y se secreta en la circulación materna. Se encarga de la escisión de las proteínas de unión 4 y 5 al IGF, lo que hace que el IGF-I y el IGF-II estén disponibles para la interacción con su

Prueba de muestras emparejadas									
		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	β-HCG / β-HCG Refrigerada	0,93093	3,23947	0,49986	-0,07856	1,94042	1,862	41	0,070
Par 2	β-HCG / β-HCG Congelada	3,14386	13,42082	2,07088	-1,03837	7,32608	1,518	41	0,137

(Comunicación 188)

receptor celular y ayuden a mediar la invasión del trofoblasto y el desarrollo fetal temprano. Al principio del embarazo, las concentraciones séricas maternas de PAPP-A aumentan exponencialmente y se duplican cada 3-4 días durante el primer trimestre, y después aumentan más despacio a medida que el embarazo se aproxima al final. Después del parto o de un aborto desaparece, con una semivida de 53 h. (1)

Las concentraciones bajas de PAPP-A se asocian a anomalías cromosómicas, resultados perinatales adversos (parto prematuro, bajo peso fetal y muerte intrauterina) y desarrollo de hipertensión gestacional. (1)

Objetivos: Estudiar la estabilidad de la concentración de PAPP-A en una muestra de suero materno conservada refrigerada o congelada en relación a la muestra analizada el mismo día de la extracción.

Material y métodos: Se emplea el equipo Kryptor compact plus (B.R.A.H.M.S Thermo Fischer Scientific) para la determinación de la concentración de PAPP-A por inmunofluorescencia en el momento de la recepción de la muestra. Se estudia un total de 42 muestras. Se realizan dos alícuotas de la muestra una conservada refrigerada entre 2-8 ºC y otra congelada (alrededor de -20ºC). Tras una semana bajo las citadas condiciones se realiza nuevamente la determinación analítica de PAPP-A. (2)

Para el análisis estadístico se emplea el software SPSS de IBM se realiza un estudio de diferencia de medias, considerando la muestra analizada el mismo día de la extracción como referencia a comparar con la congelada y la refrigerada, obteniendo un gráfico y coeficiente de correlación entre ambas medidas.

Resultados:

Estadística de muestras emparejadas				
	Media	N	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Valor PAPP-A	2,5532	42	2,83321	0,43717
Valor PAPP-A refrigerada	2,6264	42	2,90053	0,44756
Valor PAPP-A congelada	2,6324	42	2,94329	0,45416

		Prueba de muestras emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	VALOR PAPPA - VALOR PAPPA REFRIGERADA	-0,07323	0,26762	0,04130	-0,15662	0,01017	-1,773	41	0,084
Par 2	VALOR PAPPA - VALOR PAPPA CONGELADA	-0,07914	0,72874	0,11245	-0,30623	0,14795	-0,704	41	0,486

A tenor de los resultados obtenidos no hallamos diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio comparando las muestras de referencia con las refrigeradas (p=0,084) y las congeladas (p=0,486).

Conclusiones: En base a los resultados obtenidos podríamos, para mejorar la flexibilidad y adecuación de la demanda, conservar las muestras refrigeradas o congeladas, al menos durante una semana, desde su recepción sin observar diferencias significativas en los resultados analíticos.

Bibliografía

1. Liu MD JH. Endocrinología de la gestación. En: Resnik MD R, Lockwood MD, MHCM CJ, Moore MD TR, Greene MD MF, Copel MD JA, Silver MD RM, editores. 2020. p. 148-60. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9788491135500000109
2. Fisher Scientific T, GmbH S. B·R·A·H·M·S PAPP-A KRYPTOR. Pathol -- Res Pract [Internet]. 2018 [citado 10 de mayo de 2022];208:109-12. Disponible en: www.thermoscientific.com/brahms

190
ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO DE LOS VALORES DE PAPP-A EN DISTINTOS GRUPOS DE GESTANTES

M.T. Carande Del Río, M. Jiménez Ortega, N. Barceló Álvarez, M.D.L.M. Calero Ruiz.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: La proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) es una proteína utilizada en Obstetricia, que se utiliza junto a otros parámetros bioquímicos y ecográficos en el cribado de las aneuploidías fetales durante el primer trimestre del embarazo.

Objetivos: Comprobar si existen fluctuaciones en los niveles del marcador bioquímico PAPP-A en función de los meses del año (meses de más frío con respecto a la temporada estival) y de la edad de las gestantes.

Material y método: Estudio observacional, retrospectivo, de los cribados de primer trimestre de nuestra población de referencia solicitados a nuestro laboratorio durante el año 2021.

Los resultados analíticos de los marcadores bioquímicos PAPPA-A y B-Hcg libre se recopilaron del SIL (Modulab). Dichas determinaciones se realizan en las semanas 8-9 de gestación y mediante un inmunoensayo tipo sándwich de electroquimioluminiscencia en el analizador Cobas e411 (Roche).

Los niveles séricos de PAPP-A fueron convertidos a valores de múltiplos de la mediana (MoM), mediante la corrección por edad gestacional, etnicidad, hábito tabáquico, peso materno y forma de concepción, usando el programa SdwLab.

Con los datos recogidos del SIL, se obtuvo una media de los múltiplos de la mediana (MoM) de PAPP-A de octubre a marzo (Semestre 1) y de abril a septiembre (Semestre 2) para cada uno de los tres grupos de edad de gestantes: < 30 años, 30-39 años y 40-48 años.

Se calcula si hay diferencias significativas con el test de ANOVA .

Resultados:

Semestre 1 (Octubre-Marzo):

	EDAD DE LA GESTANTES		
	<30	30-39	40-48
MEDIA MoM PAPP-A	1,16	1,33	1,28

Semestre 2 (Abril- Septiembre):

	EDAD DE LA GESTANTES		
	<30	30-39	40-48
MEDIA MoM PAPP-A	1,25	1,31	1,42

No se detecta diferencias significativas con una p>0,5.

Conclusión: Con los resultados observados no se han encontrado diferencias significativas. Se observan unos resultados homogéneos en ambos semestres para los distintos grupos de edad. En el semestre 2 en el grupo de 40-48 años se observa una media algo superior, pero este ligero incremento es más atribuible a la edad de la gestante que a un motivo estacional.

Bibliografía:

- Álvarez Silvares E. Niveles de proteína placentaria A asociada a la gestación: Predictor de macrosomía fetal en gestantes no diabéticas. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia 2014;41(3): 112-121.

191
EVALUACIÓN DE LA TASA DE EMBARAZO TRAS INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CONYUGAL Y SU RELACIÓN CON LA EDAD DE LA PAREJA

A. Septién Martín, E. Martínez Soriano, C. Martínez Martínez, S. Ruiz Rodríguez, A. López Ramal, C. Cabaleiro Otero, M.T. Fajardo Giménez, A. Moya Martínez.

Hospital General Universitario, Elche.

Introducción: El logro de un bebé de forma natural supone un reto para alrededor de un 10% de las parejas de todo el mundo.

La inseminación artificial intrauterina es una técnica de reproducción asistida para el manejo de la infertilidad o esterilidad de causa femenina o masculina. Se trata de una terapia poco invasiva y con escasos efectos secundarios, basada en el depósito de espermatozoides en el útero por métodos diferentes a la copulación a fin de reducir el tiempo y la distancia que deben recorrer para facilitar la fecundación del óvulo.

Su pronóstico depende de múltiples factores, siendo la edad uno de los candidatos a estudio considerando la tendencia al retraso en la búsqueda de descendencia, así como la disminución de la cantidad y calidad de los gametos con el envejecimiento.

Objetivos: Estimar la tasa de embarazo por ciclo de inseminación artificial conyugal y determinar su asociación con la edad materna y paterna.

Material y método: Los ciclos comienzan por una estimulación folicular e inducción ovulatoria con gonadotropinas. El semen se recolecta por masturbación, se capacita por gradientes de densidad y se introduce en la cavidad uterina con una cánula.

La fracción beta de la gonadotropina coriónica humana, sintetizada por los tejidos embrionarios, se mide en suero dos semanas después como marcador de concepción.

Las historias clínicas se consultan retrospectivamente para averiguar el resultado de cada intento y la edad de los miembros de las parejas en ese momento.

Se establecen dos categorías etarias tanto para hombres como para mujeres según tengan una edad inferior a 35 años o, por el contrario, igual o superior con el propósito de efectuar comparaciones sobre la proporción de gestaciones.

Resultados: Se recogen datos de 106 ciclos pertenecientes a 43 parejas.

La edad media es de 33.63 años para las mujeres, en un rango 27-40, y de 36.76 años para los hombres, en el intervalo 30-51.

La tasa de embarazo global por ciclo es de 11.32%, que atiende a 94 casos negativos y 12 casos positivos de los cuales culminan dos en recién nacido vivo, uno en aborto provocado, cinco en aborto espontáneo y cuatro están actualmente en curso.

Si se desglosa la probabilidad de gestación, por una parte, de acuerdo al número de tentativa, es de 18.60% en la primera, 7.14% en la segunda y 9.09% en el tercera, no resultando fructífero ningún cuarto intento y, por otra parte, en función de la edad, en el grupo de parejas con mujeres más jóvenes es de 13.79% y en su equivalente de hombres de 16.22%, ambas significativamente mayores, a los correspondientes estratos más longevos, donde son de 8.33% y 8.70%, respectivamente.

Conclusión: El rotundo fracaso del último ciclo obliga a cuestionarse la idoneidad de su supresión, requiriéndose una población más grande que permita confirmar los hallazgos.

Los sujetos con más éxito, es decir, que más se benefician de esta estrategia reproductiva son, en ambos géneros, los menores de 35 años. En este sentido, sería interesante el análisis de reserva ovárica y parámetros seminales.

Bibliografía:

- Wang X., Factors affecting artificial insemination pregnancy outcome. International Journal of General Medicine, 14, 2021, 3961-3969
- Guan H., Pregnancy predictors in unexplained infertility after intrauterine insemination. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, 50(8), 2021, 102071

192
EVALUACIÓN DEL TEST O'SULLIVAN EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL EN NUESTRO CENTRO

A. Medrano Pardo, M. Fabre Estremera, E. Del Castillo Díez, L. García Zafra, M. Perán Fernández, R. Tejel Puisac, J.J. Perales Afán, S. López Diéguez.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: La Diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como aquella diabetes diagnosticada en el embarazo, en mujeres no diabéticas antes de la gestación, que desaparece tras finalizar el mismo, y asociada con una mayor frecuencia de complicaciones maternas y perinatales.[1]

En nuestro centro, se lleva a cabo un diagnóstico combinado. En primer lugar se realiza un cribado mediante el test de O'Sullivan, tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 50 gramos, y la determinación de la glucemia a

los 60 minutos.[2]

El punto de corte establecido es de 140 mg/dL. Los que resultan positivos se les realiza el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). En esta prueba se monitorizan los valores de glucemia tras una SOG de 100 gramos y se realizan cuatro mediciones: glucemia basal, y a los 60, 120 y 180 minutos. 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 excedan alguno de ellos se considera diagnóstico de DMG. [2,3]

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del cribado de DMG mediante la utilización de un punto de corte mayor al establecido en nuestro centro.

Material y método: Se ha realizado un estudio retrospectivo de peticiones que incluían los cribados de DMG realizados en nuestro centro durante el año 2021, cuantificados en el laboratorio de Bioquímica Clínica en el equipo cobas 8000 (ROCHE Diagnostics®), mediante determinación fotométrica del NADPH formado por la acción de las enzimas hexoquinasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Tras excluir las peticiones duplicadas, se analizaron los resultados obtenidos mediante Microsoft Excel 2019.

Resultados: Durante este periodo se realizaron un total de 2208 cribados de DMG. Con el punto de corte de 140mg/dl resultaron positivas 645 embarazadas **(29.61%)**, de las cuales 352 **(54,57%)** resultaron negativas tras el TTOG de confirmación y 133 (**20.62%**) presentaban dos o más puntos de la curva que excedían los valores establecidos (**DMG**).

En el caso de establecer como punto de corte 150mg/dL, hubiesen resultado positivas 456 **(20.94%)**, de las cuales 223 **(48.9%)** hubiesen resultados negativas tras el TTOG de confirmación y 112 (**24.56%**) con dos o más puntos fuera de los límites (**DMG**).

Conclusión: El test de O'Sullivan resulta un buen método de cribado de DMG debido a su elevada sensibilidad, no obstante, la tasa de falsos positivos (FP) obtenida es muy elevada. Al aumentar el punto de corte del cribado de 140mg/dL a 150 mg/dL, con el fin de conseguir un aumento de la especificidad de la prueba, comprobamos que, efectivamente, disminuía el número de FP, evitando así que 129 embarazadas (36.65%) tuviesen que realizar el test TTOG innecesariamente. Sin embargo, se observó también una disminución de la sensibilidad, de manera que 21 gestantes (15.79%) quedarían sin diagnosticar, con todos los problemas que esto conlleva. En definitiva, al tratarse de un test utilizado para el cribado de DMG, lo más importante es tener una elevada sensibilidad, resultando el punto de corte de 140 mg/dL más adecuado.

Bibliografía:

1. Szmuilowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019 Sep;48(3):479-493. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.001. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31345518; PMCID: PMC7008467.
2. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. Diabetes. 1979 Dec;28(12):1039-57. doi: 10.2337/diab.28.12.1039. PMID: 510803.
3. Díaz G, Fernández P, Román DL. Nutrición en la diabetes gestacional .Nutr Clin Med. 2021; 15 (3): 127-137. doi: 10.7400/NCM.2021.15.3.5102

193
EVOLUCIÓN DE LAS TRANSFERENCIAS EN FRESCO DESDE 2015 A 2021

M. Martínez Gallego, N. Rodríguez Roca, J. Del Río Riego, L. Pascual García, A. García Belda, C. González Varea, T. Rodríguez Pérez.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: La transferencia embrionaria en fresco (TEF) es aquella en la que se transfieren los embriones en el mismo ciclo en el que se ha producido la estimulación y punción ovocitaria. Según la Ley 14/2006 de reproducción humana asistida, se establece un máximo de 3 embriones permitidos por transferencia embrionaria.

En la última década, con la mejora de las técnicas y tecnología en el laboratorio de Fecundación In Vitro, se han incrementado las criotransferencias como alternativa a la TEF. Éstas evitan los efectos negativos de la estimulación ovárica sobre la receptividad endometrial y la hiperestimulación ovárica.

Objetivo: Analizar la evolución de las TEF realizadas por la Unidad de Reproducción Asistida de un hospital terciario, desde 2015 hasta 2021.

Material y método: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, efectuado en pacientes a las que se le realizó algún ciclo con TEF.

Se empleó una base de datos recogiendo los siguientes parámetros: edad, número de embriones transferidos en fresco (1, 2 o 3), día de desarrollo embrionario en el momento de la transferencia (D+2, D+3 y D+5) y gestación (positiva o negativa).

Resultados: Se analizaron 1222 ciclos con TEF con un total de 1967 embriones transferidos, representando una

Año	Nº embriones transferidos				Día desarrollo embrionario		
	1	2	3		D+2	D+3	D+5
2015	55(16.9%)	245(75.1%)	26(8.0%)		154(49.8%)	155(50.2%)	-
2016	57(22.9%)	186(74.7%)	6(2.4%)		112(45.5%)	134(54.5%)	-
2017	69(35.9%)	123(64.1%)	-		43(23.0%)	141(75.4%)	3(1.6%)
2018	70(57.4%)	52(42.6%)	-		7(5.8%)	69(57.5%)	44(36.7%)
2019	127(69.0%)	57(31.0%)	-		-	84(45.7%)	100(54.3%)
2020	66(79.5%)	17(20.5%)	-		-	39(47.0%)	44(53.0%)
2021	65(98.5%)	1(1.5%)	-		-	29(43.9%)	37(56.1%)

***Tabla 1**. TEF según número de embriones transferidos y día de desarrollo embrionario. Se representan los % anuales. (Comunicación 193)*

media de 1.6 embriones por transferencia embrionaria.

La edad promedio de las pacientes fue 35.6 ± 3.1 años, donde el 55.0% tenían entre 30 y 35 años.

En la Tabla 1 se observa el número de ciclos por año según los embriones transferidos y según el día de desarrollo embrionario.

Finalmente, con la TE en D+2 se logró una tasa de embarazo del 34%, frente al 41% en día D+3 y el 48% en D+5.

Conclusión: Con el paso de los años se observa una reducción en las TEF realizadas debido al aumento de las criotransferencias. Éstas últimas crean un microambiente libre del efecto nocivo de las altas concentraciones de estradiol que se alcanzan en los ciclos en fresco y también evitan la falta de sincronía entre el desarrollo embrionario y endometrial.

La tendencia actual es transferir un único embrión en D+5 de desarrollo, con la finalidad de evitar complicaciones obstétricas y embarazos múltiples. Al transferir en D+5, se consiguen mejores tasas de embarazo al poder identificar al embrión con la mayor capacidad posible de implantación para ser transferido al útero materno.

Bibliografía:

- España. Ley 14/2006, de 27 de Mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Boletín Oficial del Estado, 27 de Mayo de 2006 num.126, pp. 19949.
- Reimundo, Pilar, Gutiérrez Romero, Javier M., Rodríguez Pérez, Tamara and Veiga, Ernesto. "Transferencia embrionaria única: estrategia clave para reducir el riesgo de embarazo múltiple en reproducción humana asistida" *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. 2, no. 2, 2021, pp. 189-198.

194
FACTORES DETERMINANTES EN LA GESTACIÓN TRAS INSEMINACIÓN ARTIFICIAL: ¿EDAD Y REM?

D. Casanova Expósito, P.L. Estela Burriel, A. Vílchez Rodríguez.

Hospital de la Ribera, Alzira.

Introducción: La inseminación artificial tras la capacitación del semen en el laboratorio ha permitido elevar la tasa de éxito en el embarazo hasta cifras de normalidad para parejas con problemas de fertilidad leves-moderados. Aunque este éxito varía en función de diversos factores, dos de ellos parecen sobresalir en cuanto a su importancia: la edad de la mujer y el recuento de espermatozoides móviles (REM) tras la capacitación.

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar la importancia de la edad de la mujer y el REM como factores diferenciales en el éxito de la inseminación artificial.

Material y métodos: El método de capacitación utilizado es swim-up hasta el año 2018, donde comenzamos a utilizar también el método de gradiente de densidades. Este último está siendo ya el más utilizado en nuestro laboratorio, relegando el swim-up a un segundo plano.

Registramos en un libro Excel 2013 todos los ciclos realizados en nuestro hospital desde el año 2000, tanto conyugales como de donante (4212 ciclos), que se desglosan en intervalos de la edad de la mujer. Estos intervalos son: ≤34 años (2770 ciclos/307 embarazos), 35-37 años (1041 ciclos/122 embarazos), 38-40 años (369 ciclos/38 embarazos), >40 años (32 ciclos/3 embarazos).

Del mismo modo, dentro de cada intervalo de edad desglosamos el número de ciclos en función del REM: <3 millones/ml, 3-5 millones/ml, 6-9 millones/ml, 10-19 millones/ml, 20-29 millones/ml, 30-39 millones/ml, 40-49 millones/ml, 50-100 millones/ml y >100 millones/ml.

Resultados: La tasa de embarazo por cada intervalo de edad es de 11,1%, 11,7%, 10,3% y 9,4% respectivamente para los anteriormente mencionados.

Si dentro de cada uno de los intervalos de edad ponemos atención al REM, se observa que las tasas de embarazo adquieren una notable mejoría a partir de los 10 millones/ml (superior a un 3% con respecto a inferiores de 10 millones). Existe este punto de corte en todos los rangos de edad, salvo en el de >40, donde el aumento del éxito se da en concentraciones superiores a los 20 millones/ml.

Conclusión: El aumento de las tasas de embarazo en función del REM a partir de los 10 millones de espermatozoides parece una constante para cada intervalo de edad, salvo para el de las mujeres mayores de 40 años. Por tanto, permite dilucidar la importancia real que existe en el papel que juega la edad de la mujer para el éxito de la inseminación. A partir de los 38, años las tasas de embarazo empiezan a disminuir, y para mujeres mayores de 40 años en necesario un REM mayor.

En definitiva, controlar ambos factores (edad y REM), realizando la inseminación artificial a mujeres menores de 38 años y usando semen con un REM superior a 10 millones de espermatozoides por mililitro, permite aumentar notoriamente las tasas de embarazo.

Bibliografía:

- Manual de laboratorio OMS para el análisis y procesamiento de semen humano. 5ª Ed. 2010.
- J. Remohi. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. McGraw-Hill/Interamericana de España, S. A. U. 86–89.

195
FACTORES QUE AFECTAN A LA FRACCIÓN DE ADN FETAL LIBRE EN PLASMA MATERNO

B. Fabre-Estremera[1], I. González García[2], E. Mansilla Aparicio[1], F. García Santiago[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid; [2]Hospital Universitario, Guadalajara.

Introducción: El descubrimiento de la presencia de una fracción de ADN fetal libre en plasma materno ha supuesto una revolución en el diagnóstico prenatal, pudiendo detectar de forma no invasiva variantes o alteraciones cromosómicas fetales. La obtención de un porcentaje de fracción fetal (%FF) menor de 4 en sangre materna compromete significativamente la validez del test prenatal no invasivo (TPNI), obligando a su repetición. Pese a que se conoce que algunos factores modifican en gran medida el %FF, la influencia de otros todavía no está clara.

Objetivos: Analizar los diferentes factores que pueden modificar el %FF en sangre materna del TPNI.

Pacientes, material y métodos: Embarazadas con indicación del TPNI por protocolo de la comunidad en 2019-

2021 fueron incluidas retrospectivamente en el estudio.

Se realizó análisis univariantes de los %FF en función de la edad gestacional, IMC, tratamiento con heparina, edad materna, longitud cráneo caudal (CRL), Múltiplos de la Mediana (MoM) de la translucencia nucal, de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y de la subunidad β libre de la gonadotrofina coriónica libre (hCG-β libre). Se efectuaron modelos de regresión multivariantes, ajustando por el resto de las variables (software STATA-17).

De los 740 TPNI iniciales, fueron excluidas embarazadas sin seguimiento (n=33), abortos y/o muertes intraparto (n=10), embarazados múltiples (n=3), TPNI no concluyentes (n=17) y/o missing data en las covariables (n=111).

Resultados: 540 TPNI fueron incluidos en los análisis. En el análisis univariante, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las fracciones fetales en función del IMC y de las hormonas placentarias del embarazo (Tabla 1).

Tabla 1. %FF del TPNI en función de los factores a estudiar.

	Media Geométrica (Desviación Estándar Geométrica)	p-valor
Edad gestacional (semanas+días)[a]		
≤12+5	7.45 (3.45)	p=0.254
>12+5	7.87 (1.62)	
IMC (kg/m²)[a]		
Normopeso (IMC<25)	9.13 (1.51)	p<0.001***
Sobrepeso (IMC=25-30)	6.33 (3.85)	
Obesidad (IMC≥30)	4.48 (4.70)	
Tratamiento con heparina[a]		
No	7.66 (2.69)	p=0.254
Sí	7.48 (1.57)	
Edad materna (años)[a]		
≤40	7.83 (2.54)	p=0.114
>40	7.19 (2.79)	
CRL (mm)[b]		
≤74	7.57 (2.73)	p=0.838
>74	8.27 (1.47)	
MoM Translucencia nucal[b]		
≤1.8	7.65 (2.63)	p=0.675
>1.8	7.51 (1.53)	
MoM PAPP-A[c]		
≤0.4	6.70 (2.96)	p<0.001***
>0.4	7.97 (2.50)	
MoM hCG-β libre[c]		
≤1	6.09 (3.43)	p<0.001***
>1	8.01 (2.43)	

[a]Fecha TPNI; [b]Fecha ecografía para el cribado de crosomopatías; [c]Fecha extracción de sangre materna para el cribado de crosomopatías.

Sin embargo, en los modelos de regresión lineal se mantuvo sólo la asociación para el IMC: con respecto a las embarazadas normopeso, las de sobrepeso y las obesas presentan unas diferencias porcentuales medias (Intervalo Confianza al 95%) de -30.3% (-41.7.-16.5) y -51.0% (-62.5.-35.9), respectivamente. Esto implica un Odds Ratio para presentar un %FF bajo de 3.40 (1.26.-9.18) para las de sobrepeso y de 12.63 (4.49-35.56) para las obesas, con respeto a las normopeso.

Conclusiones: El IMC compromete significamente el %FF en sangre materna del TPNI, posiblemente por el efecto dilucional debido al mayor volumen plasmático materno.

Bibliografía:

- Breveglieri G, D'Aversa E, Finotti A, Borgatti M. Non-invasive Prenatal Testing Using Fetal DNA. Mol Diagn Ther. 2019 Apr;23(2):291-299.
- Zhou Y, Zhu Z, Gao Y, Yuan Y, Guo Y, Zhou L, et al. Effects of Maternal and Fetal Characteristics on Cell-Free Fetal DNA Fraction in Maternal Plasma. Reprod Sci. 2015 Nov;22(11):1429-35.

196
FACTORES RELACIONADOS CON EL ÉXITO TRAS LA TRANSFERENCIA EMBRIONARIA EN UN TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

V. Castañón Bernardo, L. Sánchez Castro, C. González González, E. Fernández Fernández, M. Méndez López, C. Fernández Blanco, B. Ramos Balbona, P. Llaneza Coto.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: La transferencia embrionaria es uno de los puntos clave en el éxito de un tratamiento de reproducción asistida. Además de la calidad embrionaria, el ambiente endometrial y una adecuada técnica son factores a tener muy en cuenta. En los últimos años, se ha incrementado la estrategia de criopreservar todos los embriones resultantes del tratamiento y transferirlos de manera diferida en el tiempo. A esto ha contribuido la consolidación de fármacos como la GnRH para desencadenar la ovulación y evitar así un riesgo de hiperestimulación ovárica, así como la mejora en las técnicas de vitrificación o los estudios que apuntan a que los niveles hormonales tras la punción pueden no ser los óptimos para llevar a cabo una transferencia en fresco.

Objetivos:

- Evaluar la tasa de gestación en transferencias en fresco vs criotransferencias durante el año 2021.
- Valorar si existen diferencias entre los valores de progesterona y estradiol previos a la punción folicular que se asocien con un mayor éxito postransferencia en fresco.
- Determinar si existe diferencia en el grosor endometrial previo a las transferencias en fresco entre las pacientes que consiguen gestación vs. las que no la consiguen.

Material y método: Se analizaron los datos de las transferencias realizadas durante el año 2021. Se evaluaron un total de 126 transferencias de embriones desvitrificados y 121 tranferencias en fresco. Dentro del grupo de transferencias en fresco se evaluaron las variables cuantitativas estradiol (pg/ml), progesterona (ng/ml) y grosor endometrial (mm).

Las relaciones entre las variables se estudiaron con el test de Fisher, las diferencias de variables cuantitativas se evaluaron con el test t de Student o el test de Wilcoxon muestras independientes. El nivel de significación empleado fue 0,05 y el análisis se efectuó con el programa R (R Development Core Team) versión 3.6.3.

Resultados: Las tasas de gestación clínica en fresco vs vitrificados fueron de 19,83% vs 20,63% (p- valor= 0,428).

Resultados variables analizadas en embriones vitrificados:

	N	Tasa gestación	p-valor
Dificultad	21	19,05 %	1
Sin dificultad	105	20,95%	
Estadío blastocisto	34	32,35%	0,116
Estadío celular	92	16,30%	

Resultados variables analizadas en embriones en fresco:

	Estradiol	Progesterona	Endometrio
Gestación clínica sí	1349 (n=24)	0,69 (n=24)	0,25 (n=18)
Gestación clínica no	1459 (n=97)	0,78 (n=97)	9,00 (n=86)
p- valor	0,886	0,711	0,469)

Conclusión:

- El hecho de realizar la transferencia después de pasar por un proceso de vitrificación/desvitrificación no perjudica los resultados.
- Los niveles de estradiol y progesterona son menores en el grupo de mujeres que consiguen gestación en fresco, si bien no alcanzan la significación estadística.
- Harían falta más estudios para valorar la aplicación de puntos de corte de los niveles hormonales de cara a emplear una estrategia de vitrificación embrionaria y transferencia de manera diferida.

Bibliografía:

- Roque M. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. Human Reproduction Update 2019;25(1):2-14.
- Lawrenz B. The ART of frozen embryo transfer: back to nature! Gynecological Endocrinology (http://doi.org/10.1080/09513590.2020.1740918)
- Boynukalin F.K. Impact of elective frozen vs. fresh embryo transfer strategies on cumulative live birth: do deletereous effects still exist in normal and hyper responders? Plos One 2020 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234481)

197
FIV-ICSI EN GLOBOZOOSPERMIA MONOMÓRFICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Sanz Gea, D. Bravo Nieto, L. Conesa Milian, S. Garriga Edo, A. Arias García.

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Introducción: La globozoospermia es una forma de teratozoospermia monomórfica severa que se caracteriza por la presencia de espermatozoides de cabeza redonda "en forma de globo", ausencia de acrosoma, membrana nuclear aberrante y defectos en la pieza intermedia. Los espermatozoides con ausencia de acrosoma no son capaces de atravesar la zona pelúcida y fusionarse con el oolema del oocito. Como consecuencia, se producen fallos de fertilización, que son atribuidos a la incapacidad de activar el oocito incluso después de realizar tratamientos de reproducción asistida (TRA) mediante microinyección espermática intracitoplasmática (ICSI), debido a la ausencia de fosfolipasa C zeta. Es una condición muy rara con una incidencia inferior al 0,1%.

Exposición del caso: Pareja con deseo gestacional que acude a nuestra consulta de Reproducción Asistida dentro de un hospital público de tercer nivel por esterilidad de 4 años de evolución. La exploración ecográfica y el estudio hormonal de la mujer de 33 años fueron normales. Los seminogramas realizados al hombre de 37 años en nuestro laboratorio clínico mostraban globozoospermia monomórfica.

Se realiza un primer ciclo de Fecundación in Vitro (FIV) en nuestro laboratorio de Reproducción Asistida. Se obtuvieron 9 oocitos maduros MII de la punción folicular ecoguiada, que se inseminaron mediante ICSI, incubándolos después durante 15 minutos con un ionóforo de calcio (GM508 CultActive). Se consigue la fecundación de 1 de ellos, generando 1 embrión evolutivo que se vitrifica en estado de blastocisto (D+5).

Posteriormente, se desvitrifica el embrión y se realiza la criotransferencia, logrando un embarazo evolutivo.

Discusión: La globozoospermia es una causa muy poco frecuente pero severa de infertilidad masculina. En estos casos, se encuentra disminuida o ausente la activación ovocitaria por parte del espermatozoide que causa el flujo de calcio necesario para la fecundación. Por ello, las tasas de fecundación en estos pacientes son muy bajas, siendo el tratamiento de elección la realización de FIV-ICSI activando artificialmente a los ovocitos con un ionóforo de calcio.

Bibliografía:

- Dam, I., Globozoospermia revisited, *Human Reproduction Update*, Volume 13, Issue 1, 2007, 63–75
- Banker, Manish R., Succesful pregnancies and a live birth after intracytoplasmic sperm injection in globozoospermia, *Journal of human reproductive sciencies*, 2 (2), 2009, 81-2

198
HIPERVISCOSIDAD DEL SEMEN Y CAPACITACIÓN ESPERMÁTICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

N.L. Hernández Martínez, A.B. Andrino García, R. Jáñez Carrera.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: El espermiograma para el estudio de la infertilidad evalúa principalmente número de espermatozoides, motilidad y morfología. También evalúa la viscosidad, considerandola elevada si al caer el semen por gravedad de una pipeta forma un hilo de más de 2 cm de longitud.

La hiperviscosiad ocurre en el 12%-29% de los eyaculados y puede deberse a: disfunción prostática, infecciones o anticuerpos antiespermatozoide. Es una posible causa de infertilidad masculina, suele asociarse a problemas de movilidad espermática. Además, supone una dificultad técnica en el procesamiento de las muestras.

Existen diferentes técnicas para reducir la viscosidad seminal: tratamiento enzimático, aspiración y dispensación repetitiva a través de aguja y, recogida del semen en bote con medio de cultivo.

Las muestras de semen para Inseminación Artificial son sometidas a un proceso de capacitación para seleccionar los

espermatozoides móviles y mejorar la calidad de los mismos. La técnica de gradientes de densidad separa la muestra seminal en función de la capacidad de los espermatozoides para atravesar distintos medios con densidad diferente. Consiste en colocar en un tubo cónico medios de mayor a menor densidad y a continuación la muestra de semen. Tras centrifugación, los espermatozoides con mejores cualidades habrán sido capaces de superar todos los gradientes y llegar hasta el fondo del tubo.

Exposición del caso: Varón que acude a consulta de Infertilidad, donde se le solicita Espermiograma cuyos principales parámetros se muestran a continuación:

- Volumen: 3 mL (p5 ≥ 1.4 mL)
- Viscosidad: aumentada
- % Espermatozoides movilidad progresiva: 30% (p5 ≥ 30%)
- % Espermatozoides movilidad no progresiva: 10% (p5 ≥ 1%)
- Concentración espermática: 34 millones/mL (p5 ≥ 16 millones/mL)
- Índice de vitalidad: 85% (p5 ≥ 54%)
- % Espermatozoides morfología normal: 4% (p5 ≥ 4%)

Los parámetros están dentro de la normalidad según 6ª Edición del Manual de la OMS para el Examen y Procesamiento del semen humano.

Pasados dos meses la pareja acude para realizar Inseminación Artificial Conyugal. Se realiza técnica de Recuperación de Espermatozoides móviles por gradientes de densidad obteniéndose los siguientes resultados:

- Volumen (V): 1.8 mL
- % Espermatozoides móviles progresivos iniciales (%M): 24%
- Concentración espermática inicial (C): 30 millones/mL
- Espermatozoides móviles progresivos recuperados (REM): 5 millones/mL

El porcentaje de recuperación de espermatozoides móviles progresivos del 15% es bajo, por lo que planteamos la posibilidad de recoger en futuras ocasiones la muestra en frasco con medio de cultivo para así disminuir la viscosidad seminal.

En el siguiente ciclo el paciente recoge la muestra sobre 2 mL de medio de cultivo. Resultados:

- V: 2.5 mL
- %M: 35%
- C: 66 millones/mL
- REM: 55 millones/mL
- Porcentaje recuperación espermatozoides móviles progresivos: 38%

La pareja está pendiente de confirmar gestación clínica.

Discusión: La hiperviscosidad seminal impide la correcta separación de fases, y por tanto de espermatozoides móviles. en la capacitación por técnica de gradientes de densidad.

Ante un bajo rendimiento en la capacitación espermática el laboratorio debe examinar las posibles causas y, en casos de hiperviscosidad, proponer una solución al paciente como por ejemplo la recogida de la muestra sobre medio de cultivo, pues ha demostrado mejorar los resultados.

Bibliografía:

- Navid Esfandiari D.V.M. Seminal hyperviscosity is associated with poor outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a prospective study. Fertility and Sterility, 2008, Volumen 90, Número 5, 1739-1743,
- U. Kvist. Manual de Análisis Básico de Semen. ESHRE Monografías. 2002, 1-6
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6º ed. 2021, 16-17; 212-214

199
HOMOCARIOTIPO TURNER EN EMBARAZO MONOCORIAL BIAMNIÓTICO

A. Vílchez Rodríguez, S. Górriz Pintado, S. Esteve Poblador, D. Casanova Expósito, C. Valldecabres Ortiz.

Hospital de la Ribera, Alzira.

Introducción: La gestación gemelar monocorial representa el 70% de las gestaciones monocigóticas y el 20% del total de las gestaciones gemelares, lo que supone que una de cada 300-400 gestaciones será una gestación monocorial. A pesar de su baja incidencia, es una entidad de gran relevancia clínica con una mortalidad perinatal y morbilidad a largo plazo significativamente superior a la de la gestación gemelar bicorial, debido, fundamentalmente, a la presencia de anastomosis vasculares placentarias y al reparto asimétrico de la placenta.

Exposición del caso: Gestante de 22 años, caucásica, sin antecedentes personales de interés. Fumadora de 4/5 cigarrillos al día. Acude a su ginecólogo para la realización del cribado prenatal combinado de primer trimestre. En nuestro hospital se realizan las determinaciones de β-HCG y la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) en un equipo ATELLICA SOLUTION de Siemens y el estudio estadístico por PRISCA 5.0.

En la ecografía del primer trimestre (12+0 semanas) se observan dos fetos, siendo una gestación gemelar monocorial biamniótica. El feto 1 presenta un LCN de 70,5 mm, TN 9,7 mm y ductus venoso con onda a ausente. El feto 2 presenta un LCN de 59 mm, TN 4,7 mm y ductus venoso con onda a ausente. Se solicita el cribado bioquímico de primer trimestre, con una β-HCG libre de 44.7 mUI/mL y PAPP-A de 2.64 mUI/mL.

El riesgo combinado para trisomía 21 en el feto 1 resulto 1/50 y para el feto 2 1/50. El riesgo de trisomía 18 en el feto 1 resultó 1/50 y para el feto 2 1/50.

Ante estos resultados de alto riesgo por cribado combinado prenatal y la presencia de higroma quístico nucal en la ecografía, la paciente se somete a amniocentesis por protocolo de ambos fetos, siendo las muestras remitidas al servicio de genética para su estudio.

En primer lugar, a las muestras se le realiza una QF-PCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente). El resultado obtenido es un patrón normal para los cromosomas 13, 18 y 21, observándose un único cromosoma X. Ambos fetos son diagnosticados de Síndrome de Turner. Posteriormente se realiza también un array CGH, detectándose en ambas muestras una pérdida de 155 Mb de ADN correspondiente a un cromosoma X (Fórmula cromosómica: arr(X)x1). En el cariotipo también se confirman los resultados en todas las metafases estudiadas.

La paciente finalmente decidió la interrupción voluntaria del embarazo.

Discusión: El cribado de aneuploidías en la gestación monocorial presenta algunas consideraciones que deben tenerse en cuenta: El riesgo basal de anomalías cromosómicas es el mismo que en gestaciones únicas; Los gemelos monocoriales suelen tener el mismo cariotipo, salvo

excepciones (heterocariotipo); La TN elevada, aunque sea en unos de los fetos, puede indicar mal pronóstico; el riesgo de cromosomopatía es para la gestación y no invidual.

Gracias a los avances de técnicas genéticas, ecográficas y bioquímicas es posible detectar aneuploidias y otras alteraciones que no se incluyen específicamente en el estudio de cribado prenatal combinado como el Síndrome de Turner.

Bibliografía:

- Sociedad Española de Ginecología y obstetricia. Gestación monocorial. Prog Obstet ginecol. 2020;63:123-145
- Gou C, Gao Y, Chen B, Fang Q. Prenatal diagnosis and management of monozygotic twins discordant for turner syndrome. Fetal Diagn Ther. 2014;36:255-8

200
IMPACTO DE LA IMPLANTACIÓN DEL TEST PRENATAL NO INVASIVO EN EL PROTOCOLO DE CRIBADO PRENATAL DE NUESTRA ÁREA

E. Del Corral Rodríguez, S. Calabuig Ballester, N. Casacuberta Barberà, M. Vila Pérez, P. Liébanas García, A. Ibáñez Galera, M.O. Pérez Moreno, T. Sans Mateu.

Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa.

Introducción: Las anomalías cromosómicas son la primera causa de pérdidas gestacionales durante el primer trimestre de embarazo y suponen una causa importante de muerte perinatal y discapacidad infantil. Las más frecuentes son las aneuploidías, concretamente las trisomías 13 (T13), 18 (T18) y 21 (T21), por eso se realiza su cribado prenatal.

En 2018 se implantó en el protocolo de cribado prenatal de nuestra área la posibilidad de realizar el test prenatal no invasivo (TPNI), basado en una prueba de ADN fetal en sangre materna, tanto para pacientes con un riesgo elevado (1/10-1/250) como para las de riesgo intermedio (1/251-1/1100), siempre confirmando posteriormente los casos positivos mediante una técnica invasiva (TI).

Objetivos: Valorar el impacto de ofrecer el TPNI a gestantes con riesgo alto o intermedio de T21 y/o T13/18 en el cribado prenatal de primer trimestre en nuestra área.

Material y métodos: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo del cribado prenatal de primer trimestre en el área de influencia de nuestro hospital a partir de la actualización del protocolo.

Para el cálculo de los riegos de aneuploidía se ha utilizado el Software de Cribado Prenatal SsdwLab 6.3 (SBP Soft 2007 S.L ®), basado en marcadores bioquímicos (fβHCG y PAPP-A), determinados mediante el analizador Cobas e602 de roche Diagnostics (electroquimioluminiscencia), y ecográficos (traslucencia nucal).

Resultados:

C1T	Riesgo muy alto (RMA)		Riesgo alto (RA)		Riesgo intermedio (RI)		Riesgo bajo (RB)
	T21	T13/18	T21	T13/18	T21	T13/18	T21,13,18
913	1	0	25	1	53	2	832
100%	**0,11%**	**0%**	**2,85%**	**0,11%**	**5,81%**	**0,22%**	**91,13%**
	0,11%		**2,96%**		**6,03%**		

Tabla 1. Análisis de los cribados de primer trimestre realizados durante 2021 en nuestra área.

C1T = cribado de primer trimestre; RMA >1/10; RA = 1/10-1/250; RI = 1/251-1/1100; RB = <1/1100

	TPNI		TPNI positivo	
RA	25 (26)	**92,59%**	**1** (25)	**4%**
RI	48 (55)	**87,27%**	**0** (48)	**0%**

Tabla 2. TPNI realizados durante 2021 y su positividad.

Todos los RA optaron por TPNI excepto uno, del cual no hay datos disponibles. Solo cinco de los RI no tuvieron TPNI: de tres no hay datos y los dos restantes corresponden a un embarazo bicorial (ambos fetos con RI de T21), para los que se realizó TI. En el caso de RMA se aplica directamente TI.

Del total de TPNI, solo fue positivo uno (RA T21) y se confirmó mediante TI.

	2021	2020	2019
TI	**11**	14	**26**

Tabla 3. TI realizadas en 2019, 2020 y 2021.

Se observa una disminución en el número de TI a medida que se ha ido implantando la actualización del protocolo.

Conclusión: Se realiza TPNI en la mayoría de gestaciones con RA y RI, disminuyendo así el número de TI. Sin embargo, las TI siguen siendo necesarias en riesgos >1/10 en el C1T, como método confirmatorio de positivo en el TPNI, y en casos con antecedentes de anomalía cromosómica y/o alteraciones ecográficas con TPNI negativo.

Ninguno de los TPNI en RI fue positivo. Es necesario continuar estudiando su utilidad en la evaluación de gestaciones con riesgo intermedio.

Bibliografía:

- Fernandez R. et al. Protocol de l'embaràs a Catalunya. Tercera edición revisada. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; 2018.

201
IMPACTO DEL TEST PRENATAL NO INVASIVO EN EL CRIBADO PRENATAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO

N. Jiménez Valencia, E. García Moreno, M.D.L.Á. Galán Ladero, A. Márquez Sanabria, M.E. Roldán Fontana.

Hospital de la Merced, Osuna.

Introducción: Para mejorar la atención al embarazo y completar el Programa Autonómico para el Cribado de

Anomalías Congénitas, nuestro Sistema Sanitario Público incorporó a finales de mayo de 2019 el test prenatal no invasivo (TPNI) para aquellas gestantes que, tras el cribado combinado del primer trimestre (CC1T), hayan presentado un riesgo de entre 1/50 y 1/280, o tengan descendencia previa con alguna cromosomopatía.

El TPNI analiza el ADN fetal libre circulante en sangre materna para la detección de las cromosomopatías más frecuentes como las trisomías 13(T13), 18(T18) y 21(T21), pudiéndose aplicar a partir de la semana 10 de gestación (sg), con una capacidad de detección <1.4% de ADN fetal, incluso para FIV, donación de ovocitos y embarazo gemelar. Debido a su alta sensibilidad y baja tasa de falsos positivos(FP), disminuye la realización de pruebas invasivas confirmatorias como la amniocentesis y la biopsia corial.

Objetivos: Realizar un análisis de la situación respecto al cribado de aneuploidías del primer trimestre, y evaluar la implantación del TPNI en nuestra área sanitaria desde su puesta en marcha hasta diciembre 2021.

Material y métodos: Se realiza estudio descriptivo retrospectivo de los CC1T en dos tiempos realizados en nuestra área sanitaria desde mayo 2019 a diciembre 2021.

Durante las 8-12sg, se determinaron la BHCGlibre y PAPP-A por inmunoanálisis electroquimioluminiscente en el analizador Cobas8000(Roche®), continuando durante las 11-14sg con las medidas ecográficas (TN y LCC). Para estandarizar los marcadores se usa como unidad de medida el múltiplo de la mediana (MoM), considerando el punto de corte 1/250.

La prueba de detección de ADN fetal en sangre materna se realiza mediante secuenciación masiva en laboratorio de referencia. Los datos se extraen de los programas SmartLis®, SsdwLab6®(Roche®) y de la revisión de las historias clínicas.

Resultados: Se han realizado 2338 CC1T (24% en 2019, 37% en 2020 y 39% en 2021), de los cuales 59(2.52%) presentaron alto riesgo: 43(1.83%) para T21, 6(0.26%) para T18/13 y 10(0.43%) mixta.

De las gestantes con alto riesgo, 39(1.67%) fueron candidatas a TPNI, con un 56.41% realizados en el año 2021. En 38 de ellas no se detectaron aneuploidías, resultando un sólo caso compatible con T21, confirmado posteriormente con técnica invasiva. No se obtuvo ningún falso negativo.

Del resto de CC1T positivos calculados, 11(0.47%) se sometieron directamente a amniocentesis, confirmándose dos T21 y una T18, perdiendo el seguimiento en los 9(0.38%) restantes por abortos espontáneos o diferidos y fugas a la medicina privada.

Conclusiones: Cerca de un 3% de las gestantes atendidas necesitaron ampliar estudio por alto riesgo de aneuploidías.

El riesgo estimado para T21 fue entre 7 veces superior al resto de trisomías calculadas.

Más de la mitad de los TPNI realizados corresponden al 2021, confirmando su progresiva y exitosa implantación.

El TPNI ha logrado disminuir la tasa de FP y evitar la realización de pruebas invasivas innecesarias en el 64.40% de las gestantes que presentaban alto riesgo, disminuyendo por consiguiente el riesgo de pérdida fetal. No obstante, debido a su condición de cribado, ante resultados positivos, precisa de una técnica invasiva confirmatoria.

Bibliografía:

- Cabra-Rodríguez et al.: Cribado prenatal mediante inclusión del diagnóstico prenatal no invasivo. Adv Lab Med 2020; 2019-0020. https://doi.org/10.1515/almed-2019-0020
- DocPACAC.pdf [Internet]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/370/pdf/DocPACAC.pdf.
- Programa Andaluz para el Cribado de Cromosomopatías Congénicas (PACAC). Incorporación del test prenatal no invasivo o estudio de ADN fetal en sangre materna. 24 de mayo de 2019.

202
IMPLANTACIÓN DE LA RATIO SFLT-1/PIGF EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS PARA LA VALORACIÓN DEL RIESGO DE PREECLAMPSIA

M. Weiland González[1], R. Cabra Rodríguez[2], O. Azougagh[1].

[1]Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva; [2]Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: La Preeclampsia (PE) se describe como la hipertensión arterial que aparece “de novo” en gestantes a partir de las 20 semanas de gestación asociada a algunos síntomas como son la proteinuria, disfunción orgánica materna clínica o analítica (Daño renal agudo, repercusión hepática, complicaciones neurológicas, complicaciones hematológicas o disfunción uteroplacentaria) así como retraso del crecimiento fetal intrauterino. Afecta al 3-10% de las gestaciones y se asocia a una alta morbimortalidad tanto maternal como fetal.

Se ha descrito en las pacientes con preeclampsia, niveles incrementados de factores antiangiogénicos tales como *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) y niveles disminuidos de factores proangiogénicos como *placental growth factor* (PIGF), resultando una ratio sFlt/PIGF elevado en estas pacientes.

Objetivos: Determinar los estudios de sospecha de preeclampsia solicitados en nuestro laboratorio desde la incorporación de los marcadores sFlt-1 y PIGF.

Concluir el número de casos con ratio sFlt-1/PIGF que terminan confirmando el diagnóstico de Preeclampsia.

Material y método: Se realiza un estudio descriptivo del periodo comprendido desde marzo 2021 a marzo 2022, tras la incorporción a la cartera de servicios del laboratorio de urgencias los marcadores sFlt-1 y PIGF. Las determinaciones cuantitativas del factor de crecimiento placentario (PIGF) y de la quinasa de tirosina soluble similar al FMS (sFlt-1) en suero humano se realizan mediante inmunoensayos in vitro. Estos inmunoensayos de electroquimioluminiscencia *(electrochemiluminescence immunoassay)* “ECLIA” están concebidos para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y cobas® de la casa comercial *Roche Diagnostics.*

Resultados: Durante el periodo de estudio se realizaron 412 determinaciones en un total de 206 pacientes que se clasificaron según el ratio sFlt/PIGF en tres grupos de riesgo obteniendose los siguientes resultados:

RIESGO	RATIO	Nº PACIENTES	PORCENTAJE
BAJO	<38	119	57.76%
INTERMEDIO	≥38 y <85	32	15.53%
ALTO	≥85	55	26.69%

Como muestra la tabla; De las 206 pacientes, 119 obtuvieron un ratio <38 descartando PE y 55 obtuvieron ratio ≥85 compatible con el diagnóstico de PE. Además de las 55 pacientes, 8 de ellas, obtuvieron un ratio > 655 compatible con complicaciones y la necesidad de finalizar la gestación.

Conclusión: El valor pronóstico de la ratio sFlt-1/PIGF para predecir el resultado y el curso de la enfermedad es de gran utilidad en pacientes con sospecha de preeclampsia. Una ratio de factores angiogénicos sFlt/PIGF <38 para excluir el desarrollo de PE en la semana siguiente por su alto valor predictivo negativo (VPN, VNP >99%) y una ratio >85 como diagnóstico de PE.

Bibliografía:

- C. Thomopoulos, C. Tsioufis, H. Michalopoulou, T. Makris, V. Papademetriou, C. Stefanadis. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: A systematic review. J Hum Hypertens., 27 (2013), pp. 148-157.
- B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc. Pre-eclampsia. Lancet, 365 (2005), pp. 785-799.
- A. Mammaro, S. Carrara, A. Cavaliere, S. Ermito, A. Dinatale, E.M. Pappalardo, *et al*. Hypertensive disorders of pregnancy. J Prenat Med., 3 (2009), pp. 1-5.

203
IMPORTANCIA DEL TIPO DE MUESTRA FETAL OBTENIDA PARA LA CONFIRMACIÓN DE RESULTADOS DE TPNI DE ALTO RIESGO DE ANEUPLOIDÍAS: A PROPÓSITO DE UN CASO

I. González Martínez, Y. Pérez Arnaiz, R.J. Coloma Gutiérrez, I. Gómez Manjón, F.J. Fernández Martínez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El diagnóstico genético prenatal es el conjunto de pruebas, estudios y análisis que se llevan a cabo durante el embarazo para intentar identificar la presencia de defectos congénitos en el feto. Está indicado en el caso de un alto riesgo de cribado combinado del primer trimestre, antecedentes de gestación con cromosomopatía, abortos de repetición, edad materna avanzada etc. Actualmente, el diagnóstico definitivo se obtiene mediante pruebas invasivas.

Exposición del caso: Primigesta de 38 años, acude a consulta pre-test de genética por cribado combinado de primer trimestre de alto riesgo para trisomía 21 (1:18). Se realiza test prenatal no invasivo (TPNI) para el estudio de aneuploidías en los cromosomas 13, 18, 21 y par sexual, obteniéndose un resultado de alto riesgo de monosomía X.

Se cita a la paciente en consulta para asesoramiento post-test y ofrecer una prueba invasiva de confirmación. Se realiza amniocentesis en la semana 15+3 de gestación y el líquido amniótico obtenido se procesa para la obtención del cariotipo fetal. A su vez, se realiza QF-PCR (diagnóstico rápido) obteniéndose un resultado normal para los cromosomas 13, 18, 21 y par sexual. Debe destacarse que el límite de detección de alteraciones en mosaico de la QF-PCR se sitúa entre el 15-20%.

Tras el análisis del cariotipo en semana 19+3 se observó que en el primer cultivo todas las metafases analizadas presentaban un cariotipo normal (46,XX), mientras que en el segundo cultivo se encontraron un 25% de células con monosomía X. De forma global, el porcentaje de células aneuploides obtenido fue del 13% (46,XX/45,X [26/4]). Estos resultados indicaban la posible existencia de un pseudomosaico tipo II.

Con objeto de cuantificar adecuadamente el porcentaje de células aneuploides, se realizó FISH en interfase, analizándose 100 células por cultivo identificándose que en ambos un 14% de ellas mostraban la alteración. Se cita a la pareja para asesoramiento post-test en la que se transmite la posible repercusión clínica de los hallazgos.

Discusión: Los resultados obtenidos mediante FISH justificarían el resultado obtenido en QF-PCR ya que el mosaico obtenido es inferior al 20%. Esta técnica, además, permitió diferenciar entre la hipótesis inicial presencia de pseudomosaico tipo II (anomalía de cultivo) frente a la presencia de pseudomosaico tipo III (mosaico verdadero) ya que identificó la aneuploidía que no se había visto en metafase.

El TPNI estudia el ADN placentario circulante en la sangre materna. En este caso, el TPNI mostró una alteración cromosómica que debía ser superior a un 80% en la placenta ya que, si no, es probable que no se hubiera detectado. La discrepancia posterior con el estudio invasivo indicaría la posibilidad de la existencia de un mosaico en placenta con un porcentaje de células con monosomía X mucho mayor que en el feto. Debido a esto, resulta más recomendable la confirmación de un resultado positivo en TPNI mediante el estudio del líquido amniótico, puesto que es más representativo del genotipo fetal.

Bibliografía:

- Carrasco Salas P. Estudios genéticos en diagnóstico prenatal. Recomendación. Rev Lab Clin. 2019;12(1):27-37.
- Carbone L. Non-Invasive Prenatal Testing: Current Perspectives and Future Challenges. Genes (Basel). 2020 Dec 24;12(1):15.

204
INFERTILIDAD MASCULINA ASOCIADA A ALTERACIONES CITOGENÉTICAS: ESTUDIO DE POBLACIÓN EN UN HOSPITAL TERCIARIO

A. Jambrina Prieto, C. Rodríguez Hernández, V.D.A. Moral Ortiz, M.A. Enrique Gallego, M. De La Fuente De La Fuente, E. Llorente Martín, M.A. Orera Clemente.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 10-15% de las parejas en edad reproductiva sufren infertilidad y el 40-50% de los casos de infertilidad se asocia con factores masculinos, entre los cuales las anomalías cromosómicas representan en torno al 5%. Dichas alteraciones son tanto numéricas como estructurales, siendo el síndrome de Klinefelter (47, XXY) la

más frecuente en la población, que cursa con hipogonadismo hipergonadotrófico, ginecomastia y alteraciones en el seminograma.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia y el tipo de anomalías cromosómicas en pacientes de sexo masculino derivados al servicio de genética por infertilidad.

Material y método: Estudio retrospectivo de los resultados de análisis citogenéticos realizados en nuestro laboratorio en el periodo de 2019 a 2021 en varones con infertilidad.

Los varones fueron clasificados previamente mediante seminograma en normozoospérmicos (NZ), oligozoospérmicos (OZ), oligoastenozoospérmicos (OAZ), astenoteratozoospérmicos (ATZ), azoospérmicos (AZ), teratozoospérmicos (TZ), criptozoospérmicos (CZ) y oligoastenoteratozoospérmicos (OATZ). Para detectar una posible causa cromosómica, se realizó a todos estos pacientes un cariotipo con bandeo G y un FISH con sondas X e Y en muestras de sangre periférica. Una vez que se obtuvieron los resultados, se les brindó asesoramiento genético a todos los pacientes.

Resultados: Se analizaron muestras de 393 pacientes con infertilidad.

De todos los pacientes estudiados, el 5,3% resultaron ser portadores de alguna anomalía cromosómica. El 43% de estas alteraciones fueron 47, XXY (Síndrome de Klinefelter) y el 57% otras anomalías cromosómicas, incluyendo inversiones del cromosoma Y, translocaciones robertsonianas y otras translocaciones equilibradas.

240 del total de pacientes (61%) evidenciaron alteraciones en el seminograma, de gravedad variable. Entre ellos, el 7% eran portadores de anomalía cromosómica, mientras que en el 93% no fue hallada una causa citogenética.

El 27% del total de pacientes con factor masculino evidenciado mediante seminograma fueron oligoteratoastenozoospérmicos (OATZ) y el 23% fueron azoospérmicos. El 21% de los pacientes con azoospermia mostraron anomalías cromosómicas, siendo la más frecuente (16%) el síndrome de Klinefelter.

Conclusión: Los resultados obtenidos en nuestra población coinciden con estudios previamente publicados. La frecuencia de las anomalías cromosómicas en pacientes con alteraciones en los parámetros seminales, en especial aquellos con azoospermia, respalda la importancia de la valoración por el servicio de genética para conocer la causa y otorgar un adecuado asesoramiento. El estudio del cariotipo continúa siendo imprescindible, pues en torno al 50% de las alteraciones citogenéticas halladas en nuestra cohorte no eran detectables mediante FISH X/Y, por tratarse de translocaciones equilibradas o inversiones.

Bibliografía:

- López-Siguero, JM, Síndrome de Klinefelter, Revista Española de Endocrinología Pediátrica, Vol 5 Suppl(1), 2014, P.85-90
- Pérez-González, EA, Alteraciones cromosómicas y decisiones reproductivas en pacientes con infertilidad masculina de causa genética, Perinatología y Reproducción Humana, Vol 29, 2015, P. 60-64

205
INFERTILIDAD MASCULINA POR MORFOLOGÍA ALTERADA: GLOBOZOOSPERMIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

A.M. Fernandez Del Pozo, C. Cueto-Felgueroso Ojeda, B. Ontañon Nasarre, F. Gallego Dominguez, J. Jimenez Garcia.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La infertilidad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la incapacidad en la pareja para lograr un embarazo espontáneo tras un periodo de tiempo de un año manteniendo relaciones sexuales sin métodos anticonceptivos.

Aproximadamente la mitad de los casos se atribuyen al factor masculino, encontrándose la causa en un 60-70% de ellos.

La morfología juega un papel importante dentro de la calidad espermática, estimándose el porcentaje de normalidad por encima del 4%.

Exposición del caso: Pareja que acude a la unidad de Reproducción Asistida de nuestro hospital por deseo genésico no cumplido tras 15 meses de relaciones sexuales sin métodos anticonceptivos.

Datos clínicos: La mujer presenta ecografía, resultados hormonales de laboratorio y pruebas complementarias dentro de la normalidad.

En el hombre el estudio hormonal y la exploración física son normales, sin embargo, el informe radiológico por ecografía Doppler revela varicocele izquierdo grado 2.

Datos de laboratorio: En el laboratorio se realiza análisis completo de semen siguiendo los estándares del *Manual de la OMS 2010,* y evaluándolo *según sus límites inferiores de referencia (LIR).*

Estudio macroscópico:

- *Volumen: 3.5 mL [LIR 1.5 mL]*
- *Color: normal*
- *pH: 8.5 [LIR >= 7.2]*
- *Licuefacción: Completa*
- *Viscosidad: Normal*

Estudio microscópico:

1) Movilidad

- *Espermatozoides progresivos (PR): 77% [LIR 32%]*
- *Espermatozoides no progresivos (NP): 9%*
- *Espermatozoides inmóviles: 14%*
- *Movilidad total, PR + NP: 86% [LIR 40%]*

2) Vitalidad

- *Espermatozoides vivos: 94% [LIR 58%]*
- *Espermatozoides muertos: 6%*

3) Concentración

- *Millones de espermatozoides/ml: 26.20 [LIR 15×10^6]*
- *Millones espermatozoides/eyaculado: 92.00 [LIR 39×10^6]*

4) Morfología

- *Espermatozoides normales: 0% [LIR 4%]*
- *Espermatozoides anormales: 100%*

En el análisis de la morfología se observaban piezas intermedias bien insertadas y colas bien definidas sin giros ni quiebros, sin embargo, TODOS los espermatozoides de la muestra presentaban cabezas redondeadas en forma de globo y sin acrosoma.

Se comenta con urología, se evalúa posible mejora postquirúrgica y se propone al paciente intervención de

varicocele por embolización.

Se realiza el segundo análisis de semen obteniendo resultados similares para todos los parámetros y con idénticos resultados para la morfología.

Evolución clínica: Se decide intentar ciclo de tratamiento de reproducción asistida mediante estimulación ovárica e inyección intracitoplasmática (ICSI) con muestra de semen de la pareja sin conseguir ningún embrión viable.

Ante estos resultados se conviene ofrecer como alternativa viable a la gestación propia, la donación de gametos masculinos. La pareja acepta y se somete a un segundo ciclo de tratamiento tras el cual se obtienen 4 embriones viables para transferencia, consiguiéndose embarazo con el segundo de ellos.

Discusión: La teratozoospermia se considera una causa de infertilidad masculina asociada a factor espermático y su origen puede ser diverso y en muchas ocasiones desconocido.

La globozoospermia se engloba dentro de las anomalías morfológicas que afectan a la cabeza. Con esta patología es poco probable conseguir un embarazo viable ya que estos espermatozoides, además de no presentar acrosoma, pueden tener alterada su carga genética.

El laboratorio juega un papel determinante en el diagnóstico, seguimiento y orientación al tratamiento de las parejas con factor masculino importante.

Bibliografía:

- WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Fifth Edition.
- Perrin, A. Molecular cytogenetic and genetic aspects of globozoospermia: a review. M. Andrologia. 2013 Feb;45(1):1-9.
- Dam, AH. Morphology of partial globozoospermia. Journal Andrology. 2011 Mar-Apr;32(2):199-206.

206
LA FRACCIÓN DE ADN FETAL LIBRE EN PLASMA MATERNO Y EL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA EN FASES POSTERIORES DEL EMBARAZO

B. Fabre-Estremera[1], I. González García[2], E. Mansilla Aparicio[1], F. García Santiago[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid; [2]Hospital Universitario, Guadalajara.

Introducción: La preeclampsia es un desorden hipertensivo de origen autoinmune que complica aproximadamente el 2% de los embarazos. La investigación de biomarcadores predictores de preeclampsia es fundamental. La elevación del

porcentaje de la fracción fetal (%FF) en sangre materna, probablemente por la apoptosis exacerbada de las células trofoblásticas y por la disminución del aclaramiento renal, podría ser uno de ellos, aunque su utilidad todavía está en controversia.

Objetivos: Examinar si un %FF elevado en sangre materna en el test prenatal no invasivo (TPNI) aumenta el riesgo de desarrollar preeclampsia en fases posteriores del embarazo.

Pacientes, material y métodos: Embarazadas con indicación del TPNI por protocolo de la comunidad en 2019-2021 fueron incluidas retrospectivamente en el estudio.

Se analizaron las características de las embazaras en función del desarrollo de preeclampsia (análisis univariante). Se efectuaron modelos de regresión logística del desarrollo de preeclampsia en función del logaritmo del %FF para estimar el Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%, ajustando por la edad gestacional, IMC, tratamiento con heparina, edad materna, longitud cráneo caudal (CRL), Múltiplos de la Mediana (MoM) de la translucencia nucal (TN), de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y de la subunidad β libre de la gonadotrofina coriónica libre (hCG-β libre). Se utilizó el software STATA-17.

De los 740 TPNI iniciales, fueron excluidas embarazadas sin seguimiento (n=33), abortos y/o muertes intraparto (n=10), embarazados múltiples (n=3), TPNI no concluyentes (n=17) y/o missing data en las covariables (n=111).

Resultados: 540 TPNI fueron incluidos en los análisis. En el análisis univariante, las embarazadas con preeclampsia presentaban mayor edad y los fetos menor CRL y MoM de TN. El %FF fue mayor en las mujeres que desarrollaron preeclampsia, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 1, Figura 1).

Tabla 1. Características de las embazaras en función del desarrollo de preeclampsia.

	No preeclampsia (n = 522)	**Preeclampsia** (n = 15)	**p valor**
Edad gestacional (semanas + días)[a,2]	12+6 (15+5 - 12+7)	13+4 (12+4 - 14+1)	p=0.192
IMC (kg/m²)[a,2]	24.25 (23.87-24.63)	25.26 (23.33-27.20)	p=0.388
Tratamiento con heparina[a,1]	39 (7.44%)	1 (6.67%)	p=0.916
Edad materna (años)[a,2]	37.57 (37.20-37.93)	40.08 (38.37-41.80)	p=0.024*
CRL (mm)[b,2]	65.60 (61.40-70.2)	63.00 (57.70-66-30)	p=0.022*
MoM TN[b,3]	1.05 (0.88-1.24)	0.92 (0.75-1.01)	p=0.013*
MoM PAPP-A[c,3]	0.61 (0.41-0.87)	0.59 (0.37-0.96)	p=0.784
MoM hCG-β libre [c,3]	2.01 (1.26-2.94)	1.71 (1.01-2.35)	p=0.294
Fracción fetal (%)[2]	8.91 (8.58-9,24)	9.40 (7.59-11.21)	p=0.628

[a] Fecha TPNI; [b] Fecha ecografía para el cribado de crosomopatías; [c] Fecha extracción de sangre materna para el cribado de crosomopatías.
[1]Número de casos (%); [2]Media e intervalo de confianza al 95%; [3]Mediana y rango intercuartílico.

Siguiendo el modelo de regresión logística, por cada unidad que aumentaba el %FF el riesgo de preeclampsia aumentaba un 82% (OR = 1.82 [0.51-6.56]), pero sin significación estadística (p=0.360).

Conclusiones: En nuestra muestra no hemos encontrado asociación entre el %FF en sangre materna del TPNI y el desarrollo de preeclampsia en fases posteriores del embarazo.

Bibliografía:

- Breveglieri G, D'Aversa E, Finotti A, Borgatti M. Non-invasive Prenatal Testing Using Fetal DNA. Mol Diagn Ther. 2019 Apr;23(2):291-299.
- Konečná B, Vlková B, Celec P. Role of fetal DNA in preeclampsia (review). Int J Mol Med. 2015 Feb;35(2):299-304.

207
MOTIVOS DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN MUJERES

N. Rodríguez Roca, M. Martínez Gallego, J. Del Rio Riego, L. Pascual García, A. García Belda, C. González Varea, T. Rodríguez Pérez.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: La preservación de la fertilidad femenina ha aumentado exponencialmente en los últimos años. Generalmente se debe a motivos médicos en enfermedades como la endometriosis, genéticas o que requieran tratamientos gonadotóxicos; y sociales cuando la mujer decide someterse a un ciclo de preservación de fertilidad para retrasar la maternidad.

En los ciclos de preservación de fertilidad el número de ovocitos obtenidos juega un papel muy importante, ya que de ello dependerán las posibilidades futuras de lograr la gestación. En ocasiones, será necesario realizar más de un ciclo para aumentar la tasa de éxito.

Objetivo: Determinar los principales motivos de vitrificación de ovocitos en un hospital terciario.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se recogen los motivos por los que se han vitrificado ovocitos en un hospital terciario, entre diciembre del 2019 y diciembre de 2021. En este estudio se incluyen las indicaciones médicas contempladas en la cartera de servicios.

Resultados: En el periodo estudiado se han realizado un total de 97 ciclos de preservación de fertilidad en 72 mujeres entre 13 y 39 años. La principal indicación de vitrificación ovocitaria es la oncológica (34%), seguida de endometriosis (33%) y en ultimo lugar está la preservación de la fertilidad en mujeres con patologías inmunológicas o genéticas que causan un riesgo para la reserva ovárica. La media de edad varía según el tipo de indicación y de ello depende el número de ovocitos obtenidos. En el grupo de mayores de 35 años (36,7±1,36) la indicación mayoritaria es la oncológica, al igual que en el grupo de pacientes más jóvenes (23,63±4,55) años. En el grupo de 30 a 35 años (32±1,19) la endometriosis es la indicación principal. El número de ovocitos vitrificados fue descendiendo con el grupo de edad, siendo de 420 en el grupo menor de 30, 283 en el grupo de 30 a 35 y en el grupo mayor de 35, 153 (Tabla 1).

Tabla 1. *Principales indicaciones de vitrificación y número de ovocitos vitrificados por grupos de edad*

	Grupos de edad		
	< 30 años	**30-35 años**	**> 35 años**
Indicación médica			
Oncológica	16 (37%)	9 (25%)	8 (44%)
Endometriosis	10 (23%)	18 (50%)	4 (22%)
Patología reproductiva no endometriósica	5 (12%)	8 (22%)	5 (28%)
Riesgo de baja reserva	6 (14%)	1 (3%)	0 (0%)
Reasignación de género	6 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
Patología inmunológica	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
Número total de ciclos	43	36	18
Ovocitos vitrificados (n)	420	283	153

Conclusiones: El uso de sustancias gonadotóxicas para el tratamiento oncológico, es el principal motivo de criopreservación en nuestro hospital, seguido de la endometriosis. En esta patología suele verse disminuida la recuperación ovocitaria, siendo necesario en muchos casos la realización de más de un ciclo de estimulación ovárica controlada con el objetivo de un acúmulo ovocitario. Otra indicación para la preservación de fertilidad son las patologías reproductivas no endometriósicas, que incluyen principalmente los teratomas, siendo en algunos casos necesario la ovariectomía, con el riesgo que conlleva de reducción de la fertilidad.

Bibliografía:

- isch B, Abir R. Female fertility preservation: past, present and future. Reproduction. 2018 Jul;156(1):F11-F27.
- Taylan E, Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers. Gynecol Oncol. 2019 Dec;155(3):522-529.

208
MUCOPOLISACARIDOSIS VII COMO CAUSA DE HYDROPS FETALIS NO INMUNE Y AUMENTO DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL

P. Sienes Bailo[1], N. Goñi Ros[1], C. Abadía Molina[1], J.C. Sánchez Torres[1], J.P. Sánchez Marín[1], R. González Tarancón[1], M.J. Alcaine Villaroya[2], J. Puente[3], M. Tajada Duaso[1], S. Izquierdo Álvarez[1].

[1]Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; [2]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; [3]LabGenetics, Madrid.

Introducción: El hydrops fetalis (HF) es una enfermedad causada por la acumulación anormal de líquido en múltiples compartimentos fetales que se manifiesta como edema, derrame pleural, pericárdico y ascitis. Entre las causas genéticas de HF (HF no inmune, HFNI), se han identificado alteraciones en >170 genes. Tradicionalmente, mediante estudios de cariotipo y array se lograba identificar la causa del ~25% de los casos de HFNI, pero la secuenciación masiva (NGS) ha permitido incrementar considerablemente este porcentaje.

Exposición del caso: Primigestante de 32 años remitida por HFNI con ascitis, derrame pleural y edema generalizado observado en ecografía de semana 20+6, sin placentomegalia y con estudio infeccioso negativo. El crecimiento fetal resultaba adecuado, con ambos pies equinovaros, líquido amniótico normal y sin anemia fetal. Se había realizado amniocentesis en semana 15+1 por cribado de alto riesgo (translucencia nucal (TN)=4,1 mm; índices de riesgo T21: 1/5, T18: 1/571) con resultado normal de array-CGH y QF-PCR. La cuantificación de alfafetoproteína en líquido amniótico fue normal (14.419 ng/mL), así como la ecocardiografía fetal, descartando causas cardiacas aparentes para el HFNI. En la ecografía morfológica de semana 22+2, limitada por posición fetal desfavorable persistente, no se observaron anomalías morfológicas mayores, persistiendo el HFNI severo no cardiogénico. En esta consulta la pareja solicitó la interrupción legal del embarazo. En semana 21+2, se realizó una nueva amniocentesis para estudio de NGS mediante panel dirigido a enfermedades lisosomales y rasopatías. Primero, se descartó la presencia de mutaciones puntuales en 18 genes asociados a síndrome de Noonan y

otras rasopatías. Después, se descartaron mutaciones en 20 genes asociados a glucogenosis. Entonces, se realizó un panel NGS dirigido a mucopolisacaridosis (13 genes) en el que se identificaron en doble heterocigosis dos nuevas variantes de significado incierto [c.1325C>T (p.Ala442Val) y c.1351G>A (p.Glu451Lys)] en el gen *GUSB* (NM_000181.3) asociadas a mucopolisacaridosis tipo VII o enfermedad de Sly (OMIM#611499). En el estudio de progenitores, se identificaron las variantes c.1325C>T (p.Ala442Val) en la madre y c.1351G>A (p.Glu451Lys) en el padre, confirmando su configuración en *trans.* El estudio anatomopatológico del feto confirmó el HFNI con edema cutáneo generalizado asociado a derrame ascítico y pleural bilateral, secundario a enfermedad por depósito lisosomal con presencia de células vacuoladas de distribución multisistémica, compatible con mucopolisacaridosis.

Discusión: Establecer la etiología diagnóstica del HFNI prenatalmente es un paso vital para facilitar la toma de decisiones informadas de progenitores y clínicos permitiendo considerar opciones como la interrupción voluntaria del embarazo, la planificación de la atención neonatal y el cálculo del riesgo de recurrencia. En el HFNI, el rendimiento diagnóstico del exoma incrementa un 25% el obtenido con array-CGH+cariotipo, mientras que el conseguido en casos de TN aumentada persistente sin otros hallazgos ecográficos es <4%, según estudios previos. Mutaciones bialélicas en *GUSB* están asociadas al desarrollo de mucopolisacaridosis tipo VII, enfermedad de depósito lisosomal de herencia recesiva en la que formas prenatales suelen presentarse con HFNI junto con dismorfismo, hernias, hepatoesplenomegalia, pie equino, disostosis, hipotonia severa y alteraciones neurológicas que finalmente conducen a retraso mental profundo y estatura baja en caso de supervivencia.

Bibliografía:

- Al-Kouatly HB. High diagnosis rate for nonimmune hydrops fetalis with prenatal clinical exome from the Hydrops-Yielding Diagnostic Results of Prenatal Sequencing (HYDROPS) Study. Genet Med. 23-7 (2021): 1325-33.
- Sparks TN. Exome Sequencing for Prenatal Diagnosis in Nonimmune Hydrops Fetalis. N Engl J Med. 383-18 (2020): 1746-56.
- Pauta M. Diagnostic yield of exome sequencing in fetuses with multisystem malformations: systematic review and meta-analysis (published online ahead of print, 2022).

209
PARÁMETROS DE CALIDAD SEMINAL SEGÚN LAS ÚLTIMAS DIRECTRICES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

S. Pérez San Martín, M.I. Enguita Del Toro, J. Sanders Vergara, C. Alberdi Del Castillo, E. Astobieta Madariaga, S. García Castañon, V. García Moreira.

Hospital de Cabueñes, Gijón.

Introducción: En julio de 2021, la OMS publicó la 6ª edición de su Manual para el Examen y Procesamiento en Laboratorio de Semen Humano, por lo que en nuestro laboratorio, el sistema CASA SCA® se adaptó a las nuevas directrices de la OMS, así como los valores de referencia.

Objetivos: Estudiar la calidad de muestras de semen analizadas en nuestro laboratorio, teniendo en cuenta los nuevos valores de referencia de los parámetros seminales según el reciente manual de la OMS (6ª edición).

Material y método: Mediante el sistema CASA SCA®se analizaron 130 muestras de semen en el período comprendido entre agosto de 2021 hasta el 13 de mayo de 2022. Se realizó el recuento y la movilidad de los espermatozoides usando una cámara de contaje leja, la vitalidad usando el colorante BrightVitD y la morfología usando el colorante Sperm Stain. El volumen(mL) se cuantificó mediante pesada.

Resultados: En el período analizado se analizaron 130 seminogramas. La edad media de los varones analizados fue de 37,5 años, siendo la edad máxima de 50 y la mínima de 25 años. El 68,5% (n=89) de las muestras de semen no cumplían las nuevas directrices de la OMS. Sólo 41 muestras (31,5%) presentaron normozoospermia.

En la siguiente tabla se muestran los porcentajes de las alteraciones de los parámetros seminales encontradas. Cabe destacar que el 56% de las muestras analizadas presentaron más de una alteración.

Alteración	Porcentaje (%)
Hipospermia (Volumen<1,4 mL)	6,7
Oligoespermia (<16 millones de espermatozoides)	34,8
Astenozoospermia (<30% espermatozoides con movilidad progresiva)	50,6
Azospermia (ausencia de espermatozoides)	7,9
Necrozoospermia (<54% de espermatozoides vivos)	33,7
Teratozoospermia (<4% de espermatozoides normales)	19,1

Conclusión: La salud reproductiva está disminuyendo progresivamente debido a múltiples factores endógenos y exógenos. El factor masculino es responsable de aproximadamente el 50% de la subfertilidad de pareja en todo el mundo. Por lo tanto, el seminograma es clave para evaluar la fertilidad masculina, evaluando diferentes parámetros espermáticos, de acuerdo con la última guía de la OMS.

Casi el 70% de las muestras de semen analizadas no cumplen con los nuevos valores de referencia del manual OMS de 2021. La alteración de los parámetros seminales más frecuente fue la que afectó a la movilidad espermática progresiva de los espermatozoides aún habiéndose disminuido el valor de normalidad de la movilidad progresiva del 32 al 30% en la última edición del manual de la OMS. La menos frecuente fue la disminución de volumen, parámetro que también se modificó en la última guía, considerándose volúmenes normales a los superiores a 1,4 ml. En la edición de 2010, se consideraba normal los superiores a 1,5 ml.

Los datos obtenidos en nuestro centro son compatibles con estudios previos en lo que se ha asociado el incremento de la edad en varones con un descenso en el volumen del semen, el porcentaje de motilidad y motilidad progresiva, así como la morfología normal y a otros factores como contaminantes ambientales, dieta y comportamiento.

Bibliografía:

- Who Laboratory Manual for the examination and processing of human semen. Sixth edition. Geneva: World Health Organization, 202.
- Gallo A. Reprotoxic Impact of Environment, Diet,

and Behavior. Int J Environ Res Public Helath. 2022;19(3):1303.
- Ilacqua A. Lifestyle and fertility: the influence of stress quality of life on male fertility.Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):115.
- Johnson SL. Consistent age-dependent in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2015;19:22-33.

210
PAREJA CON DESEO REPRODUCTIVO CON VARÓN DIAGNOSTICADO DE HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

M. Álvarez Montuno, C.J. García-Uceda Serrano, M.J. Fernández Ibáñez, E. Martín Gómez, A.J. Pomar Pérez, A. Albarran Sanz-Calcedo.

Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz.

Introducción: El Hipogonadismo Hipogonadotrófico (HH) es una enfermedad causada por un déficit de hormonas sexuales, concretamente por una alteración del hipotálamo o la hipófisis que no producen suficiente cantidad de las hormonas encargadas de estimular los ovarios y los testículos: hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH).

Exposición del caso: Varón de 32 años diagnosticado de HH central por déficit de GnRH en tratamiento sustitutivo con testosterona exógena desde los 20 años, acudió a consulta con su pareja por esterilidad primaria.

La causa de la esterilidad radicaba en el factor masculino, puesto que el diagnóstico del seminograma fue azoospermia. El resto de pruebas complementarias (exploración física, análisis hormonal, ecografía testicular, cariotipo y estudio de microdelecciones en cromosoma Y) fueron normales.

Se achacó la causa de la azoospermia al HH y al tratamiento administrado. Tras la aceptación por parte de la comisión de uso compasivo en la CCAA de Extremadura, se suspendió la terapia y se inició una nueva con HCG y FSH inyectables. Primero, durante dos meses, se administró HCG que tiene como función estimular las células de Leyding para producir testosterona endógena. Después, una vez se comprobó que los niveles de testosterona eran normales, comenzó con la administración de FSH durante dos meses más, que tiene como finalidad desencadenar la espermatogénesis.

Una vez aplicado el nuevo tratamiento el seminograma presentó una concentración de 0,44 millones de espermatozoides/ml con un REM de 0,48 millones de espermatozoides. Debido a la calidad de la muestra solo se pudo barajar la opción de Fecundación in vitro (FIV). Con dicho fin se criopreservaron 11 pajuelas para poder llevar a cabo los tres ciclos que correspondían a la pareja. Tras este proceso se suspendió la medicación y se retomó el de la pauta anterior con testosterona exógena.

En un primer ciclo de FIV mediante la técnica de Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) se consiguió gestación con evolución normal y recién nacido vivo.

Discusión: Con este caso se demuestra que un varón diagnosticado de Hipogonadismo Hipogonadotrófico central con esterilidad primaria por azoospermia, puede conseguir la producción endógena de espermatozoides con una terapia adecuada.

Esto supone una coyuntura favorable para todos aquellos pacientes que sufren Hipogonadismo; siempre y cuando padezcan exclusivamente un déficit hormonal, sin afectación a otros niveles (defectos en las células de Leyding, alteraciones en los receptores hormonales, anomalías en los conductos del tracto genital masculino, etc.) donde ya entrarían en juego otros factores.

En este caso clínico el Laboratorio de Andrología fue clave para ver la evolución favorable en la producción de espermatozoides al aplicar el tratamiento, demostrando así su efectividad. Además de hacer posibles los procedimientos de Reproducción Asistida gracias a la Recuperación de Espermatozoides Móviles (REM) y acto seguido la criopreservación de suficiente cantidad de muestra para poder llevar a cabo los ciclos de ICSI.

Bibliografía:

- R. Cañete Estrada, et al., Pubertad retrasada. Hipogonadismos, Protocolos diagnósticos y terapeuticos en pediatría, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), 2019; 253-254.

211
PILOTAJE DE IMPLANTACIÓN DEL CRIBADO DE PREECLAMPSIA EN PRIMER TRIMESTRE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

B. García García, P. Fraga Laredo, S. Sánchez Asís, M. Vila Cortés, M. Pastor García.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: La preeclampsia (PE) es una patología multisistémica que afecta al 2-5% de las embarazadas y es una de las causas principales de morbimortalidad perinatal y materna. De acuerdo con la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), la PE se define como la presencia de hipertensión en a partir de la 20 semana de gestación (SG) acompañado por la aparición de al menos una de las siguientes: proteinuria, evidencia de disfunción orgánica materna o disfunción uteroplacentaria.

La International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recomienda desde 2019 realizar un cribado universal incluyendo idealmente factores de riesgo maternos (enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, embarazo previo con PE, etc.) parámetros biofísicos como la presión arterial media (PAM) y el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPAU) y parámetros bioquímicos como el factor de crecimiento placentario (PIGF). Estos parámetros permiten el cálculo de un riesgo más individualizado de presentar esta condición, llegando a una sensibilidad del 90% en PE precoz. Sin embargo, FIGO pone énfasis en la necesidad de cribar con los parámetros disponibles en cada centro. De acuerdo con la Fetal Medicine Foundation, el cribado combinado del primer trimestre tiene una tasa de detección del 75-92% y un 10% de falsos positivos para PE precoz (<34SG).

Objetivos: Realizar el pilotaje de implantación de un programa de cribado de PE en el primer trimestre de gestación en nuestra población.

Material y método: Se seleccionaron 158 mujeres embarazadas de 11 a 13+6 SG que acudieron a nuestro centro para realizar el cribado de aneuploidías del primer

trimestre. Para la medida de la PAM se realizó una medida consecutiva en cada brazo y para la medida del IPAU, una en cada arteria mediante ecógrafo (Voluson E8 y E10, General Electrics). Se consideraron los factores de riesgo maternos recomendados. Se realizó la determinación de PlGF (Kryptor Compact, ThermoFisher). Tras el parto, mediante revisión de la historia clínica, se clasificó a cada paciente según si había sufrido PE<34SG, <37SG, <40SG o sin incidencias.

Resultados: De forma global, 4 embarazadas desarrollaron PE en algún momento de su embarazo (incidencia 2,9%) y se obtuvieron 5 resultados positivos de las 158 mujeres incluidas. Teniendo en cuenta esto, se calculó:

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	Incidencia (%)
PE<34SG	50	98,5	33,3	99,3	1,3
PE<37SG	100	97,1	20	100	0,6%
PE<40SG	33,3	98,5	33,3	98,5	1,9%

Conclusión: Tras evaluar los datos objetivos, destacamos la especificidad y el valor predictivo negativo de nuestro cribado de PE en cualquier SG. Detectamos la presencia de tres falsos negativos, lo cual es un dato importante tratándose de un programa de cribado. Deben analizarse esos casos y modificar el punto de corte de positividad si es necesario.

Estos datos son preliminares, es necesario recabar más datos y aplicarlos a la población general para valorar de manera más precisa la eficacia del programa.

212
PREVALENCIA DE DIABETES GESTACIONAL EN NUESTRO CENTRO

A. Medrano Pardo, M. Fabre Estremera, E. Del Castillo Díez, J.J. Perales Afán, L. García Zafra, M. Perán Fernández, R. Tejel Puisac, D. Aparicio Pelaz.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: Se estima que la diabetes mellitus gestacional (DMG) afecta a alrededor del 7-10% de embarazos a nivel. Actualmente no existe un test de referencia para el diagnóstico, existiendo controversia en lo que respecta a su definición, protocolos de screening y criterios diagnósticos.

En nuestro centro, el cribado se realiza mediante el test de O'Sullivan entre las semanas 24 y 28 de embarazo, excepto en aquellas mujeres con factores de riesgo, a las cuales se les realiza en el primer trimestre, entre las semanas 12-13. Se lleva a cabo mediante una sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 50 gramos y la determinación de la glucemia a los 60 minutos.[2]

Se ha establecido un punto de corte de 140 mg/dL. Aquellos cribados que igualen o superen dicho valor requieren la realización del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). En esta prueba se monitorizan los valores de glucemia tras una SOG de 100 gramos y se realizan cuatro mediciones: glucemia basal, y a los 60, 120 y 180 minutos. Los puntos de corte empleados en nuestro centro son los recomendados por el *National Diabetes Data Group* (NDDG): glucemia basal <105 mg/dL, glucemia 60 minutos < 190 mg/dL, glucemia 120 minutos < 165 mg/dL y glucemia 180 minutos < 145 mg/dL).[2,3]

La presencia de un sólo punto que exceda alguno de estos valores establecidos es compatible con una intolerancia a los hidratos de carbono (IHCG) y, en el caso de que sean dos o más puntos, se considera diagnóstico de DMG.

Objetivos: El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de DMG en nuestra población basándonos en el diagnóstico combinado utilizado en nuestro centro.

Material y método: Se ha realizado un estudio retrospectivo de peticiones que incluían los cribados de DMG realizados en nuestro centro durante el año 2021, cuantificados en el equipo cobas 8000 (ROCHE Diagnostics®), mediante el método de la hexoquinasa.

Tras excluir las peticiones duplicadas, se analizaron los resultados obtenidos mediante Microsoft Excel 2019.

Resultados: Durante este periodo se realizaron un total de 2178 Cribados de DMG, resultando 1533 (**70,39%) negativos** y 645 **(29.61%) positivos**. De estas 645 pacientes que requerían la realización del test de confirmación TTOG, a 66 (10,24%) no se les realizó o se anuló por incidencias durante la extracción.

Se realizó el TTOG a las 579 pacientes restantes, de las cuales, 352 (**60.79%**) resultaron negativas, 94 (**16.23%**) presentaban un único punto de la curva que excedía los valores establecidos (**IHCG**) y 133 (**22.97%**) presentaban dos o más puntos por fuera de estos límites (**DMG**).

La prevalencia de DMG obtenida durante el año 2021 en nuestra población de estudio resultó del 6.11%, respecto al total de embarazadas.

Conclusión: La DMG es una patología frecuente en nuestra población (6.11%). Estos resultados concuerdan con la bibliografía, que muestra una prevalencia en torno al 7% en España.

Bibliografía:

- Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Ramezani Tehrani F. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2019 Feb 1; 11:1 doi: 10.1186/s13098-019-0406-1.
- ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol. 2018 Feb; 131(2):e49-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501. PMID: 29370047.
- Hillier TA, Ogasawara KK, Pedula KL, Vesco KK. Markedly different rates of incident insulin treatment based on universal gestational diabetes mellitus screening in a diverse HMO population. Am J Obstet Gynecol 2013;209:440–9.

213
RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DEL ARRAY CGH EN MUESTRAS PRENATALES

A. Jambrina Prieto, C. Rodríguez Hernández, V.D.A. Moral Ortiz, M.A. Enrique Gallego, M. De La Fuente De La Fuente, M.A. Orera Clemente.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La citogenética convencional ha sido el método estándar para el diagnóstico prenatal desde 1970. Aunque el cariotipo y el FISH (*fluorescence in situ hybridization*) son las técnicas de referencia, presentan importantes limitaciones, como la necesidad de realizar un cultivo celular, lo que resulta en un retraso para la obtención de resultados. El FISH directo puede detectar rápidamente anomalías cromosómicas comunes, pero solo pueden interrogar sobre un limitado número de regiones genómicas. Por ello, la implantación del CGH-array (*comparative genomic hybridization array*) está permitiendo un cambio extraordinario en el ámbito del diagnóstico prenatal. Esta prueba, con un adecuado asesoramiento genético, puede realizarse en aquellos casos prenatales con hallazgos ecográficos compatibles con cromosomopatía y análisis citogenéticos convencionales sin alteración o cuando exista dificultad en las técnicas de cultivo.

Objetivos: Evaluar el impacto de la implementación del array CGH en muestras prenatales para detectar anomalías cromosómicas.

Material y método: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de todos los análisis genéticos prenatales realizados en el laboratorio de citogenética durante el año 2021.

Fueron analizadas muestras de biopsia corial y líquido amniótico mediante: cariotipo con bandeo G, FISH con sondas 13, 18,21, X e Y y array CGH sobre plataforma *KaryoNIM* prenatal para la detección de alteraciones genéticas relacionadas con patología prenatal (*Agilent Tech*, resolución de 250kB para los síndromes incluidos en el diseño).

Resultados: De los 126 estudios realizados, 32 (25,4%) resultaron positivos para algún tipo de alteración cromosómica mediante uno o varios de los estudios previamente mencionados. Entre ellos, 6 muestras que resultaron normales mediante citogenética convencional mostraron alguna alteración en el estudio array CGH (Tabla 1). El análisis complementario fue realizado por falta de crecimiento del cultivo o por resultados normales en las pruebas citogenéticas clásicas en pacientes con hallazgos ecográficos sugestivos de cromosomopatía.

Tabla 1. Muestras con resultados positivos en array CGH que resultaron normales mediante FISH o cariotipo.

Tipo de muestra	Cariotipo	FISH	Array CGH
Biopsia corial	No se obtienen metafases	46,XX	Trisomía 13
Biopsia corial	No se obtienen metafases	46,XX	Trisomía 16
Biopsia corial	No crecimiento	46,XY	Trisomía 18
Líquido amniótico	46,XY	46,XY	Dup16p11.2
Líquido amniótico	46,XX	46,XX	Del22q11.2
Líquido amniótico	46,XX	46,XX	Del1p34

Conclusión: Gracias a la inclusión del array CGH prenatal en la práctica clínica, se ha conseguido un aumento del 4,8 % en el rendimiento diagnóstico. Los resultados obtenidos muestran la gran importancia de esta técnica para detectar alteraciones cromosómicas muy graves no diagnosticadas mediante técnicas convencionales debido a distintas causas, como pueden ser mosaicos placentarios o dificultades en el desarrollo del cultivo celular.

Esta metodología presenta numerosas ventajas, pues es un análisis gran resolución, no requiere grandes cantidades de muestra y evita el cultivo de células fetales, lo que permite un tiempo de respuesta rápido. Adicionalmente, supone una mejor caracterización de las alteraciones citogenéticas. Por último, con su uso se pueden analizar objetivamente y de forma simultánea varias regiones genómicas asociadas a patología.

Bibliografía:

- Castells- Sarret, N. Array CGH como primera opción en el diagnóstico genético: 1.000 casos y análisis de coste-beneficio, Anales de Pediatría, Vol 89-Núm 1, 2018, P. 3-11.
- Mori, MA, Diagnóstico prenatal y array-hibridación genómica comparada (CGH). Gestaciones de elevado riesgo, Diagnóstico Prenatal, Vol 23-Núm 2, 2012, P. 34-48.

214
RESULTADOS DE CICLOS ICSI TRAS MICROINYECCION DE OVOCITOS VITRIFICADOS DE DONANTE

J.M. Gutierrez Romero, I. Lopez Pelayo, M.M. Calero Ruiz, V. .M. Lopez-Terradas Gutierrez.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: La donación de ovocitos es una técnica ampliamente utilizada a día de hoy para cumplir el deseo genésico en determinados grupos de mujeres y/o parejas.

Entre las indicaciones de esta técnica encontramos: fallo ovárico prematuro, ovarios inaccesibles, enfermedad genética no susceptible de tratamiento mediante Test Genético Preimplantacional, perdida de la capacidad reproductiva por tratamientos gonadotóxicos y edad reproductiva avanzada.

En nuestro centro, no disponemos de donantes propias, por lo que trabajamos con un centro concertado que nos suministra los ovocitos de donante vitrificados.

Objetivo: Evaluar las tasas supervivencia post-desvitrificación, fecundación, implantación, embarazo clínico por transferencia y recién nacido por transferencia

conseguidas mediante transferencia de embriones generados tras microinyección (ICSI) de ovocitos de donante vitrificados.

Material y métodos: Se han analizado 57 ciclos de donación de ovocitos vitrificados realizados desde enero de 2016 a diciembre de 2020.

La tasa de supervivencia post-desvitrificación se ha calculado dividiendo el número de ovocitos intactos tras desvitrificar entre el total de ovocitos desvitrificados.

La tasa de fecundación se ha calculado dividiendo el número de ovocitos correctamente fecundados entre el total de ovocitos microinyectados.

La tasa de implantación se ha calculado relacionando el número total de sacos gestacionales observados ecográficamente con respecto al número total de embriones transferidos.

La tasa de embarazo clínico se ha calculado dividiendo el número de embarazos conseguidos (en los que existe saco gestacional confirmado ecográficamente) entre el total de transferencias realizadas.

El análisis de los datos se ha realizado con hoja simple Excel.

Los medios utilizados para la desvitrificación ovocitaria fueron los correspondientes a Kitazato Thawing Media.

La transferencia la realizamos usando catéteres de transferencia Labotec.

Resultados: Desvitrificamos un total de 357 ovocitos maduros (Metafase II).

Tras desvitrificar observamos la supervivencia de 348 ovocitos, que fueron microinyectados.

De los 357 ovocitos microinyectados fecundaron correctamente 255, con lo que obtuvimos una tasa de fecundación del 73,27%.

Transferimos un total de 105 embriones repartidos en 57 transferencias (48 transferencias de dos embriones y 9 transferencias de un único embrión).

Obtuvimos 34 embarazos clínicos, 27 con un único saco gestacional y 7 gemelares con dos sacos gestacionales (41 sacos gestaciones totales).

	N.º	**TASAS**
Ovocitos vitrificados	357	
Ovocitos supervivientes	348	**Supervivencia post-desvitrificación: 97,47%**
Ovocitos microinyectados	348	
Ovocitos fecundados	255	**Fecundación: 73,27%**
Embriones transferidos	105	
Sacos gestacionales	41	**Implantación: 39,05%**
Transferencias	57	
Embarazos clínicos	34	**Embarazo clínico: 59,65%**
Recién nacidos	33	**Recién nacido: 57,89%**

Conclusiones: Las tasas evaluadas en este trabajo, están dentro del nivel óptimo de las especificaciones de calidad publicadas por ASEBIR (Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción), excepto la de fecundación que estaría dentro del nivel deseable. Probablemente se deba a los posibles daños que pueden sufren los ovocitos durante los procesos de vitrificación y desvitrificación.

Consideramos que el programa de ovodonación con ovocitos vitrificados ofrece muy buenos resultados y ofrece la posibilidad de realizar esta técnica de forma segura en centros que que no disponen de donantes propias, como es nuestro caso.

Bibliografía:

- 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.
- Sciorio, R. Live birth and clinical outcome of vitrification-warming donor oocyte programme: an experience of a single IVF unit. Zygote (2021); 29(5): 410-416.
- De Munck, N. Safety and efficiency of oocyte vitrification. Cryobiology (2017); 78: 119-127.

215
REVISIÓN DE LOS ESPERMIOGRAMAS REALIZADOS EN UN AÑO EN NUESTRO HOSPITAL

M.T. Garcia Valero, L. Perez Garcia, A.I. Garcia Sanchez, V. Marcos De La Iglesia, B. Casado Pellejero, M. Diaz Ondina, B. Moreno Gonzalez, C. Andres Ledesma.

Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.

Introducción: El análisis del semen es una prueba diagnóstica que permite evaluar la calidad del semen aunque no es útil para pronosticar su capacidad fecundante, a excepción de la azoospermia o astenoszoospermia total.

Los inconvenientes del seminograma o espermiograma es la alta variabilidad intraindividual (27-48% para la concentración espermática y 20-30% para morfología) y su bajo valor predictivo.

En nuestro laboratorio se realizan espermiogramas como parte del estudio de infertilidad. Realizamos estudio macroscópico y microscópico, siguiendo las recomendaciones del Manual de la OMS 5ª edición del año 2010 (vigente en el año del estudio).

Evaluamos nuestra prestación analítica participando en un Programa de evaluación externa de Calidad (PSEC) de AEFA y AEBM-ML.

Objetivo: Se realiza una revisión de los espermiogramas realizados en el año 2021, para valorar los resultados obtenidos en el estudio microscópico en nuestra población durante ese año, comprobando así la calidad seminal.

Material y métodos: En el estudio microscópico utilizamos el programa SCA (Sperm Class Analizer) de MICROPTIC S.L que integra un software para evaluación del semen. Valoramos los siguientes parámetros: concentración, movilidad progresiva, movilidad total y morfología.

El número de espermiogramas realizados en 2021 fue 143. Valoramos los 4 parámetros indicados anteriormente.

Los límites de referencia inferiores (según recomendaciones OMS 2010) son:

Concentación espermática: 15 millones/mL.

Movilidad progresiva: 32%.

Movilidad total: 40%.

Morfología: 4%.

El análisis estadístico se realizó empleando el programa Excel.

Resultados: En la tabla se muestran los datos de los resultados que se encuentran igual o por encima del límite de referencia inferior para cada parámetro estudiado.

También se incluyen los pacientes que presentaron los 4 parámetros con resultado igual o por encima del límite de referencia inferior.

PARÁMETROS	Nº TOTAL	Nº TOTAL (en %)
CONCENTRACIÓN	108	76
MOVILIDAD PROGRESIVA	74	52
MOVILIDAD TOTAL	94	66
MORFOLOGÍA	76	53
LOS 4 PARÁMETROS	51	36

Conclusiones: El 36% de los pacientes presentan los 4 parámetros estudiados igual o por encima del límite de referencia inferior.

La concentración espermática es el parámetro que más frecuentemente muestra resultados iguales o por encima del límite de referencia inferior.

La movilidad progresiva y morfología son los parámetros que con mayor frecuencia presentan resultados por debajo del límite de referencia inferior.

Bibliografía:

- WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen (5ª edición), 2010.

216
REVISIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE TPNI EN NUESTRO HOSPITAL

I. Rueda Fernández, P. Ocón Sánchez, C. Tapia Córdoba.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: La introducción en los últimos años, del test prenatal no invasivo (TPNI), supone una mejora en los programas de cribado para las cromosomopatías más frecuentes, como son la trisomía 21,18 y 13, con una sensibilidad mayor del 99% y una tasa de falsos positivos inferior al 0,1 %. Los métodos de detección de aneuploidías mediante ADN fetal libre en sangre materna en gestante con resultado positivo en el primer paso del cribado evitan la realización de pruebas invasivas (amniocentesis o biopsia de corion), disminuyendo la ansiedad y molestias en la gestante, así como el riesgo de pérdida gestacional.

Objetivo: Revisar los resultados obtenidos tras la introducción del TPNI en aquellas pacientes consideradas Alto riesgo tras la realización del primer paso del cribado de cromosomopatías y en aquellos casos de antecedentes de hijo con cromosomopatías.

Material y métodos: Se revisa los resultados de ADN fetal libre circulante desde el período de junio de 2019 a Marzo de 2022 en los casos de riesgo 1/50 a 1/280 en el cribado combinado del primer trimestre y en aquellos casos de antecedentes de hijo con cromosomopatías. Se solicitó consentimiento informado relleno y firmado por la paciente adjuntándose también Anexo con datos imprescindibles de la paciente (Peso, Talla, Fecha de nacimiento, edad gestacional por ECO y tipo de embarazo (único o gemelar).

Se utilizaron tubos específicos suministrados por el laboratorio Externo y las muestras eran enviadas el mismo día de la extracción a dicho laboratorio externo para su análisis mediante MPS (Massive Parallel sequencing) del genoma completo, en Secuenciador Illumina, Next Seq 500 y análisis bioinformático de última generación. Los resultados eran recibidos por nuestro laboratorio, que era el encargado de informar a la consulta de ginecología.

Resultados: Realizamos 508 extracciones, de las cuales, en 482 no se observaron aneuploidías y no requirieron técnica invasiva.

8 pacientes obtuvieron AR (Alto riesgo) de Trisomía 21 confirmadas mediante técnica invasiva.

1 caso AR de Trisomía 18 confirmada por técnica invasiva.

2 casos de Trisomía XXX: uno confirmado por técnica invasiva y que acabo en preeclampsia tardía y otro no quiso confirmar mediante técnica invasiva, pero con embarazo normal.

1 caso de XYY confirmado por técnica invasiva.

En 7 pacientes con IMC > a 35 el resultado fue no valorable en una primera extracción pero que en un segundo intento en 5 no se observaron aneuploidías y en 2 pacientes la segunda muestra tampoco fue concluyente por lo que hubo que confirmar con técnica invasiva, una de ellas con T21.

Hubo 2 casos con resultados no valorables por tratamiento con HBBM, en uno la segunda muestra fue no concluyente y hubo que hacer técnica invasiva y cuyo resultado fue normal.

Conclusión: En vista a los resultados, hemos podido comprobar que se han evitado el 96% de las técnicas invasivas que se hubiesen hecho sin la introducción de TPNI en el programa de cribado de cromosomopatías, a pesar de las limitaciones por IMC y tratamiento con HBBM.

Bibliografía:

- Cribado prenatal no invasivo de aneuploidías mediante análisis de ADN fetal en sangre materna. Pérez-Pedregosa, J. Prog Obstet Ginecol. 2015;58(3):113—117.
- Test prenatal no invasivo para la detección de trisomías. Simón San José, E.MPG Journal. Nº 23, vol. 1 mayo 2015

217
SÍNDROME DE ALKURAYA-KUCINSKAS: A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Bilbao De La Vega, I. Roda Martínez, C. Ponga Palacio, I. Naharro Villafañe, A. Larruzea Ibarra, G. Mugertza Berastegi.

Hospital de Galdakao - Usansolo, Galdakao.

Introducción: El avance de la ciencia ha permitido la detección de anomalías del feto durante el embarazo. Son estudios basados en la detección de alguna característica que, no constituyendo una malformación en sí misma, se encuentra asociada a un mayor riesgo de padecer una anomalía cromosómica, genética y/o anomalías en el feto. La medición del pliegue **o** translucencia nucal (TN), edad materna y niveles de hormonas (BhCG, PAPPA) se consideran los marcadores de riesgo más utilizados durante el primer trimestre de embarazo. El uso de más de un marcador o su combinación aumenta el porcentaje de detección de anomalías. A aquellas mujeres cuyo resultado indica un alto riesgo, se les ofrece la posibilidad de confirmarlo mediante una técnica invasiva (amniocentes,

biopsia corial), realizando un estudio genético.

Exposición del caso: Mujer embarazada de 34 años que acude a la consulta de ecografía obstétrica para el cribado de primer trimestre. La ecografía muestra un resultado positivo para TN, higroma quístico y riesgo para trisomías 21/13/18: 1/1, por lo que se realiza una biopsia corial (BC).

En el control postBC se observa edema generalizado, TN en aumento, nula movilización de extremidades, posible artrogriposis, hipoplasia de cavidades cardiacas izquierdas con ausencia de flujo, fosa posterior anómala y fenotipo peculiar con implantación baja de orejas. Tras estos hallazgos se ofrece interrupción voluntaria del embarazo.

Los resultados para la QF-PCR (PCR cuantitativa fluorescente), cariotipo y array-CGH (aCGH) no mostraron variantes patogénicas por lo que se continuó el estudio molecular identificándose dos variantes probablemente patogénicas en el gen *KIAA1109* asociadas a síndrome de Alkuraya-Kucinskas (ALKKUCS) (c.2611C>T – p.(Gln871*) y c.5587del – p.(Glu1863Asnfs*16). Se analizó dicho gen en los padres para establecer riesgo de repetición y ofrecer adecuado asesoramiento genético y opciones reproductivas, encontrando la variante p.Gln871* en la madre y p.Glu1863Asnfs*16 en el padre.

Discusión: El ALKKUCS es una enfermedad rara, autosómica recesiva, causada por una mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen *KIAA1109* (4q27). Es un trastorno grave del neurodesarrollo caracterizado por artrogriposis, anomalías cerebrales asociadas con subdesarrollo del parénquima cerebral y retraso global del desarrollo. La mayoría de los afectados mueren en el útero o poco después del nacimiento. Las anomalías adicionales incluyen hipotonía, rasgos faciales dismórficos y compromiso de otros sistemas, como el cardíaco o el renal. Los pocos pacientes que sobreviven tienen una discapacidad intelectual variable y pueden tener convulsiones.

En los últimos años, el aumento del conocimiento de las patologías de base genética y de las herramientas destinadas a su diagnóstico, ha permitido la detección de anomalías del feto durante el embarazo. Ante un estudio genético prenatal alterado, es necesario realizar un adecuado consejo genético, para poder establecer riesgo de repetición y ofrecer un adecuado asesoramiento genético. En este caso, siendo los padres portadores de variantes patogénicas, se confirmó la herencia en heterocigosis compuesta en feto asociada a ALKKUCS, lo que implica un riesgo de trasmisión de un 25% en futuros embarazos. Se aconsejó diagnóstico prenatal (DPN) en caso de embarazo natural, diagnóstico genético preimplantacional (DGP) o donación de gametos.

Bibliografía:

- Kumar K. et al. “KIAA1109 gene mutation in surviving patients with Alkuraya-Kucinskas syndrome: a review of literature”. BMC Medical Genetics, 2020, 21(1):136.
- Uhrova Meszarosova A. et al. “Two novel pathogenic variants in KIAA1109 causing Alkuraya-Kucinskas syndrome in two Czech Roma brothers”. Clinical Dysmorphology, 2020, 29(4): 197-201.

218
SÍNDROME DE HELLP, LA IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO PRECOZ: A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Delgado Baena, C. Martín Tovar, L. Velasco Rodríguez, E. Pizarro Peña, J.L. Pascual Gómez, J.M. Molina Santiago.

Hospital San Agustín, Linares.

Introducción: El síndrome de HELLP se considera una variante de la preeclampsia, aunque existe controversia y algunos autores afirman que podría ser una entidad en sí misma. Aparece de forma súbita sin causa conocida, pero se conocen factores de riesgo asociados a este síndrome, tales como: Edad mayor a 35 años, obesidad, diabetes, enfermedad renal, antecedentes de embarazos múltiples, presión arterial elevada, etc.

Sus siglas significan:

- H: Hemólisis de eritrocitos.
- EL: Enzimas hepáticas elevadas.
- LP: Recuento de plaquetas bajo.

Además se acompaña de otros síntomas como: Dolor de cabeza, náuseas y vómitos, dolor abdominal derecho, fatiga o malestar general.

Exposición del caso: Gestante de 35 años en la semana 37+4, que acude al Servicio de Urgencias por cifras de tensión elevadas y dolor epigástrico. Se solicita una analítica donde sorprenden los siguientes resultados:

PARÁMETROS	RESULTADOS
Plaquetas	54 x10^3/uL
Hemoglobina	9,4 g/dL
Dímero-D	7967 ng/mL
PCR	71,6 mg/L

Tras estos resultados, desde el Laboratorio sospechamos de un síndrome de HELLP y decidimos ampliar a la analítica las enzimas transaminasas para valorar el perfil hepático, obteniendo:

PARÁMETROS	RESULTADOS
Aspartato transaminasa	251 U/L
Alanina transaminasa	207 U/L

Los resultados previos de esta paciente eran normales y ya que el síndrome de HELLP puede advertir la presencia de preeclampsia, iniciamos el estudio de la misma:

Factor de crecimiento placentario	163 ng/mL
Factor de crecimiento endotelial vascular	19439 ng/mL
Factor endotelial vascular/Factor placentario	106,22

Este resultado nos indicó que la gestante presentaba un riesgo intermedio de preeclampsia. Además la Unidad de Hematología solicitó un frotis de sangre periférica confirmando la presencia de hematíes en forma de esquistocitos característicos de un proceso hemolítico.

Tras estos hallazgos decidimos contactar con Ginecología, la cual programó el ingreso de la paciente y una cesárea con carácter urgente.

Discusión: Este síndrome se presenta en aproximadamente 4 de cada 1000 embarazos. En las mujeres con preeclampsia o eclampsia, la afección se desarrolla en 10% al 20% de los embarazos.

Casi siempre, el síndrome se presenta durante el tercer trimestre del embarazo (entre la semana 26 y 40 de gestación). También puede ocurrir dentro de 48 horas después del parto, aunque los síntomas pueden tardar hasta 7 días en ser evidentes.

Muchas mujeres presentan presión arterial alta y se les diagnostica preeclampsia antes de que presenten el síndrome HELLP. En algunos casos, los síntomas de HELLP son la primera advertencia de preeclampsia. La afección a veces se diagnostica erróneamente como: Hepatitis, gripe, púrpura trombocitopénica idiopática o reagudización de lupus.

Dado su infradiagnóstico y a pesar de no ser frecuente, presenta una tasa de mortalidad de 1,5%. Mientras que las complicaciones asociadas en un entorno de cuidados intensivos corresponden al 14%, dato no desdeñable. De ahí, la importancia desde el Laboratorio en un diagnóstico rápido y precoz.

Bibliografía:

- El Síndrome de HELLP [Internet]. American Pregnancy Association. 2012 [citado el 5 de mayo de 2022]. Disponible en: https://americanpregnancy.org/es/healthy-pregnancy/pregnancy-complications/hellp-syndrome/.
- García-Erce JA, María Grasa J, Torres M, Giralt M. Síndrome HELLP. Med Clin (Barc) [Internet]. 2002 [citado el 5 de mayo de 2022];118(5):197–8. Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000890.htm.

219
SÍNDROME DE HELLP: EL PAPEL DEL LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS

M. Guerrero Llobregat, E. Colastra Ugena, I. Pereira González, A. García Narbon, S. Serrano Martinez, E. Prada De Medio.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introducción: El Síndrome HELLP (SH) es una afectación poco frecuente del embarazo de causa multifactorial.

Es un síndrome grave de comienzo insidioso. Se caracteriza por hemólisis in vivo, hipertransaminasemia y trombocitopenia.

Lo más habitual es que aparezca en el tercer trimestre de gestación en contexto de una preeclampsia severa, aunque a veces puede desarrollarse sin ésta, y suele acompañarse de dolor en epigastrio y/o hipocondrio derecho y malestar general.

Presenta una incidencia global del 0,17-0,85%, y del 4-18,9% en gestantes con preeclampsia/eclampsia.

Recientemente se han desarrollado biomarcadores específicos de riesgo de preeclampsia.

Exposición del caso: Gestante de 34+1 semanas con gestación mediante fecundación in vitro (FIV) con ovocitos propios en fresco. Acude a su centro de salud para realizarse analítica de control del tercer trimestre de embarazo refiriendo tomas de tensión arterial altas en domicilio. Se objetiva hipertransaminasemia y aumento de LDH, con los siguientes valores:

GOT (AST)	588 U/L (VR: 2-35)
GPT (ALT)	595 U/L (VR: 2-31)
GAMMA GT	58 U/L (VR: 7-40)
LDH	1056 U/L (VR: 240-480)

El resto de parámetros hematológicos estaban dentro de la normalidad.

Con los datos clínicos aportados y las alteraciones analíticas encontradas, desde el laboratorio, ampliamos en dicha muestra la determinación del cociente proteína/creatina en orina, que resultó elevado, 0,2 (VR: 0,00-0,15). Ante dicho hallazgo, se decidió ampliar el cociente sFLT-1/PLGF, mostrándose un valor de 269,04 (VR: 0.00-38).

Ante la sospecha de un posible SH y riesgo de preeclampsia, se contacta al Servicio de Ginecología. La paciente ingresa para maduración pulmonar fetal con corticoides y tratamiento antihipertensivo ya que presenta controles tensionales elevados en planta de hospitalización. La paciente asocia clínica de sensación constante de sed, prurito y dolor en epigastrio. En analítica de control de embarazo se objetiva trombocitopenia con 92.300 plaquetas/µL (150.000-450.000/µL), recibiendo diagnóstico de SH. Dos días después ante la progresión de los síntomas y de los parámetros analíticos, se decide la inducción del parto, naciendo un hijo varón sin alteraciones de interés en el feto.

Discusión: Gracias a la reciente incorporación en nuestro Servicio de la determinación del cociente sFLT-1/PLGF, se pudo abordar el SH dada su asociación a preeclampsia de una gestante ambulatoria de forma precoz y satisfactoria.

La correcta interpretación de la historia clínica, junto con los datos del laboratorio, pueden, desde el Servicio de Análisis Clínicos, agilizar y facilitar el diagnóstico al clínico, en enfermedades que requieren un diagnóstico precoz.

Asimismo, es de vital importancia un adecuado cauce de comunicación con el resto de Servicios del hospital para la información de valores críticos, para que se pueda realizar de forma urgente una correcta actuación, intentando minimizar riesgos en la salud del paciente en caso de omitirse el diagnóstico precoz.

Bibliografía:

- Protocols Medicina Maternofetal Hospital Clínic-Hospital Sant Joan De Déu- Universitat De Barcelona
- Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. Clin Obstet Gynecol 2017; 60:190.
- Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol 2020; 135:e237.

220
UTILIDAD DE LOS FACTORES ANGIOGÉNICOS PARA PREDECIR DE MANERA PRECOZ LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA DISFUNCIÓN PLACENTARIA EN EL EMBARAZO

M.N. Nan, C. Trilla Solà, A. Antonijuan Pares, V. Orantes Gallego, R. Ferrer Pérez, E. Llurba Olivé, Á. García Osuna, J. Mora Brugués.

Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Introducción: Una placentación anómala en el primer trimestre puede ocasionar complicaciones asociadas a disfunción placentaria como preeclampsia (PE), feto pequeño para la edad gestacional (SGA), parto prematuro (PTB), muerte fetal, etc.

Objetivo: Estudiar la capacidad de los factores angiogénicos (PlGF y sFlt-1) para predecir el desarrollo de estas complicaciones en el primer trimestre del embarazo.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles formado por 210 mujeres embarazadas que han desarrollado PE, SGA o PTB en el embarazo como grupo casos y 208 mujeres embarazadas sin complicaciones durante el embarazo como grupo controles.

Los factores maternos recogidos de la historia clínica fueron: etnia, edad, índice de masa corporal (IMC), índice de pulsatilidad de las arterias uterinas medio (UAt-PI), presión arterial media (MAP), hábito tabáquico, enfermedades crónicas, sometidas a técnicas de reproducción asistida (ART) y embarazo previo con PE, SGA o PTB. Las concentraciones de PlGF y sFlt-1 fueron determinadas por inmunoensayo electroquimoluminiscente automatizado en la plataforma Cobas® e601 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). La concentración de PlGF fue expresada en multiples de la mediana (MoMs) obtenidas mediante el software de cribado prenatal SsdwLab.

Resultados: Los factores de riesgo maternos para desarrollar insuficiencia placentaria que mostraron diferencias significativas entre los dos grupos fueron: etnia caucásica y latino-americana (63.9% vs 72.4% y 26.4% vs 18.1%, respectivamente, p=0.024), hábito tabáquico (5.3% vs 12.9%, p=0.007), PE previa (1.4% vs 6.7%, p=0.007), SGA previo (1.9% vs 11%, p<0.001), ART (7.2% vs 12.9%, p=0.055) y MAP (81.7 mmHg vs 84.2 mmHg, p<0.001). No mostraron diferencias significativas, pero si una tendencia las UAt-PI (1.70 vs 1.77, p=0.075) y el PTB previo (1.4% vs 4.3%, p=0.082).

Las concentraciones de PlGF y sFlt-1 se encontraron disminuidas significativamente en el grupo casos en comparación con el grupo control (1.09 (IC95% 0.89-1.37) vs 0.879 (IC95% 0.638-1.189) MoMs, p<0.001 y 1363.5 (IC95% 1091.5-1795.5) vs 1212.0 (IC95% 937.0-1567.0) pg/mL, p=0.001).

En el análisis univariante, las AUCs de PlGF y sFlt-1 fueron de 0.641 (IC95% 0.558-0.666) y 0.598 (IC95% 0.544-0.652), respectivamente. Se realizaron 3 modelos multivariantes: un modelo sólo con parámetros clínicos y los otros combinando parámetros clínicos y PlGF o sFlt-1. Las odds ratios significativas y las AUC de los diferentes modelos se muestran en la tabla.

	Modelo clínico OR (IC95%)	Modelo clínico+PlGF OR (IC95%)	Modelo clínico+sFlt-1 OR (IC95%)
Hábito tabaquíco	3.039 (1.410-6.550)	3.183 (1.426-7.102)	2.720 (1.249-5.923)
Etnia	ns	ns	ns
PE_previa	ns	ns	ns
SGA_previo	5.875 (1.943-17.769)	6.128 (1.979-18.978)	6.181 (2.023-18.885)
PTB_previo	ns	ns	ns
ART	2.219 (1.093-4.505)	2.637 (1.264-5.503)	2.336 (1.141-4.784)
MAP(mmHg)	1.052 (1.024-1.081)	1.049 (1.020-1.079)	1.048 (1.020-1.078)
UAt-PI	1.775 (1.181-2.668)	ns	1.579 (1.040-2.398)
PlGF(MoMs)	-	3.836 (2.401-6.129)	-
sFlt-1(pg/mL)	-	-	1.784 (1.170-2.720)
AUC modelo	0.668 (0.616-0.719)	0.731 (0.683-0.780)	0.697 (0.647-0.748)

Conclusión: PlGF y sFlt-1 están disminuidos en el primer trimestre en gestantes que desarrollan complicaciones asociadas a la disfunción placentaria a lo largo del embarazo y discriminan de manera moderada estas gestantes de aquellas que no desarrollan ninguna complicación a lo largo del embarazo. La capacidad de detección de estas gestantes mejora al combinar parámetros clínicos y biomarcadores.

Bibliografía:

- Pihl K, Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women according to First Trimester Maternal Factors and Serum Markers. Fetal Diagn Ther. 2020;47(4):277-283.
- Roberts JM, Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. Hypertension. 2021 May 5;77(5):1430-1441.

221
UTILIDAD DEL COCIENTE SFLT-1/ PLGF: A PROPÓSITO DE UN CASO

T. Rodríguez Sánchez, C. Burruezo Rodríguez, R.M. Sosa García, E. Mateos Rodríguez, C. Martín Fernández De Basoa, M.T. Concepción Masip.

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

Introducción: La preeclampsia es una enfermedad multisistémica, incluida dentro de los trastornos hipertensivos del embarazo, caracterizada por la existencia de daño endotelial. Presenta una importante morbimortalidad materno-fetal, por lo que un diagnóstico precoz resulta fundamental. En embarazadas, el cociente entre el Receptor 1 del Factor de Crecimiento Vascular (sFLT-1) y el Factor de Crecimiento Placentario (PlGF) ha sido aprobado como un parámetro útil en el diagnóstico de esta enfermedad junto con otros hallazgos clínicos.[1]

Exposición del caso: Mujer de 23 años, gestante de 34+6 semanas, que acude a urgencias por dolor en

hipocondrio derecho y parrilla costal homolateral de unas 12 horas de evolución. Niega síntomas de preeclampsia.

Dentro de sus antecedentes personales, la paciente tiene un riesgo alto de desarrollar preeclampsia precoz (1/12) calculado durante la realización del cribado del primer trimestre. Por este motivo, recibió profilaxis con ácido acetilsalicílico 100mg/día, ya que presentó intolerancia a la dosis de 150mg/día.

En urgencias, la bioquímica sanguínea realizada muestra una alteración de las transaminasas (AST 411 U/L y ALT 463 U/L) y de la LDH, 593 U/L. En el hemograma destaca una trombopenia de 18.000 plaquetas/mcL.

Se realiza una ecografía transvaginal en donde se observa una biometría fetal en el percentil 9. Líquido amniótico y placenta normales.

Ante la sospecha de un síndrome de HELLP (considerado una variedad de preeclampsia) se solicita un cociente sFLT-1/PIGF. El valor de este resulta ser de 921,85, lo que implica un alto riesgo de enfermedad y la necesidad de tomar medidas urgentes.

La paciente es tratada con sulfato de magnesio, betametasona para maduración fetal y se le administra un concentrado de plaquetas a vistas de realizar una cesárea urgente. El resultado de la cesárea es un recién nacido varón de 1.890g, APGAR 4/8/8, que es trasladado a la UCIN por dificultad respiratoria que precisa ventilación mecánica no invasiva.

A los pocos días de la intervención, tanto la madre como el recién nacido progresan de forma adecuada y son dados de alta sin ningún tipo de tratamiento.

Discusión: Actualmente, existe evidencia sólida que demuestra que el cociente entre el sFLT-1 y el PIGF ayuda a excluir con un alto grado de seguridad la existencia de preeclampsia en las gestantes cuando su resultado es ≤ 38. Valores por encima de esta cifra alertan al clínico de la posible aparición de eventos relacionados con la disfunción placentaria, especialmente en etapas precoces del embarazo (24-34 semanas).Además, este parámetro resulta útil a la hora de realizar un diagnóstico diferencial con otros trastornos hipertensivos del embarazo, ayuda a evitar hospitalizaciones y pruebas innecesarias e, incluso, permite monitorizar la eficacia del tratamiento.[2]

Bibliografía:

1. (N.d). Retrieved from https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1414838.
2. Formacionymas - Formación y Más 2021 - ACTUALIZACIÓN EN CRIBADO Y DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA PREECLAMPSIA. (n.d.). Retrieved from https://formacionymas.es/main/lp/lp_controller.php?cidReq=PE001&id_session=0&gidReq=0&gradebook=0&origin=&action=view&lp_id=40.

222
VARIACIÓN DIARIA DE SFLT-1, PLGF Y SU RATIO DURANTE EL TERCER TRIMESTRE EN UNA COHORTE DE GESTANTES CON SOSPECHA DE PREECLAMPSIA

J. Montenegro Martínez, D. Fatela Cantillo, D. Nuñez Jurado, L.M. Beltrán Romero, J.M. Guerrero Montávez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: El descubrimiento de los factores angiogénicos circulantes sFlt-1 y PIGF y su rol en la patogénesis de la preeclampsia (PE) ha significado un gran avance en el diagnóstico y orientación pronóstica de esta compleja entidad. Aunque en la práctica clínica su utilidad está basada en la concentración sérica al momento de la medición, actualmente están siendo objeto de estudio los cambios dinámicos experimentados durante la gestación. En este trabajo analizamos si las variaciones de sFlt-1, PIGF y el ratio sFlt-1/PIGF durante el tercer trimestre están relacionadas con la aparición de PE y su severidad.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar los cambios longitudinales en la concentración sérica de los marcadores angiogénicos y su ratio sFlt-1/PIGF en una cohorte de gestantes con sospecha de PE.

Material y método: Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todas las gestantes con al menos dos determinaciones de factores angiogénicos durante el tercer trimestre de gestación, entre agosto de 2020 y abril de 2022. Se estimaron los cambios longitudinales de estas magnitudes, expresados como variación diaria, a partir del valor delta entre dos mediciones seriadas y el tiempo (en días) transcurrido entre ellas. Mediante pruebas no paramétricas se compararon en tres grupos de gestantes: sin PE y diagnosticadas de PE antes y después de la semana 34. La determinación fue realizada en Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Switzerland), mediante electroquimioluminiscencia. Para el análisis estadístico usamos el software IBM SPSS Statistics v 26.0.

RESULTADOS

Un total de 450 registros en 177 gestantes (86 con PE y 91 sin PE) fueron analizados. Se obtuvieron 250 estimaciones de variaciones diarias de los marcadores angiogénicos y su ratio. Se objetivó diferencias estadísticamente significativas para sFlt-1 y ratio sFlt-1/PIGF entre los grupos sin PE y los que desarrollaron esta entidad, antes o después de la semana 34.

Considerando la distribución temporal de las muestras, observamos diferencias en los cambios longitudinales de sFlt-1, PIGF y ratio producidos en las semanas 27-33 entre el grupo sin PE y el grupo con PE prematura. Avanzado el tercer trimestre, entre las semanas 34-40, únicamente encontramos diferencias en las variaciones del ratio sFlt-1/PIGF, entre el grupo sin PE y el grupo con PE>34 semanas (tabla 2).

	NO PE Mediana (IQR) (N=108)	PE<34 semanas Mediana (IQR) (N=72)	PE>34 semanas Mediana (IQR) (N=70)	Valor de p	
Variación diaria de sFlt1 (pg/mL*día)	35.5 (2.7-113.7)	154.3 (-67.2-520.3)	92 (4.5-244.1)	*0.01	*NO PE-PE>34:0.05 *NO PE-PE<34:0.00 PE>34-PE<34:0.35
Variación diaria de PIGF (pg/mL*día)	-1 (-10.4-4.2)	-0.51 (-2-0.9)	-1.5 (-5.2-0.9)	0.3	
Variación diaria de ratio sFlt1/PIGF	0.1 (-0.6-0.9)	2.8 (-2.5-17.1)	1.5 (0.1-3.5)	*0.00	*NO PE-PE>34:0.00 *NO PE-PE<34:0.00 PE>34-PE<34:0.74

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que el comportamiento dinámico de estos biomarcadores en el tercer trimestre está relacionado con la aparición de PE. No encontramos diferencias significativas entre los dos grupos con PE, pero los niveles de sFlt-1 interpretados aisladamente en tercer trimestre pueden aportar información valiosa para el manejo de gestantes con clínica sospechosa. En estudios posteriores profundizaremos en potenciales utilidades como herramienta predictora de resultados desfavorables o del tiempo hasta la finalización del embarazo.

Bibliografía:

- Verlohren S. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2022 Mar;27:42-50.
- Española De Ginecología Y Obstetricia S. Guía de Asistencia Práctica. Trastornos hipertensivos en la gestación. [Internet]. Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n4/GAP-Trastornos%20hipertensivos%20gestacion.pdf.

ENDOCRINOLOGÍA Y HORMONAS

223
¿SE ELEVA EL FIB-4 EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS?

S. Jiménez Sánchez, M. Menacho Román, S. Ouriach Makrini, L. Alcázar García, M. Linares Torres, L. Caja Guayerbas, P. Mediavilla Santillán, I. Arribas Gómez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: La diabetes mellitus y las enfermedades crónicas del hígado son patologías que frecuentemente se asocian, y su coexistencia se relaciona con peor pronóstico y mayores complicaciones de ambas entidades.

La diabetes mellitus tipo 2 puede producir una cirrosis. La esteatosis hepática, la obesidad y la resistencia a la insulina actúan como cofactores para provocar daño hepático. La inflamación crónica del hígado puede dar lugar a un proceso progresivo de fibrosis que eventualmente y al cabo del tiempo puede desembocar en cirrosis.

En la actualidad se dispone de índices séricos para la estratificación del riesgo de la presencia de fibrosis, como el FIB-4.

Objetivos: Evaluar la asociación de diabetes y el riesgo de desarrollar cirrosis mediante la medida de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el cálculo del score FIB-4.

Materiales y métodos: Se analizaron 453 muestras de atención primaria con resultados de AST, ALT, plaquetas y HbA1c durante el primer trimestre de 2022. Las medidas de AST, ALT y plaquetas se realizaron mediante Alinity c y Sapphire (Abbott), y la HbA1c por *[cromatografía de intercambio catiónico en fase reversa mediante]* ADAMS A1c HA-8180 (ARKRAY). El tratamiento estadístico se ha realizado mediante R.

Se clasificaron como diabéticos (con HbA1c ³ 6,5) y no diabéticos (HbA1c < 6,5) según los criterios del ADA (American Diabetes Association).

Resultados: De los 453 pacientes estudiados, 270 (59,6%) eran hombres. La muestra no sigue una distribución normal al analizar los niveles de hemoglobina glicosilada y FIB-4 (prueba de normalidad de Shapiro-Wilk p<0,0001). Los resultados se muestran en las siguientes tablas:

	Diabético	No diabético
N (%)	146 (32,3)	307 (67,7)
Sexo N (% total) **Hombre** **Mujer**	 91 (20,1) 55 (12,1)	 179 (39,5) 128 (28,3)
Edad (años) **Mediana (p25-p75)**	62,4 (53,7 – 72,7)	54,5 (44,2 – 65,5)

	Diabético	No diabético	p-valor (U de Mann-Whitney)
FIB-4 **Mediana** **(p25-p75)**	1,65 (1,11 – 2,31)	1,22 (0,78 – 1,90)	p<0,0001

Conclusión: Los pacientes diabéticos presentan un riesgo más elevado de desarrollar cirrosis que los pacientes no diabéticos. Según la bibliografía, los valores de FIB-4 < 1,30 permiten excluir la presencia de fibrosis avanzada con un valor predictivo negativo del 95%. En el caso de los pacientes no diabéticos presenta un valor mediana de FIB-4 inferior a 1,30. Pero para los pacientes diabéticos el valor del FIB-4 es mayor a 1,30 por lo presenta riesgo superior vs los no diabéticos.

Sería interesante ampliar las pruebas necesarias para el cálculo del FIB-4 en aquellos pacientes que tengan valores elevados de hemoglobina glicosilada con el fin de poder evitar, o, en su caso, detectar de forma temprana esta enfermedad.

Bibliografía:

- Guerra-Ruiz, Armando R. "Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica" *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio* 2, no. 2 (2021): 209-219.

224
A PROPÓSITO DE UN CASO: ESTUDIO EN LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 2

B. Nafría Jiménez, A. Garrido Chércoles, M.J. Izquierdo Vicente, R. Cabezón Vicente, B. Álvarez Iturregui, P. Pascual Usandizaga, R. Oliveros Conejero.

Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.

Introducción: La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN2) es un síndrome hereditario autosómico dominante resultado, en el 98% de casos, de mutaciones germinales en el protooncogén RET (10q11.2). Su activación predispone al desarrollo de neoplasias en glándulas endocrinas distinguiéndose 3 tipos: MEN2A (presencia de carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario); MEN2B (presencia de CMT y feocromocitoma); y CMT familiar. Asimismo, existe una correlación genotipo-fenotipo y la agresividad del CMT está fuertemente influenciada por la mutación específica de RET, habiéndose elaborado grupos de riesgo y recomendaciones específicas para optimizar el manejo clínico.

A continuación, se describe el diagnóstico de un caso de MEN2A.

Exposición del caso: Varón de 41 años derivado a Endocrinología tras detección del aumento de tamaño de tiroides en un análisis de empresa. Antecedentes familiares: padre neoplasia tiroidea.

- Ecografía cervical: aumento del tamaño de glándula tiroidea apreciándose varios nódulos calcificados (bocio nodular, predominio izquierdo). Marcadores tumorales: elevación de calcitonina hasta 5.836 pg/mL [VR 0-14]. Se realizó una tiroidectomía total con histoquímica compatible con la sospecha de CMT bilateral multicéntrico.
- Se cuantifica un antígeno carcinoembrionario (CEA) de 243,4 [0-5]; calcitonina de 3.370 [0-14] y elevación de metanefrinas en orina de 24horas (normetanefrina 1.202 µg/24h [0-779], metanefrina 1.157 µg/24h [0-375], 3-metoxitiramina 512 µg/24h [0-426]). Se completa con TAC cérvico-toraco-abdomino-pélvico objetivándose una masa en glándula suprarrenal izquierda compatible con información bioquímica

de feocromocitoma. Resonancia abdominal: confirma masa suprarrenal izquierda. Se realizó una adrenalectomía izquierda.
- Se cuantifica PTH, en busca de hiperparatiroidismo, encontrándose dentro del rango de referencia (53 pg/mL, [10-65]) y sin hipercalcemia.
- Estudio genético: mutación c.1853G>A (p.Cys634Arg) en el protooncogén RET. Dicha variante está descrita como patogénica asociada a MEN2A (80%) y CMT familiar, con un alto índice de metástasis y considerada de alto riesgo.

Evolución: metástasis hepática de CMT, confirmada por resonancia y biopsia y con recidiva de elevación de calcitonina (11.784 pg/mL), tratamiento con Vandetanib. Seguimiento en Endocrinología con controles semestrales (analítica, ecografía, TAC y resonancia hepática). En proceso de estudio genético en su hija de 5 años.

Discusión: A pesar de la baja prevalencia de MEN2 (1:30.000), su identificación es crucial por su elevada incidencia de tumores endocrinos con importante morbimortalidad. El trabajo multidisciplinar (clínica, pruebas de imagen, biomarcadores y genética) permite su diagnóstico.

La importancia de este caso radica en que, además de las evidencias clínicas y bioquímicas que clasificaron al paciente con MEN2A, ante la presencia de un caso índice de CMT, es imprescindible el estudio genético familiar. De esta manera, se recomienda realizar una tiroidectomía total profiláctica tan pronto como se detecte una mutación en el protooncogén RET para prevenir una evolución a etapa neoplásica. En nuestro paciente, la cirugía se ha realizado en edad adulta dado que en su padre no se realizaron las pruebas para identificar la posible alteración genética, pero en su descendencia sí se realiza dicho estudio. Además, si se encuentra la mutación RET, los pacientes se benefician de un seguimiento guiado a la detección temprana de otros tumores como feocromocitoma o paratiroideo.

Bibliografía:

- Yasir M. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2. 2022 Jan.
- Nelson Wohllk G. Neoplasias endocrinas múltiples. desde el laboratorio al paciente. Rev médica Clín Las Condes. 2013;24(5):778–83.
- Schirwani S. Homozygosity for the pathogenic RET hotspot variant p.Cys634Trp: A consanguineous family with MEN2A. Eur J Med Genet. 2021 Feb;64(2):104141.

225
A PROPÓSITO DE UN CASO: HOMOCISTINURIA DE ORIGEN INFRECUENTE

S. Ruiz Rodríguez, A. Ulici, C. Martínez Martínez, M.E. Gómez Martínez, A. López Ramal, A. Olivencia Ibáñez, C. Cabaleiro Otero, M.T. Fajardo Giménez.

Hospital General Universitario, Elche.

Introducción: La homocisteína es un aminoácido no esencial ya que se sintetiza en el organismo a partir de un aminoácido esencial, como es metionina. Entre las causas de la elevación de la homocisteína en el organismo, la deficiencia de folato y vitaminas B6 Y B12 es la más frecuente. Otra situación donde se eleva la HCY son en los pacientes con insuficiencia renal crónica, y la menos frecuente son los en un déficit enzimático, entre ellas están el déficit de CBS, de MS y de MTHFR.

Caso clínico: Exponiendo el caso, se trata de una mujer de 50 años. Como antecedentes médicos, presentó un pólipo uterino benigno y metrorragias posteriores abundantes. Al ingreso, presentaba una crisis generalizada, con mareos y posterior síncope.

En las pruebas de laboratorio destacó niveles de hemoglobina bajos (9,8g/dL), de folato (2ng/mL). Se decidió ampliar el estudio con pruebas trombofílicas, siendo todas negativas a excepción de un valor aberrante de homocisteína. El paciente presentaba un valor de homocisteína de 246 µmol/L (VN: 2-50 µmol/L).

Desde el laboratorio de análisis clínicos ante este valor aberrante nos planteamos una serie de pasos a seguir:
- Correcta preanalítica (refrigeración de la muestra, hemólisis, etc).
- Excluir posibles interferencias del ensayo inmunométrico (diluciones seriadas, bloqueo de macromoléculas, determinación mediante otro método analítico).

Una vez asegurado lo anterior, ampliar las pruebas de laboratorio para un correcto diagnostico que justificase este valor aberrante de homocisteína.

Se procedió a solicitar la prueba de aminoácidos. De los resultados obtenidos, destacó el valor elevado de metionina, de 89 µmol/L (VN: 11-43 µmol/L).

Por último, se solicitó estudio genético de las enzimas que actúan en el ciclo de metabolismo de la homocisteína: cistationina betasintasa (CBS), de metionina sintasa (MS) y de metilen-tetra-hidrofolato reductasa (MTHFR) En este estudio se observó la presencia de una mutación tipo Missense en homocigosis en el gen CBS, es decir, un cambio de aminoácido, en concreto aspartato por asparagina, concretamente en la posición 1330 de la región codificante, considerándose como una mutación patogénica. Con esto llegamos al diagnóstico definitivo, que explicara la elevación de homocisteína.

Disusión: La homocistinuria se trata de una entidad rara poco prevalente, pero con gran morbilidad asociada. Presenta una clínica multisistémica que puede no debutar hasta la edad adulta, asociándose con ateromatosis precoz y fenómenos trombóticos. El objetivo terapéutico es normalización de niveles de homocisteína mediante dieta y suplementación vitamínica.

La colaboración entre especialidades y el manejo multidisciplinar es esencial para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades raras, como la presentada. Es importante conocer las limitaciones preanalíticas de test empleados habitualmente para correcta interpretación de resultados.

Bibliografía:

- El laboratorio clínico y la función hormonal. ISBN: 978-84-615-0330-8. Editor: LABCAM.
- Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. Andrew A. M. Morris; Viktor Kožich; Saikat Santra; et all. J Inherit Metab Dis (2017) 40:49–74.

226
A PROPÓSITO DE UN CASO: SINDROME DE CUSHING DE ETIOLOGÍA INFRECUENTE

S. Ruiz Rodríguez, A. Ulici, E. Martínez Soriano, C. Martínez Martínez, A. Septién Martín, C. Cabaleiro Otero, A. Olivencia Ibáñez, M.T. Fajardo Giménez.

Hospital General Universitario, Elche.

Introducción: El síndrome de Cushing resulta de la exposición prolongada, excesiva e inapropiada de glucocorticoides plasmáticos. Es una patología rara, con graves complicaciones multisistémicas, en el que los síntomas y signos aparecen de forma progresiva.

La liberación de cortisol presenta variaciones circadianas, con una concentración máxima a primera hora de la mañana, y menor durante la noche. Dicha hormona se encuentra regulada por un sistema de retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, donde intervienen la corticoliberina sintetizada en el hipotálamo que induce un aumento de la secreción de corticotropina, y esta a su vez estimula en la corteza suprarrenal la liberación de cortisol. A su vez el cortisol actúa por un mecanismo de retroalimentación negativa sobre las hormonas hipotalámicas e hipofisarias.

Exposición del caso: Exponiendo el caso, se trata de un paciente varón de 65 años Como antecedentes médicos, el paciente presenta de base Dm tipo dos, hepatopatía alcohólica, goya, hipertrofia prostática y poliartralgia.

Como se observa en la Tabla 1, el paciente presentaba tres pruebas de cribado positivas, confirmando un verdadero hipercortisolismo, siendo necesario averiguar el origen de este, es decir ATCH dependiente o ATCH independiente. En el diagnostico diferencial, se confirmó un hipercortisolismo dependiente de ATCH, con un valor aberrante de la misma, siendo necesario averiguar si es de origen ectópico o hipofisario, procediendo a realizar la prueba de dexametasona (DXM) a dosis altas, dando al paciente 8mg de DXM, confirmando un origen ectópico, al no existir supresión del eje hipotálamo-hipofisario.

Por último, se le realizaron el estudio de imagen, destacando múltiples adenopatías en hilo pulmonar, y el estudio de anatomía patológica, confirmando un cáncer de pulmón microcítico de estadio 4. Con estos datos se diagnosticó al paciente un síndrome de Cushing paraneoplásico, de origen pulmonar.

Pruebas bioquímicas/ funcionales	Resultado	Valores normales
Cribado: Cortisol sanguíneo	260 µg/dL	4.5-22,70 µg/dL
Cribado: Cortisol orina 24h	31.185 µg/24h	10 - 120 µg/24h
Cribado: Supresión tras administración de 1 mg DXM	Sin supresión	Supresión eje hipotálamo-hipofisario
ACTH sanguíneo	643,2 pg/dL	4,5 y 22,7 pg/dL
Supresión tras administración de 8 mg DXM	Sin supresión	Supresión eje hipotálamo-hipofisario

Tabla 1. Pruebas de laboratorio.

Discusión: El síndrome de Cushing es una enfermedad endocrinológica cuyo diagnóstico es complejo, debido a la naturaleza dinámica del eje corticotropo y al ser una patología cuyos signos clínicos se superponen a otras enfermedades frecuentes en la población general (obesidad, diabetes, hipertensión, etc.) Es por ello la importancia de la presencia de un trabajo multidisciplinar para un rápido y correcto diagnóstico, ya que un rápido inicio del tratamiento puede ser clave.

Es necesario diferenciar el hipercortisolismo debido a un síndrome de Cushing de otros trastornos, denominados pseudo-Cushing, que cursan con alteraciones bioquímicas y clínicas similares, como en casos de alcoholismo crónico. Es por ello la importancia del laboratorio, donde se llevan a cabo diferentes determinaciones bioquímicas y pruebas funcionales para guiar de forma adecuada al clínico en el diagnostico de esta entidad.

Bibliografía:

- SÍNDROME DE CUSHING: DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO. Nieves López Lazareno. Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Ed Cont Lab Clín 2009; 12: 51-60
- El laboratorio clínico y la función hormonal. ISBN: 978-84-615-0330-8. Editor: LABCAM

227
ACROMEGALIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Ramírez De Cartagena Alonso, P. Sanz Martín, E. Gómez Palacios, I. Bascones García, L. Ruíz Sanjuan, D. Nava Cedeño.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La acromegalia es una enfermedad rara producida por la hipersecreción de hormona de crecimiento (GH) en el adulto. Es de curso insidioso, afectando a diversos órganos y sistemas, y produciéndose un retraso en el diagnóstico de hasta una década desde el inicio de la clínica. Entre sus comorbilidades se hallan la enfermedad metabólica, respiratoria, cardiovascular, así como un aumento de la incidencia de pólipos de colon y cáncer colorrectal, siendo estas últimas patologías las principales causas de mortalidad. Identificarla precozmente ayudaría a una optimización del manejo terapéutico y una mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

Exposición del caso: Se presenta el caso de un varón de 54 años con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2. Además, presenta hipertensión arterial, dislipemia, hiperhomocisteinemia, hiperuricemia con episodios de gota, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, dos episodios de ictus hemorrágico de etiología hipertensiva y úlcera gástrica. A la exploración llama la atención prognatismo, macroglosia y pliegues frontales marcados, que el paciente refiere tener desde hace tiempo. Niega cambio en talla de anillos, zapatos o aspecto facial. De la anamnesis se infiere que la clínica comenzó 15 años atrás.

Ante la sospecha diagnóstica se solicita determinación de GH basal, IGF-1, TSH, PRL, PTH, testosterona y cortisol. Todas las determinaciones presentaron valores normales a excepcion de la GH basal (8.2 ng/mL) e IGF-1 (773.4 ng/mL, SDS = 9.24), que estaban aumentadas.

Se realiza prueba de supresión de GH con sobrecarga oral de glucosa (no suprime, valor mínimo de 4,4 ng/mL) y resonancia magnática (RM) hipofisaria, con los que se confirma el diagnóstico de acromegalia por microadenoma hipofisario secretor de GH. Además, se halló hipertrofia del

ventrículo izquierdo y pólipos en el colon ascendente.

Ante el gran riesgo anestésico del paciente (ASA IV) se decide tratar con análogos de somatostatina previo a la cirugía. Se realiza intervención mediante abordaje transesfenoidal 6 meses después. En la RM de control, a los 8 meses, no se observaron signos de recidiva ni restos tumorales. Los valores de GH basal e IGF-1 se han mantenido dentro de la normalidad desde entonces.

Discusión: El diagnóstico bioquímico de acromegalia requiere demostrar la hipersecreción de IGF-1 y la posterior confirmación de alteración dinámica de la secreción de GH, normalmente mediante la prueba de supresión con sobrecarga oral de glucosa (confirmación si GH>0,4 ng/mL a las 2h). La IGF-1 es la proteína responsable de los efectos de la GH y, a diferencia de esta, sus niveles plasmáticos son estables. Sus valores varían con la edad, sexo y técnica analítica. El *standard deviation score* (SDS) es independiente de la edad y sexo, permitiendo comparar los resultados obtenidos de distintos laboratorios y ensayos al expresar los resultados normalizados en forma de posición relativa del valor de IGF-1 en la población de referencia (acromegalia si IGF-1 elevada >2SD). Dada la variabilidad de técnicas disponibles y la ausencia de valores de referencia estandarizados, expresar los resultados de IGF-1 como SDS ayudaría al manejo de esta infradiagnosticada enfermedad.

Bibliografía:

- SEEN. Acroguía. Guía práctica en acromegalia 2020 [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/2707/270821_105447_9241186157.pdf
- Sabbah N, Wolf P, Piedvache C, Trabado S, Verdelet T, Cornu C, et al. Reference values for IGF-I serum concentration in an adult population: Use of the VARIETE cohort for two new immunoassays. Endocr Connect. 2021;10(9):1027-34.

228
ACTUALIZACIÓN DE LOS VALORES DE REFERENCIA PARA LA MEDIDA DE LA EXCRECCIÓN DE METANEFRINA Y NORMETANEFRINA FRACCIONADAS EN ORINA POR LC-MS/MS

N. Díaz Troyano, Y. Villena Ortiz, M. Giralt Arnaiz, D. Bravo Nieto, R. Ferrer Costa.

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Introducción: Las metanefrinas son los metabolitos principales de las catecolaminas producidas por las células cromafines y las fibras postganglionares del sistema nervioso simpático. Se utilizan para el diagnóstico y seguimiento bioquímico de los tumores de células cromafines, feocromocitomas y paragangliomas. En nuestro laboratorio, el cribado se realiza con la medida de metanefrinas fraccionadas en orina ácida recogida durante 24h mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).

Los valores de referencia (VR) ofrecidos por los fabricantes no suelen ajustarse dado que varían dependiendo del tipo de población y del método de análisis. Además, suelen estar sobrevalorados. Por ello, cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia.

Objetivos: Cálculo de los VR en nuestra población para la excreción de metanefrina y normetanefrina fraccionada en orina ácida recogida durante 24h (MN y NMN) medidas por LC-MS/MS en población adulta.

Material y método: Se realiza un estudio descriptivo a partir de la extracción de datos del sistema informático del laboratorio de la MN y NMN en pacientes adultos (18–89 años). Se revisan las historias clínicas de los pacientes y se descartan aquellos que tenían historia oncológica relacionada o que no habían seguido de forma adecuada las pautas para la recogida de la muestra de orina ácida de 24h.

Los VR del fabricante (*Chromsystems®*) del kit comercial utilizado para la medida de MN y NMN son de 74-297 µg/24h y de 73-808 µg/24h, respectivamente[1]. Para el análisis estadístico se utiliza el programa *STATA®*.

Resultados: Se realiza un estudio de valores aberrantes mediante el test de *Grubbs*, quedando 499 valores de MN y 500 de NMN. Por otro lado, se realiza el test de *Kolmogorov-Smirnov* y ninguna de las dos variables sigue una distribución normal (p<0,05) por ello, se realiza transformación logarítmica de las variables. Para evaluar si existen diferencias en función del sexo se realiza la *W de Wilcoxon* y se obtienen diferencias significativas (p<0,05). Por último, se realiza el cálculo de los percentiles 2,5 y 97,5. En la tabla 1 se muestran los datos descriptivos.

Conclusión: Este estudio nos ha permitido comprobar que los intervalos de referencia proporcionados por el fabricante no se ajustan a nuestra población. En nuestros datos sí se observan diferencias entre sexo y ambos límites de referencia son inferiores a los aportados por el fabricante.

Aunque la distribución de ambas variables es no paramétrica, se escogieron los percentiles 2,5 y 97,5 como límite inferior y superior de normalidad debido al tamaño muestral y a la elevada apariencia de normalidad de los histogramas.

Bibliografía:

- Gressner AM, Arndt T (Hrsg). Lexikon der Medixinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2. Aufl, Band 1, Springer Medizin Verlag Heidelberg (2013).

	Magnitud (µg/24h)	*n*	*Mediana*	*IQR*	*p2,5*	*IC 95%*	*p97,5*	*IC 95%*
Hombres	***MN***	*169*	*106,8*	*67,5*	*18,4*	*[7,2–40,9]*	*249,2*	*[221,5–275,9]*
	NMN	*169*	*279,0*	*164,0*	*78,0*	*[19,2–115,4]*	*674,2*	*[577,2–740,1]*
Mujeres	***MN***	*330*	*77,1*	*56,6*	*15,1*	*[8,4–21,2]*	*209,4*	*[175,6–227,4]*
	NMN	*331*	*235,0*	*140,0*	*74,9*	*[56,0–92,0]*	*568,7*	*[500,0–706,6]*

Tabla 1. Datos descriptivos. n (tamaño muestral); Mediana; IQR (Rango Intercuartílico), percentil 2,5 (p2,5) y 97,5 (p97,5), IC 95% (Intervalo de Confianza 95% del percentil). *(Comunicación 228)*

229
ADECUACIÓN DE LA FECHA DE REALIZACIÓN DEL TEST DE O´SULLIVAN A LA EDAD GESTACIONAL DE LA PACIENTE

M. Baladrón[1], M. Capilla Díez[1], R. Losa Rodríguez[2], B. Calvo Antón[1], N. Fernández García[1], M. Fernández García[1], N. Alonso Castillejos[1], R.M. Lobo Valentín[1].

[1]Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid; [2]Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.

Introducción: La diabetes gestacional (DG) es aquella que se presenta en mujeres sin diabetes previa y que se diagnostica por primera vez en el curso del embarazo. Es la complicación metabólica más frecuente en la gestación y se asocia a un incremento del riesgo de morbimortalidad maternal y fetal, que pueden evitarse y/o reducirse con un adecuado control.

Aunque la estrategia óptima para el diagnóstico de la DG no está clara, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomienda cribado universal a todas las mujeres de riesgo bajo o moderado entre las 24-28 semanas de gestación. También recomienda descartar la diabetes preexistente en el primer trimestre de embarazo si se dan factores de riesgo como:

- Edad ≥ 35 años.
- Obesidad (IMC ≥ 30).
- Intolerancia glucídica o diabetes gestacional previa.
- Antecedentes de diabetes en familiares de primer grado.
- Antecedente de hijo nacido con macrosomía.

En tercer trimestre el despistaje se realiza en los casos en los que no se realizó el test anteriormente y si se evidencia macrosomía fetal o polihidramnios.

El cribado de DG en nuestro área sanitaria se realiza con un test de O ‘Sullivan. El diagnóstico se completa con un Sobrecarga oral de glucosa de 100g.

Objetivo: Evaluar si en nuestra área se está realizando el cribado de DG de forma oportuna y según las recomendaciones.

Material y métodos: Durante el período de febrero y marzo de 2022, se llevó a cabo una revisión de 402 solicitudes analíticas y la historia clínica de las gestantes a las que se solicitó el test de O´Sullivan para obtener la edad gestacional en el momento de la realización de la prueba.

Resultados: Los resultados aparecen resumidos en la siguiente tabla:

Fecha realización del test		Número de pruebas	Justificadas	No justificadas
Primer trimestre		149	139	10
Segundo trimestre	Semana 24-28	208	208	0
	Otra semana	42	0	42
Tercer trimestre		3	3	0
Total		402	350	52

Tabla 1 Test O´Sullivan en Febrero y Marzo 2022.

Fecha de realización del test	Número de pruebas no justificadas	Nuevo test O´Sullivan	TTOG
Primer trimestre	10	0	4
Segundo trimestre	42	14	7

Tabla 2 Test O´Sullivan realizados de manera no justificada.

Conclusión: De los test de O´Sullivan realizados en el primer trimestre, el 6,72% no están justificados. A estas pacientes se les volvió a realiza cribado de DG en segundo trimestre.

De los cribados realizados en el segundo trimestre, el 16,8% se realizaron fuera de las fechas recomendadas. Al 33,33% de estas pacientes se realizó nuevo test de O´Sullivan en fecha correcta.

De los test realizados en el tercer trimestre, el 100% se realizaron de manera justificada.

Consideramos que es importante incidir en la necesidad de realizar el test de O´Sullivan en el momento adecuado para poder diagnosticar la diabetes gestacional de forma oportuna. Esto nos permitirá tratar y seguir a las gestantes adecuadamente.

Bibliografía:

- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2018;61(5):510-527.
- Proceso de embarazo normal. Sistema Global de Gestión de Procesos del Área Valladolid Oeste. 2016.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020.* Diabetes Care. 2020;43Suppl 1:S14-31

230
ADENOMA FOLICULAR GIGANTE LIBERADOR DE TIROGLOBULINA EN SEXO MASCULINO

C. Macías Blanco, S. Castañeda Nieto, M. Muñoz Calero, F. Rodríguez Cantalejo, F. Prada Blanco.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción: Los nódulos tiroideos son un problema clínico común y constituyen la alteración tiroidea más frecuente, con una incidencia que aumenta con la edad. La distribución por sexos es de 5-6:1, con predominio en el sexo femenino.

El descubrimiento de un nódulo tiroideo palpable en un paciente, especialmente cuando se trata de un nódulo solitario o de un nódulo dominante en un tiroides multinodular, no sólo inquieta al paciente, sino que obliga al cirujano a descartar la presencia de un carcinoma.

Un estudio prospectivo reciente que evaluó el papel de la Tg en los nódulos tiroideos demostró que el nivel de Tiroglobulina (Tg) estaba significativamente aumentado en pacientes con cáncer de tiroides frente a los pacientes con trastornos benignos. En nuestro caso, partimos de la hipótesis de que la Tg está significativamente aumentada en pacientes con trastornos benignos, susceptibles de tratamiento quirúrgico, y esto puede desencadenar consecuencias fisiopatológicas negativas para el paciente si no se opera.

Exposición del caso: Paciente de 44 años, que acude

a urgencias por masa cervical indolora palpable izquierda de días de evolución. No antecedentes familiares de patología tiroidea. Sin antecedentes de irradiación en la infancia. No fiebre ni pérdida de peso. No consta déficit de yodo en la dieta.

Se realiza una primera ecografía de cuello en urgencias con estos hallazgos: tiroides aumentada de tamaño a expensas del lóbulo izquierdo y algo hipoecogénica. El lóbulo derecho mide 11.5x19x43 mm, visualizándose pequeño nódulo espongiforme (5x3 mm) de bordes netos en su sector medial con ligera vascularización Doppler periférica. Lóbulo izquierdo aumentado de tamaño a expensas de voluminoso nódulo, sólido, algo heterogéneo y predominantemente isoecogénico, de bordes netos, con halo hipoecogénico, que mide 44x31x57 mm con vascularización Doppler predominantemente periférica, sugiriéndose PAAF. Glándulas submaxilares de aspecto conservado.

Se realiza una analítica con TSH, T3 y T4 dentro de los rangos de normalidad, lo que sugiere la presencia de un nódulo sólido frío. Anticuerpos (AC) antitiroideos negativos y niveles de Tg>500 ng/ml (VR: 0,2-70).

Diagnóstico citológico tras analizar PAAF en Anatomia Patológica: sospechoso de neoplasia folicular (Bethesda IV).

Se recomienda resección quirúrgica. El paciente es operado mediante hemitiroidectomía izquierda y se diagnostica citologicamente de Adenoma folicular benigno.

Discusión: La importancia de una cirugía rápida en estos casos evita la compresión de estructuras vecinas en el cuello y la posibilidad de que los niveles elevadísimos de Tg puedan desencadenar una patología tiroidea de tipo autoinmune, como es la generación de autoanticuerpos autoinmunes anti-Tg o anti-TSH, debido a la circulación sanguínea mantenida de Tg. En el caso que se describe, la resección del tumor se llevó a cabo aproximadamente al mes de su detección, lo cual facilitó una disminución de los niveles séricos de Tg (inicialmente >500 ng/ml, el limite superior de medición) hasta niveles de 24,03 ng/ml (dentro de rango). Concluímos por tanto, que la determinación de los niveles séricos de Tg ante la presencia de un nodulo tiroideo, en contra de lo que sugieren numerosas publicaciones, no deben desestimarse.

Bibliografía:

- Chen, Z. The utility of serum anti-thyroglobulin antibody and thyroglobulin in the preoperative differential diagnosis of thyroid follicular neoplasms. Endocrine, 2022;76(2):369-376.

231
ALTERACIÓN DE NIVELES DE CALCIO: A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Armendáriz Brugos, M. Irañeta Poyo, M. Ordoñez Marina.

Hospital universitario de Navarra, Pamplona.

Introducción: El pseudohipoparatiroidismo (PHP) es un trastorno endocrino de componente genético que causa falta de respuesta de la hormona paratiroidea (PTH) con función renal normal, de manera que se observa hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles elevados de PTH. Existen varios subtipos dependiendo del tipo de defecto molecular (PHP 1a, 1b, 1c, 2 y PPHP).

Exposición del caso: Joven de 17 años, remitido a consulta de endocrino desde neuropediatría para estudio de hipocalcemia. A los 11 años comenzó con episodios de desconexión, asociando en ocasiones hipertonía de EESS o caídas al suelo, del que se recuperaba de forma rápida y espontánea. Por este motivo se indicó inicialmente tratamiento con keppra, sin respuesta, y en la actualidad Lamictal.

Se realizó un control de RM cerebral, que mostraba una señal anormal hiperintensa en T1 en ganglios basales y núcleos dentados, compatible con depósitos de calcio.

La analítica evidenció hipocalcemia, hiperfosfatemia, vitamina D baja y PTH muy elevada (>650 pg/mL).

	VR	Resultados
Calcio	8.4-10.2 mg/dL	6.1
Fosfato	2.7-4.9 mg/dL	7
PTH	14-80 pg/mL	723
TSH	0.55-3.55 mU/L	4.24
Calcio orina	0-20 mg/dL	<2
Fosfato en orina	21-70 mg/dL	138

Se orienta el diagnóstico hacia un pseudohipoparatiroidismo tipo 1b (en ausencia de fenotipo Albright).

Se inicia tratamiento con Mastical D (calcio 500/vitamina D 800) en desayuno y cena.

Discusión: El PHP es una enfermedad rara y deriva de alteraciones de la transducción de la señal tras la conexión de la PTH a sus receptores. Dependiendo de las mutaciones o las modificaciones del imprinting que afectan a las vías de transducción de señal, pueden surgir diferentes subtipos de PHP: 1a, 1b, 1c y 2.

El PHP-1a, PPHP y PHP-1b son debidos a defectos moleculares en el mismo locus del gen *GNAS* (20q13.2-q13.3) que codifica la subunidad alfa de la proteína G estimuladora. Aquellos con la forma autosómica dominante de PHP-1b muestran una pérdida aislada de metilación en el exón A/B asociada con una deleción recurrente de 3 kb en el gen *STX16* (20q13.32).

Los síntomas relacionados con bajos niveles de calcio pueden incluir: parestesias, entumecimiento, convulsiones y tetania. Las cataratas, los problemas dentales y las calcificaciones intracraneales representan las complicaciones a largo plazo.

El pseudohipoparatiroidismo es una patología que en algunos casos puede pasar desapercibida si a los afectados se les diagnostica la hipocalcemia erróneamente y se les trata como “convulsiones”. Sobre todo, ocurre en los casos en los que no se manifiesta el fenotipo de la osteodistrofia de Albright OHA (baja estatura, cara redondeada, cuello corto, obesidad centrípeta, braquidactilia y calcificaciones/osificaciones en tejidos blandos), que se da en pacientes con PHP-1a, PHP-1C y PPHP, pero ausente en PHP-1b y PHP-2.

El diagnóstico del PHP tipo 1b suele ser tardío, ya que a menudo las manifestaciones surgen durante la pubertad cuando aumentan las necesidades de calcio.

El tratamiento de la hipocalcemia debe efectuarse a largo plazo con la administración de calcio y vitamina D, y debe realizarse estudio bioquímico trimestral de los niveles de calcio, fósforo, PTH y creatinina en suero, y calcio y creatinina en orina.

Bibliografía:
- Castaño L. Diagnóstico molecular del pseudohipoparatiroidismo. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2016;7.
- Donghi V. Pseudohypoparathyroidism, an often delayed diagnosis: a case series. Cases journal 2009; 2:6734.
- Weinhaeusel A. PCR-based analysis of differentially methylated regions of GNAS enables convenient diagnostic testing of pseudohypoparathyroidism tie 1b. Clin Chem 2008;54:1537-45.

232
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIRRECEPTOR DE TSH (TRAB)

N. Mamani Benítez, J. Costas Eimil, M.D. Fernández De Córdoba Castosa, M.P. Rodríguez Díaz, A.Á. Piñeiro Caamaño, R. Sertal Parcero.

Hospital de Pontevedra, Pontevedra.

Introducción: La enfermedad de Graves es un trastorno del sistema inmunitario, asociado a la presencia de anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb). Tiene una prevalencia elevada, afectando a un 2 % de las mujeres y un 0.2 % de los varones. Es la causa más frecuente de hipertiroidismo (60-70 % de los casos).

Los anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb), se unen a la glándula tiroides, pudiendo ser activadores, inhibidores o neutros. La utilidad clínica más importante es distinguir entre enfermedad de Graves y otras causas de hipertiroidismo y predecir la evolución de la enfermedad de Graves. También son útiles en pacientes con sospecha de oftalmopatía tiroidea de Graves y en la disfunción tiroidea fetal o neonatal en mujeres embarazadas con historia previa de enfermedad tiroidea autoinmune, debido al paso transplacentario de TRAb.

La determinación de TRAb en el laboratorio clínico, se lleva a cabo mediante inmunoanálisis competitivos de tercera generación.

Objetivos: Realizar un estudio comparativo entre dos métodos de 3ª generación para cuantificación de TRAb, el inmunoanálisis por electroquimioluminiscencia ECLIA en el analizador COBAS e411(Roche) y el inmunoanálisis por inmunofluorescencia basado en la tecnología TRACE(Time Resolved Amplified Cryptate Emission) en el analizador BRAHMS KRYPTOR(Thermo Fisher).

Materiales y métodos: Se seleccionaron 76 muestras de suero de pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo, a las cuales se realizó la determinación de TRAb por los dos métodos, encontrándose el intervalo de valores entre <0.80 mU/mL y >40 mU/mL y considerando valores de normalidad < 1,75 mU/mL(ECLIA) y < 1,8 mU/mL (TRACE).

Se ha utilizado como documento de referencia las "Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida"(SEQC).

La comparación de métodos se realizó mediante regresión lineal simple, análisis de diferencias por Bland-Altman y análisis de concordancia mediante índice Kappa de Cohen. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Meth-Val.

Resultados: Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

Regresión Lineal	**Valor**	**SD**	**IC 95%**
Ordenada en origen	- 0,599	0,30	-1,206 - 0,008
Pendiente	1,047	0,027	0,992 - 1,101
Coeficiente de correlación	0,976		
Análisis de diferencias	**Diferencia media**	**SD**	**IC 95%**
Bland-Altman	0.394	0,246	-0,096 – 0,884
Análisis de concordancia	**Valor**	**SD**	**IC 95%**
Índice Kappa	0,63	0,110	0,405-0,839

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, de manera que se puede concluir que el procedimiento evaluado proporciona valores que no son significativamente diferentes a los obtenidos con el de comparación.

En el análisis de diferencias según el gráfico de Bland-Altman, se concluye que existe ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos métodos, con inclusión del valor cero en el intervalo de confianza del 95%.

En el análisis de concordancia el índice Kappa concluye que el grado de acuerdo es bueno(0,6-0,8), encontrándose 13 muestras con resultados discrepantes, 2 se clasifican como patológicas solo por TRACE y 11 se clasifican como patológicas solo por ECLIA.

Bibliografía:
- ***American Thyroid Association guidelines for diagnosis and managenment of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis****. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016.. Thyroid. 2016;26(10):1343-421. PubMed. PMID:7521067.*
- ***The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy in European.*** *Journal of Endocrinology. L Bartalena, G J Kahaly, L Baldeschi, C M Dayan, A Eckstein, C Marcocci, M Marinò, B Vaidya, W M Wiersinga, and EUGOGO.DOI: https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479. Volume/Issue: Volume 185: Issue 4Page Range: G43–G67.Aug 2021.*

233
ANÁLISIS DE LA ISOFORMA MACROPROLACTINA EN ADVIA CENTAUR (SIEMENS HEALTHINEERS) A LO LARGO DE 13 AÑOS

J. Vega Benjumea, M.E. Donoso Navarro, R.D.L.Á. Silvestre Mardomingo, C. Pérez Barrios, A.M. Roldán Cabanillas, I. Ortiz Zafra, M. Marín Martínez, F.A. Bernabeu Andreu.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica de 23 kDa secretada por la hipófisis que estimula la síntesis de leche en las glándulas mamarias durante el embarazo y después del parto. Existen en circulación otras isoformas como su dímero de 45kDa (*big-*

PRL) o la macroprolactina (*big-big*-PRL o MPRL), que en la mayoría de los casos está constituida por una molécula monomérica y una inmunoglobulina G, por lo que presenta mayor peso molecular, pero limitada actividad biológica.

La macroprolactinemia está presente en aproximadamente un 4% de la población general. Sin embargo, la frecuencia en pacientes con hiperprolactinemia varía en un 4-46%, dependiendo del tipo de inmunoensayo empleado y las interferencias causadas por las diferentes isoformas de prolactina, lo que puede inducir un mal diagnóstico en función de la capacidad del método para reconocer la presencia de macroprolactina y forma libre.

Objetivos: El objetivo principal del estudio fue determinar el porcentaje de detección de macroprolactina en el equipo ADVIA Centaur (Siemens Healthineers) y confirmar la utilidad de la separación y medición de macroprolactina tras precipitación con polietilenglicol (PEG). Además, se analizó la clínica de aquellos pacientes con presencia de macroprolactina.

Métodos: Se analizaron los niveles de prolactina en 1384 muestras de sangre recogidas durante los últimos 13 años mediante un inmunoensayo en sándwich quimioluminiscente para ADVIA Centaur (Siemens Healthineers).

En aquellas muestras de pacientes con hiperprolactinemia (prolactina >40ng/mL) se determinaron los niveles de macroprolactina mezclando 200µL de muestra con 200µL de PEG 6000 al 25% p/v. Tras una centrifugación de 30min a 3000rpm se realiza la medición en el sobrenadante y se calcula el porcentaje de recuperación (PRL post PEG / (PRL pre PEG) x 100. Se consideró presencia de macroprolactina por debajo del 50% de recuperación.

Resultados y discusión: Se observó que en las muestras con hiperprolactinemia (278/1384), la presencia de macroprolactina era del 5.4% (15/280), lo que concuerda con la baja reactividad cruzada por la forma macro propuesta para ADVIA Centaur (Siemens Healthineers). De los 15 sujetos, sólo uno tenía la isoforma monomérica elevada, coincidiendo con una paciente con carcinoma de mama ductal.

Las 15 pacientes con macroprolactinemia presentaron la siguiente clínica o características: tratamiento con anticonceptivos (7/15), desórdenes menstruales (6/15), ovario poliquístico (5/15), hábito tabáquico (5/15), acné (5/15), hirsutismo leve (5/15), alteraciones estructurales en la hipófisis (5/15), galactorrea (4/15), alteraciones de tiroides (3/15), y toma de fármacos antidepresivos que inducirían hiperprolactinemia farmacológica (2/15).

Conclusiones: ADVIA Centaur (Siemens Healthineers) emplea un método que presenta baja interferencia por la macroprolactina (5.4%), al contrario que otros métodos disponibles en el mercado. Así, el screening mediante precipitación con PEG se recomienda en aquellas muestras con hiperprolactinemia, especialmente en métodos con alta interferencia.

La detección de esta forma molecular de PRL, considerada biológicamente inactiva, sería útil en el manejo del paciente hiperprolactinémico, evitando, en algunos casos procedimientos o tratamientos innecesarios si no existe clínica representativa, si bien es cierto que la macroprolactina parece poseer una actividad biológica limitada, ya que se puede observar una amplia variedad de características clínicas entre los pacientes.

Bibliografía:

- *Jassam, N., Paterson, A., Lippiatt, C. and Barth, J., 2009. Macroprolactin on the Advia Centaur: experience with 409 patients over a three-year period. Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine, 46(6), pp.501-504.*
- *Saparamadu, A., Lam, C., Lim, L. and Lee, J., 2021. Prolactin Assay Interference by Macroprolactin. Clinical Laboratory, 67(07/2021).*

234
CATETERISMO DE SENOS PETROSOS INFERIORES EN PACIENTE CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE CUSHING ACTH DEPENDIENTE

L. Díez Aliste, M.D.M. Sánchez Recio, P.J. Egea Arias, C. Velando Pascual.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: Se denomina síndrome de Cushing (SC) al conjunto de signos y síntomas debidos a la administración mantenida de glucocorticoides (Cushing exógeno) o al exceso de producción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal (Cushing endógeno). Este último a su vez puede ser independiente o dependiente de ACTH (adenoma hipofisario o secreción ectópica).

Para su diagnóstico existen múltiples pruebas de laboratorio y de imagen que permiten estudiar el hipercortisolismo e investigar la causa del mismo. En el caso del SC dependiente de ACTH el cateterismo de los senos petrosos inferiores es la prueba que mejor discrimina el origen hipofisario o ectópico de la secreción de ACTH.

Exposición del caso: Varón de 46 años con antecedentes personales de HTA, dislipemia e hipogonadismo hipogonadotrófico. En estudio en Medicina Interna por obesidad, es derivado al servicio de Endocrinología por sospecha de SC tras evidenciarse una cortisoluria de 136 µg/24 horas. El paciente presentaba ganancia de peso que refería de difícil control, obesidad abdominal y fragilidad vascular.

Se realizaron las siguientes pruebas bioquímicas para el estudio del síndrome de Cushing:

PRUEBA	RESULTADO (intervalo de referencia)
Cortisol	**21 µg/dL** (4,80-19,5)
Cortisol libre urinario 24 horas (x2)	**196 µg/24 horas** (4-45) **260 µg/24 horas** (4-45)
Cortisol tras supresión con 1mg de dexametasona	**9,39 µg/dL** (0,00-1,80)
Cortisol salivar nocturno (x2)	**12,35 ng/mL** (1,19-7,21) **11,50 ng/mL** (1,19-7,21)
ACTH	**69,4 pg/mL** (7-63)

En la resonancia magnética (RM) se objetivó una imagen en el margen lateral derecho de la adenohipófisis sospechosa de microadenoma. Los resultados bioquímicos y de imagen sugerían un SC dependiente de ACTH de origen hipofisario.

Para confirmar el diagnóstico se realizó una cateterización de senos petrosos inferiores con toma de muestras basales y tras estimulación con desmopresina. Los resultados se observan en la siguiente tabla:

	ACTH (pg/mL)					
	Periférica	SPID	SPII	SPID/ Periférica	SPII/ Periférica	SPID/ SPII
0' (basal)	6,12 PRL = 13,3	526 PRL = 91,2	93,8 PRL = 40,8	85,95	15,33	5,60
3'	113	>2000	252	17,70	2,23	7,94
5'	149	>2000	326	13,42	2,19	6,13
10'	125	1597	390	12,78	3,12	4,10

SPID: Seno Petroso Inferior Derecho; SPII: Seno Petroso Inferior Izquierdo; PRL: Prolactina.

Se determinaron los niveles de prolactina basales para calcular el Índice de Selectividad (cociente central/ periférico de prolactina) que al ser ≥1,8 confirmó la correcta cateterización.

Se observó un gradiente central/periférico de ACTH >2 en muestras basales y >3 tras estímulo que confirmaron el origen hipofisario. El gradiente de ACTH entre ambos senos (SPID/SPII) >1,4 sugirió una lateralización hacia el lado derecho (concordando con los resultados de la RM).

Discusión: El SC dependiente de ACTH supone un reto diagnóstico ya que en un número considerable de casos en las pruebas de imagen no se observa microadenoma hipofisario y se debe recurrir a la cateterización de los senos petrosos inferiores, que a pesar de ser una técnica invasiva, se considera el método más sensible para diferenciar entre origen hipofisario y ectópico, además de indicar la lateralización.

Bibliografía:

- Santos S. et al. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. Endocrinol y Nutr. 2009;56(2):71-84.
- Aniel-Quiroga M. A. et al. Nuevas perspectivas en insuficiencia suprarrenal y síndrome de Cushing. SEQC. 2011.
- Alfayate R. et al. Diagnóstico de laboratorio en Endocrinología. 1.ª ed. Madrid: Nature Publishing Group; 2015.

235
COLABORACIÓN DEL LABORATORIO EN LA ESTRATEGIA DE DOS PASOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL EN NUESTRO CENTRO

M.J. Mallol Poyato[1], J. Molina Del Pozo[1], M.F. Calafell Mas[2], Á. Carretero García[3], R. Guillén Santos[4].

[1]Hospital del Tajo, Aranjuez; [2]Hospital General Universitario de Toledo, Toledo; [3]Hospital Infanta Leonor, Madrid; [4]Hospital Infanta Sofia, San Sebastián de los Reyes.

Introducción: La diabetes gestacional (DMG) es la complicación metabólica más frecuentemente asociada al embarazo. Se presenta en mujeres sin diabetes previa, diagnosticándose por primera vez el embarazo. Presenta una prevalencia entre 5-20% según la estrategia de diagnóstico, y va en aumento en los últimos años como resultado de mayores tasas de obesidad y de más avanzada edad en los embarazos. Para su cribado, se realiza el test de O'Sullivan entre las semanas 24-28 (o en el primer trimestre en caso de existir factores de riesgo), el cual si resulta positivo (glucosa>140 mg/dl a los 60 minutos tras ingesta de 50g), se confirmará con un test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 100g. En dicho test, el resultado de dos o más valores iguales o superiores a los puntos de corte (105 mg/dl en ayunas, 190 mg/dl a los 60 minutos, 165 mg/dl a los 120 minutos y 145 mg/dl a los 180 minutos) confirma el diagnóstico de DMG.

Objetivos: Analizar los resultados de cribado y diagnóstico de DMG en nuestro centro en un estudio retrospectivo de los años 2017 a 2021, así como el papel del laboratorio en la reducción de los tiempos de respuesta al revisar diariamente las pruebas de SOG de 50g, generar la prueba de 100g, citar a las pacientes para SOG de 100 y avisar resultados patológicos a obstetricia.

Materiales y métodos: Se recogieron del SIL (Servolab, C.A.) los resultados del cribado y diagnóstico de DMG de los cinco años, se analizaron los resultados positivos y negativos para estimar la prevalencia, así como el tiempo medio de diagnóstico de diabetes gestacional desde el test de O'Sullivan. Las determinaciones de glucosa se realizaron en el analizador Dimension EXL (Siemens Healthcare Diagnostics, USA) por el método de la hexoquinasa, en la que se mide la absorbancia de NADH formado.

Resultados: Los resultados obtenidos se resumen en la tabla.

Conclusiones: La estimación de la prevalencia de DMG es complicada al no existir un consenso sobre cómo realizar el diagnóstico de dicha condición. En nuestro caso se obtuvo una prevalencia ligeramente inferior a lo publicado en la bibliografía para la estrategia en dos pasos (5-6%), estrategia que seguimos realizando acorde con las guías del GEDE. En cualquier caso, destacamos el importante papel del laboratorio para acortar tiempos de respuesta promedio (7 días) para el diagnóstico de DMG, facilitando así la labor de los clínicos y adelantando el control nutricional, recomendaciones de actividad física y tratamiento farmacológico.

AÑO	O´SULLIVAN REALIZADOS	O´SULLIVAN POSITIVOS	% POSITIVIDAD O´SULLIVAN	SOG 100 REALIZADAS	SOG 100 POSITIVAS	% SOG 100 POSITIVAS	PREVALENCIA	TIEMPO DIAGNÓSTICO (días)
2017	681	120	17,62%	110	19	17,27%	2,79%	7,44
2018	656	132	20,12%	118	18	15,25%	2,74%	7,09
2019	702	146	20,80%	125	20	16,00%	2,85%	6,81
2020	591	128	21,66%	110	9	8,18%	1,52%	7,07
2021	548	137	25,00%	125	24	19,20%	4,38%	6,56

(Comunicación 235)

Bibliografía:
- American Diabetes Association; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care 1 January 2021; 44 (Supplement_1): S15–S33.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Grupo Español de Diabetes y Embarazo; Diabetes Mellitus y Embarazo. Guía de Práctica Cínica Actualizada 2021: Prog Obstet Ginecol 2022;65:3541.

236
COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE TIROGLOBULINA

P. Ocón Sanchez, A. Dayaldasani Khalani, I. Rueda Fernandez.

Hospital General Universitario de Málaga, Málaga.

Introducción: La tiroglobulina es el marcador de seguimiento y control para los CDT (Cancer Diferenciado de Tiroides), una vez realizada la tiroidectomía. Actualmente se realizan ensayos de alta sensibilidad con límites de cuantificación muy bajos que permiten una muy precoz detección de recidivas.

Las guías clínicas internacionales fijan cut-offs para valorar el pronostico, frecuencia y recomendaciones para el seguimiento por lo que cambios en el método de determinación pueden variar el manejo de pacientes.

Objetivo: Comparar el nuevo ensayo de Tyroglobulina Atellica (Siemens Healthcare) con el previamente utilizado por nosotros de Elecsys Cobas de Roche, evaluando la concordancia y transferibilidad, la sensibilidad funcional para el ensayo de Atellica, así como el impacto del cambio en el seguimiento de los pacientes.

La sensibilidad funcional indicada por los proveedores es de 0,1 ng/mL para el Eleccsys de Roche y de 0,05 ng/mL para Atellica de Siemens.

Material y métodos: Se han comparado 225 muestras con valores comprendidos entre 0.04 y 377 ng/mL de pacientes diagnosticados de diferentes patologías tiroideas (CDT, Enf. Graves, tiroiditis, etc.). El análisis de las muestras se realizó en el mismo día de su recepción al laboratorio, tras centrifugación de las mismas, por duplicado utilizando cada una de las técnicas.

Se obtuvieron las ecuaciones de regresión para la comparación de métodos por el método Passing-Bablok y se realizó el análisis de la diferencia de medias para evaluar la concordancia mediante el método Bland-Altman. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa MedCalc® v12.

Para evaluar la sensibilidad funcional se calculó el coeficiente de variación de varias muestras de valores bajos tras repetir su determinación durante 5 días consecutivos.

Resultados: Se obtuvo la siguiente ecuación.

y = 0,0284044 + 0,789891 x

La ordena en origen A es 0,02840 (IC 95% 0,01739 a 0,03935).

La pendiente B es 0,7899 (IC95% 0,7663 a 0,8153).

Lo que indica la presencia de error sistemático constante y proporcional.

La correlación es buena (0,9515) con una diferencia de medias (concordancia de Blat Alman) de 92 (IC95% 110 to128), siendo más altos los valores de tiroglobulina de Roche.

CV%

Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	
0,962254	0,05966	1,418616	0,633693	0,097914	1,14771	Media
0,106066	0,007071	0,190918	0,02121	0	0,028284	D.S.
11%	11%	13%	3,30%	0%	2,40%	CV

Analizando las muestras inferiores a 1 ng/mL (49 casos) se observa concordancia en la interpretación clínica en 45 casos, habiéndose encontrados discrepancias en el 8.5 % de ellas.

Conclusiones: Ambos métodos presentan buena correlación, aunque los resultados no son transferibles; los valores de tiroglobulina son mas bajos en el método de Siemens.

La sensibilidad funcional es acorde a la indicada por el fabricante.

Al producirse un cambio de método algunos pacientes necesitaran ser reevaluados por los diferencias que se producen que afectan a la clasificación pronostica de los casos.

Bibliografía:
- van Kinschot CMJ, Peeters RP, van den Berg SAA, et al. Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies: assay-dependent management consequences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(5):756-765. Published 2022 Jan 28. doi:10.1515/cclm-2021-1046.
- Schoonen L, Neele M, van Toor H, et al. Impact of Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibody Assay Performance on the Differential Classification of DTC Patients. *J Endocr Soc*. 2021;6(1):bvab166. Published 2021 Nov 10. doi:10.1210/jendso/bvab166.

237
COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE CORTISOL LIBRE EN ORINA DE 24H

N. García Simón, M.E. Hernández Álvarez, C. Izquierdo Álvarez, E. Donoso Navarro, I. Ortiz Zafra, A.M. Roldán Cabanillas, A. Martín García, F. Bernabeu Andreu.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: El Síndrome de Cushing es una enfermedad endocrinológica que se caracteriza por la elevación de la concentración de cortisol. Los síntomas con los que cursa son diversos e inespecíficos solapándose con otras enfermedades (hipertensión arterial, diabetes, obesidad) lo que hace más difícil su diagnóstico. Por ello, se recurre a la medición de niveles de cortisol tanto en sangre como en orina.

El cortisol es una hormona involucrada en el metabolismo de diversas moléculas, principalmente la glucosa, así como en la regulación del sistema inmune y la presión arterial. El cortisol se secreta por las glándulas suprarrenales bajo el control el eje hipotálamo-hipófisis y sólo una pequeña parte se encuentra libre mientras que el resto circula unido

a proteínas. Es esta fracción libre la que es filtrada por el glomérulo y eliminada por orina. Además, el cortisol sigue un ciclo circadiano por lo que su concentración en sangre varía a lo largo del día. Sin embargo, en muestras de orina de 24h, se obtiene una medida integrada de las concentraciones de cortisol.

Debido al aumento de la demanda de este analito, se planteó dejar de externalizar la prueba y realizarla en el laboratorio del hospital.

Objetivos: Comparación entre Architect (Abbott) sin extracción, usado por el laboratorio externo, y ADVIA Centaur XP (Siemens) con extracción, para la determinación de cortisol en orina de 24h.

Material y método: Se recuperaron 65 muestras de orina de 24h de las derivadas a estudio para niveles de cortisol de manera rutinaria. El 18% de las muestras correspondió a valores por encima del rango de normalidad. Tras descongelación a temperatura ambiente y homogenización, se procedió al análisis en el ADVIA Centaur® XP previa extracción, siguiendo el siguiente esquema:

- Adición de 2.5mL de dextrometorfano a 1mL de orina (previamente centrifugada).
- Centrifugación 5 minutos a 1200 rpm.
- Recuperación de fase orgánica.
- Evaporización por SpeedVac 30 minutos.
- Reconstitución con 4mL de buffer.
- Agitación 10 segundos vortex.
- Medición inmediata en ADVIA Centaur XP.

Para el análisis de resultados se realizó estudio de regresión lineal, estudio Bland-Altman y estudio de Passing-Bablok tal y como recoge el protocolo CLSI EP09-A3, tomando $p<0.05$ como significativo.

Resultados: Los resultados de la regresión lineal fueron: $y=1.21x + 8.13$, con un coeficiente de determinación (r2) de 0.87.

En el estudio por Bland-Altman, se obtuvo una media de -23.8 (IC95% -35.3 a -12.2, $p<0.001$). El límite inferior fue de -111 y el superior de 63.

En cuanto al estudio por Passing-Bablok, se obtuvo un coeficiente A de 7.7 (95%IC 3.3 a 13.8) y un coeficiente B de 1.1 (95%IC 0.9 a 1.2).

En cuanto a la significación clínica, Centaur clasificó como patológicos un 3% más que Architect.

Conclusión: El estudio de regresión da una mala correlación y el estudio Bland-Altman da diferencias significativas entre ambos métodos. Además, tanto este último estudio como el Passing-Bablok informan de un error sistemático por alto en ADVIA Centaur XP. Por lo tanto, los dos métodos no son intercambiables y deberán establecerse nuevos rangos de referencia para el ADVIA Centaur XP.

Bibliografía:

- Tietz, Norbert W., Carl A. Burtis, and Edward R. Ashwood. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2018.
- 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.

238
COMPARACIÓN DE DOS SISTEMAS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE 25-HIDROXIVITAMINA D

Á. Puche Candel, R. Cárdenas Gámez, M.D. López Abellán, S. Attaibi, M.I. Díaz López, M.T. Orgaz Morales, P. Conesa Zamora, C. Nieto Sánchez.

Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

Introducción: La vitamina D es un precursor liposoluble de la hormona esteroide producido principalmente por la piel por efecto de la luz solar. La vitamina D requiere dos hidroxilaciones sucesivas en el hígado y en el riñón para convertirse en la 1,25-dihidroxivitamina D bioactiva, la cual interviene en el metabolismo fosfocálcico.

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar la concordancia entre los resultados de 25-hidroxivitamina D obtenidos mediante dos sistemas diferentes, LIAISON de DiaSorin y Cobas e801 de Roche, ambos mediante inmunoensayos quimioluminiscentes (CLIA).

Material y método: Se procesaron 101 muestras para la determinación de 25-hidroxivitamina D en suero mediante CLIA tanto por LIAISON (DiaSorin) como por Cobas e801 (Roche), 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 fueron obtenidos mediante el programa MedCalc vs 11. Se establecieron cuatro categorías según el valor de 25-hidroxivitamina D: deficiencia grave (<10 µg/L), deficiencia moderada (10-20 µg/L), insuficiencia (20-30 µg/L) y suficiencia (≥30 µg/L), y se evaluó el grado de acuerdo entre los dos sistemas de medida mediante el cálculo del coeficiente Kappa (K).

Resultados: Se comprobó el supuesto de linealidad con una $p>0,10$, según el test de CUSUM. La aplicación de Passing-Bablok dió lugar a la siguiente ecuación: $y =-0,3669 + 1,0315$ (IC 95% de la intersección: -1,5524 – 0,4389; IC 95% de la pendiente: 0,9822 – 1,0873; variable x: LIAISON; variable y: Cobas e801). En cuanto al gráfico de Bland-Altman, la diferencia promedio obtenida fue: LIAISON – Cobas e801 = -0,9 (IC95% -9,6 – 7,8) µg/L. El coeficiente

	LIAISON (DiaSorin)					
COBAS e801		Deficiencia grave	Deficiencia moderada	Insuficiencia	Suficiencia	Total
	Deficiencia grave	13	3	0	0	16
	Deficiencia moderada	2	19	2	0	23
	Insuficiencia	0	5	21	4	30
	Suficiencia	0	0	4	28	32
	Total	15	27	27	32	101

(Comunicción 238)

de correlación de Lin fue 0,9496 (IC95% 0,9275 – 0,9651).

En la siguiente tabla se exponen las coincidencias y discordancias en la clasificación de los pacientes en función de las categorías de los niveles de 25-hidroxivitamina D según los dos métodos de medida. El índice Kappa resultante fue 0,831 (IC95% 0,762 – 0,901).

Conclusiones: Según los resultados obtenidos mediante el test de Passing-Blablok, los dos sistemas analíticos a estudio tienen buena correlación lineal. Además, ambos métodos presentan muy buena concordancia, como indica tanto el gráfico de Bland-Altman como el coeficiente de correlación de Lin. Por lo tanto, se concluye que ambos métodos son intercambiables. Por otro lado, los ambos muestran un grado de acuerdo casi perfecto, según la clasificación propuesta por Landis y Koch en 1977.

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.

239
COMPARACIÓN ENTRE LA UTILIZACIÓN DE SUERO Y PLASMA PARA LA DETERMINACIÓN DE MARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEOS

N. García Simón, E. Donoso Navarro, M.D.P. Matellan Gonzalez, M. Marín Martínez, M. Díez Blanco, J. Benjumea Vega, I. Del Águila Barrado.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: El tejido óseo que conforma nuestro esqueleto está en constante remodelación mediante equilibrio entre mecanismos de resorción, por parte de los osteoclastos, y de formación ósea, por parte de los osteoblastos. Existe un desequilibrio entre estos procesos en diversas enfermedades óseas, como la osteoporosis, para cuyo diagnóstico y seguimiento de tratamiento son útiles los biomarcadores β-CrossLaps (resorción), osteocalcina y P1NP (formación). En el analizador cobas de Roche, las especificaciones del fabricante afirman que se puede usar como muestra suero o plasma indistintamente. Sin embargo, otros fabircantes especifican la recogida sólo en muestras de plasma, especialmente para β-CrossLaps.

Objetivos: Comparación entre muestras de suero y plasma para las determinaciones de los marcadores óseos β-CrossLaps, osteocalcina y P1NP para cobas e411 de Roche.

Material y método: Se extrajeron 40 muestras pareadas de suero y plasma a los que se les determinó β-CrossLaps, osteocalcina y P1NP. Las muestras de suero se recogieron en tubos con gel separador y activador de la coagulación utilizados para la determinación rutinaria. Las muestras de plasma se recogieron en tubo EDTA tripotásico. Ambas muestras de cada paciente se obtuvieron en la misma extracción y se determinaron en el mismo día.

Para el estudio comparativo, se realizaron análisis de regresión lineal y Bland-Altman siguiendo las recomendaciones del documento CLSI EP09A3 marcando la significancia estadística en $p<0.05$.

Resultados: Los resultados de los estudios comparativos por regresión se presentan en la Tabla 1 como la ecuación de regresión y el coeficiente de determinación (r^2), mientras que los estudios por Bland-Altman se expresan como media, 95%IC, límite inferior (LI) y límite superior (LS).

	regresión	r^2	media	95%IC	LI-LS	p
beta-crosslaps	0,97x-0,012	0,97	0,022	0,007-0,038	-0,07 - 0,12	0,006
osteocalcina	0,91x+0,66	0,97	1,4	0,56-2,23	-3,6 - 6,4	0,002
P1NP	0,90x+1,07	0,99	7,2	5,5-8,8	-3,1 - 17,4	<0,001

En el caso de β-CrossLaps, sólo hubo una muestra que se clasificó de forma diferente: en suero (1.15) y en plasma (0.92) (valores normales (VN): 0.18-1.02ng/mL).

En el estudio de osteocalcina, dos muestras resultaron por debajo del límite bajo en plasma (13.3; 13.7), mientras que en suero dieron resultados dentro de la normalidad (15.2; 16.4) (VN: 15-46). En una tercera muestra se obtuvo un resultado patológico por alto en suero (54.6), pero normal en plasma (45.1).

En cuanto al P1NP, todas las muestras se clasificaron de igual manera en plasma y suero.

Conclusión: El estudio por regresión concluye que la correlación entre ambas muestras es muy buena y desde un punto de vista clínco las diferencias encontradas no son muy significativas. Sin embargo, el estudio por de Bland-Altman establece que sí existen diferencias significativas entre un tipo de muestra y otro por lo que se deberían establecer valores de referencia diferentes para suero y plasma.

Bibliografía:

- Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. Biomark Res. 2017 May 18;5:18. doi: 10.1186/s40364-017-0097-4. PMID: 28529755; PMCID: PMC5436437.
- Williams C, Sapra A. Osteoporosis Markers. 2021 May 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32644732.

240
COMPLICACIONES EN NEONATO DE MADRE CON DIABETES GESTACIONAL: CASO CLÍNICO

R. Herranz Llorente, J. León Lázaro, B. Sacristán Enciso, M. Espárrago Rodilla.

Hospital de Mérida, Mérida.

Introducción: La diabetes gestacional es aquella que se reconoce por primera vez durante la gestación, independientemente del momento del embarazo en que se diagnostique, de que requiera o no insulina para su control, de que pudiera existir previamente o de que persista después del embarazo. El diagnóstico se realiza a través de la curva de glucosa.

El hijo de una madre con diabetes gestacional es de riesgo elevado por las complicaciones que puede presentar. Éstas son más graves en los hijos de madres con mal control metabólico durante la gestación. Estas complicaciones son, principalmente, metabólicas. La hipoglucemia es la más frecuente, sobre todo en recién nacidos de peso elevado y prematuros. En ocasiones es asintomática, pero en otras

produce una sintomatología como: depresión neurológica, hipotonía, temblor, apneas... También puede producirse hipocalcemia.

Otras complicaciones son el peso elevado para la edad de gestación pudiendo presentar visceromegalias. Es frecuente el aumento de grosor del miocardio sobre todo a nivel del tabique interventricular, y poco habitual que presenten sintomatología de hipertrofia septal por obstrucción del tracto de salida, que cursa con insuficiencia cardíaca y soplo.

También puede producir inmadurez funcional ó problemas hematológicos como la poliglobulia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia o déficit de hierro.

Exposición del caso: Lactante de 25 días que acude a Urgencias por hipoglucemias sintomáticas con madre con diabetes gestacional.

Los antecedentes del paciente de madre diagnosticada con diabetes gestacional y en ecografía prenatal aprecian hipertrofia del septo.

En la analítica de sangre presenta un hemograma sin alteraciones significativas salvo valores bajos de plaquetas. Respecto a la bioquímica presenta unos niveles de glucosa de 9 mg/dL (20-65 mg/dL) PCR de 20.85mg/L (<2mg/dL) También se le realiza una gasometría arterial en la que destaca un valor de lactato de 2.97 mmol/L(0.33-0.77mmol/L). En los sucesivos controles de glucosa se mantienen este valor e incluso disminuye a 7 mg/dL hasta que finalmente, tras tratamiento, se obtiene un valor de 35 mg/dL.

Al día siguiente se le realiza un estudio de glucemia con una glucosa de 44 mg/dL y una insulina de 24.2U/mL(el intervalo de referencia en adulto es 5-25 U/mL;sin embargo, en neonatos estos valores no están estandarizados siendo muy inferiores)

Se le realiza un análisis de orina en el que presenta hiperaminociduria y en el estudio microbiológico se le realiza un hemocultivo, coprocultivo, y pruebas del rotavirus y adenovirus dando en todos ellos negativo.

También se le hace una ecocardiografía confirmándose la hipertrófia septal.

El diagnóstico es: hiperinsulinismo, hipoglucemia, trombopenia y hipertrófia septal.

Discusión: El neonato de este caso clínico presenta hipoglucemias severas y también hipertrofia del septo, complicaciones derivadas de la diabetes gestacional de la madre.

El screening de diabetes gestacional a las embarazadas se realiza inicialmente mediante el test de O´Sullivan, si el resultado de la gestante es positivo se le realiza el test de sobrecarga oral de glucosa (curva de glucosa con sobrecarga de 100 gramos).

Es de gran importancia el diagnóstico y control de la diabetes gestacional, ya que las complicaciones en hijos en madres con esta patología son mayores.

Bibliografía:

- American Diabetes Association. Possition Statement: Gestational diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004: 27suppl 1:588-90.
- Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE): Sociedad Española de Diabetes, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Asociación Española de Pediatría (Sección de Neonatología). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. Av Diabetol. 2006;22:73-87.
- Greco P, Vimercati A, Scioscia M, et al: Timing of fetal growth acceleration in women with insulin-dependent diabetes. Fetal Diagn Ther 2003; 18: 437-441.
- Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. Pediatr Clin North Am. 2004;51: 619- 637.

241
CRISIS HIPERCALCÉMICA

A.I. Sánchez Bermúdez, J. Saura Montalbán, J.G. Calle Luna, J.E. Rodríguez Benedito, J. Ferrer Cañabate, A.N. Piqueras Martínez, B. Delgado Bertolín, A. Pérez Martínez.

Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia.

Introducción: La hipercalcemia grave se define con un valor de calcio por encima de 14.5 mg/dl. Se presenta con mayor frecuencia en enfermedad tumoral avanzada y se debe iniciar tratamiento inmediato. Los principales mecanismos fisiológicos son dos, la lisis tumoral y la hipercalcemia humoral. Los casos de hipercalcemia por osteolisis tumoral son el 20-30% del total y es independiente de la paratohormona (PTH). Es frecuente en pacientes con cáncer de mama, mieloma o linfoma que presentan metástasis oseas y es mediada por citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)[1]. La hipercalcemia humoral es responsable del 70-80% del total y más frecuente en carcinoma escamoso de cabeza y cuello, adenocarcinoma de pulmón y riñón. Es mediada por la proteína relacionada con la paratohormona (PTH-rP) que actúa en el receptor de PTH del hueso, estimulando la resorción ósea y movilizando calcio. A nivel renal la PTH-rP produce un aumento de la reabsorción renal de calcio y un aumento de la eliminación de fosforo [2].

Exposición del caso: Varón de 65 años que acude a urgencias por deterioro progresivo del estado general con anorexia, astenia intensa, debilidad muscular, mutismo, pérdida de conciencia y desorientación. Antecedentes clínicos: paciente fumador, con habito enólico, diagnosticado en 2021 de carcinoma de seno piriforme estadio IV (T4acN3b), intervenido mediante laringuectomía total y vaciamiento cervical bilateral. En tratamiento adyuvante con radioterapia y carboplatino semanal con intención curativa. Independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Traqueostomizado en proceso de adaptación.

Se realiza un TC simple de cráneo donde no se evidencian lesiones isquémicas ni hemorrágicas agudas. En los análisis de laboratorio destacan un calcio sérico de 14.6 mg/dl, siendo el cálcio iónico de 8.6 mg/dl. Sin alteración de pH ni de proteínas plasmáticas. En el ECG se evidencia elevación de ST y Fibrilación Auricular a 130 lpm. La determinación de Troponina I H.S. es de 64 ng/L. Se instauran medida correctoras de calcio (sueroterapia, bomba de insulina, seguril, actocortina, zalendronato). Se realizaron determinaciones de Calcio iónico periódicamente, observándose un descenso progresivo. El valor de PTH fue menor del límite de detección (<3.0 pg/ml), Fósforo 3.1 (2.7-5) mg/dl, magnesio 1.4 (1.5-2.5) mg/dL. Creatinina 1.15 mg/dL. Calcitonina 3.8 (8.3-14.3) pg/ml. A pesar de la estabilización del paciente, se informó a la familia del mal pronóstico. Se determinó PTH-rP por radioinmunoensayo: 4.1 (0-1.5 pmol/L). El paciente falleció a los 8 días del ingreso.

Discusión: La hipercalcemia con cifras mayores de

14 mg/dl representa una situación clínica urgente por su afectación cardíaca, neurológica y renal, que puede llevar a la muerte del paciente. Por la sintomatología inespecífica que generalmente presenta, el diagnóstico se establece mediante la determinación en sangre del calcio y las proteínas, o bien el calcio iónico. La intensiva fluidoterapia y los bifosfonatos son los pilares del tratamiento[3]. El conocimiento de los mecanismos que alteran el metabolismo del calcio es básico para utilizar las distintas herramientas terapéuticas actualmente disponibles. En este caso, el origen de la hipercalcemia era humoral y no osteolítico.

Bibliografía:

- Sharon MM. Disorders involving calcium, phosphorus and magnesium. Prim Care. 2008;35:215-vi.
- Mundy GR, Edwards JR. PTH-related peptide (PTHrP) in hypercalcemia. J Am Soc Nephrol. 2008; 19:672---5.
- Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. Hormones (Athens). 2009;8:83-95.

242
CRISIS PARATIROIDEA EN UNA PACIENTE. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Almería Lafuente[1], C. García Puga[1], L. Ruíz Serrano[1], R. Gregorio De La Riva[1], C.D. Prieto López[2], A.B. Peréz Chueca[1], M. Navarro Egea[1], R. Valero Rando[1].

[1]Hospital Nuestra Señora de Gracia, Zaragoza; [2]Hospital de Alcañiz, Alcañiz.

Introducción: La crisis paratiroidea (CP), también conocido como hiperparatiroidismo primario agudo, se presenta en raras ocasiones (1,6-6,7%) en los casos de hiperparatiroidismo primario (HPP). Constituye una emergencia endocrina caracterizada por una hipercalcemia aguda, grave y sintomática (>15 mg/dL) y niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH) que supone un riesgo vital con una elevada mortalidad si no se trata adecuadamente y con rapidez.

En la CP parecen estar implicados tanto factores intrínsecos (degeneración o infarto agudo de un adenoma o de un carcinoma paratiroideo) como extrínsecos (inmovilización, deshidratación, traumatismos, cirugías previas o a algunos fármacos). Suele observarse en pacientes con PTH muy elevadas, edad avanzada, inmovilizados y con deterioro de la función renal.

Exposición del caso: Mujer de 68 años que acude a urgencias por una caída presentando traumatismo craneoencefálico y pérdida de consciencia. Entre sus antecedentes clínicos destaca deterioro cognitivo progresivo asociado a la esquizofrenia crónica, dislipemia, fractura de húmero y muy recientemente insuficiencia renal crónica y HPP.

En la analítica realizada destaca:

Calcio total: 17,4 mg/dL (valores de referencia (VR):8,6-10,2).

Calcio iónico: 8,04 mg/dL (VR:4,48-4,92).

Creatinina: 1,27 mg/dL (VR:0,50-0,90); CKD-EPI: 43 mL/min/1.73m^2.

Ante estos resultados, el laboratorio decide añadir la PTH, obteniendo un resultado de 1086 pg/mL al ingreso (VR:15.0-65.0). El laboratorio se pone en contacto telefónicamente con el médico peticionario para informar los niveles de calcio y que se le ha realizado la PTH comunicándole su valor ante la situación de hipercalcemia grave. Durante los días siguientes tras el tratamiento médico intensivo presentaba niveles de calcio iónico ligeramente elevados y con buena evolución.

Estudio TAC de cuello-tórax-abdomen con contraste: Lesión sólida de 2,3 cm sugestiva de adenoma/carcinoma paratiroideo inferior derecho sin otros hallazgos significativos.

Estudio gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc-MIBI: Lesión compatible con adenoma paratiroideo, aunque no se puede descartar un carcinoma paratiroideo debido a la baja intensidad de captación. No se identifica actividad paratiroidea ectópica.

Se programó una paratiroidectomía de la glándula afectada siguiendo los criterios de Viena, siendo los niveles de PTH basal 507 pg/mL y de PTH intraoperatoria 119 pg/mL. La pieza analizada por Anatomía patológica estableció finalmente carcinoma paratiroideo. Durante la monitorización posquirúrgica los niveles de calcio y PTH se encuentran en niveles normales y presenta una insuficiencia renal en estadio 3b.

Discusión: La CP es una emergencia endocrina, pero los síntomas inespecíficos pueden retrasar su diagnóstico y su tratamiento con un desenlace fatal, por lo que es fundamental incluir la calcemia en cuadros clínicos inespecíficos. En estos casos, se requiere la participación del laboratorio y la comunicación estrecha con el clínico durante las decisiones terapéuticas y monitorización de la evolución de la enfermedad.

El manejo de la CP requiere un tratamiento médico intensivo para estabilizar al paciente y luego un abordaje quirúrgico mediante una paratiroidectomía. El diagnóstico de localización preoperatorio con gammagrafía-ecografía y la determinación intraoperatoria de PTH son indispensables para conseguir un tratamiento quirúrgico curativo y reducir la mortalidad. Tras la realización quirúrgica en estos pacientes se debe monitorizar los niveles de PTH y de calcio para evitar la presencia de hipocalcemias transitorias.

Bibliografía:

- Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: A clinical review. Am J Med. 2015; 128: 239-245.
- Fitzpatrick LA, Bilizikiean JP. Acute primary hyperparathyroidism. Am J Med. 1987; 82: 275-282.
- Cannon J, Lew JI, Solórzano CC. Parathyroidectomy for hypercalcemic crisis: 40 years' experience and long-term outcomes. Surgery. 2010;148: 807-813.

243
DETERMINACIÓN DE AUTOANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR DE LA TIROTROPINA POR DISTINTOS ANALIZADORES

P.J. Márquez González, A.J. Fulgencio González, L.L. Quintana Hidalgo, J.M. González Martín, J.M. Díaz Gil, C. Domínguez Cabrera, M.D.P. Alfonso Medina, R. Martín Alfaro.

Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canarias.

Introducción: El hipertiroidismo autoinmune está generalmente causado por autoanticuerpos contra el receptor de la tirotropina (anti-TSHR), cuya medición resulta

útil en el diagnóstico y tratamiento de dicha enfermedad. El incremento de estos anticuerpos anti-TSHR presentan una alta sensibilidad y especificidad clínica para el diagnóstico de la enfermedad de Graves-Basedow.

Objetivo: Comprobar la reproducibilidad y concordancia de las determinaciones de anticuerpos anti-TSHR por quimioluminiscencia en dos analizadores distintos.

Método: Se analizaron 78 muestras de pacientes con patología tiroidea, a los que se les solicitó la determinación de anticuerpos anti-TSHR y cuya media de edad era 50 años.

Se realizaron las determinaciones por las 2 metodologías a estudio, comparando el método de Abbott diagnostic (TRAb, analizador Alinity) con el de uso en nuestro laboratorio de Roche diagnostic (Elecsys Anti-TSHR, analizador COBAS8000) siendo el primero un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas y el segundo un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.

Ambas determinaciones se encuentran en plataformas englobadas en una cadena Accelerator a3600 de Inpeco, por lo tanto, sus determinaciones prácticamente fueron simultáneas.

Para el estudio estadístico se ha se ha utilizado el R Core Team 2021, versión 4.1.0. Se ha calculado el coeficiente de concordancia de Lin, la regresión de Passing-Bablok y el gráfico de Bland-Altman para comprobar la concordancia de las variables numéricas.

Resultados: Se ha obtenido un coeficiente de correlación de Lin de 0,9655 cuyo intervalo de confianza al 95% (0,9517-0,9754) es decir un grado de concordancia sustancial.

Se analizó también el rango patológico de esta determinación, encontrándose solamente una discordancia (1.28%).

En el gráfico de Bland Altman Plot se observó una buena concordancia y correlación en los resultados obtenidos.

Conclusiones: Existe una buena correlación entre las metodologías analizadas para la determinación de anticuerpos anti-TSHR, pudiendo emplearse cualquiera de los dos métodos para el estudio de pacientes con hipertiroidismo y sospecha de enfermedad de Graves-Basedow.

Bibliografía:

- Silvestre A.R. Comparación de tres métodos para la medida de la concentración de anticuerpos anti-receptor de tirotropina (TRAb) en el diagnóstico de la enfermedad de Graves. Validación Clínica. Advances in laboratory medicine 2021; 2(2): 229-23.

244
DETERMINACIÓN DE HORMONA ANTIMÜLLERIANA EN CRIPTORQUIDIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Alcázar G, M. Linares T, P. Mediavilla Santillán, R. López Salas, S. Ouriach Makrini, L. Caja G, S. Jiménez S, A.M. García Cano.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: La criptorquidia es un trastorno del desarrollo que consiste en el descenso incompleto de uno o ambos testículos a través del canal inguinal hacia el escroto. Se trata de la malformación genital más frecuente en niños. En el 70% de los casos los testículos descienden espontáneamente en los primeros meses de vida. En cambio, a partir del año la probabilidad de que esto ocurra de forma natural es muy baja, requiriéndose en la mayoría de los casos una intervención quirúrgica.

Para evaluar la presencia o ausencia de testículos se puede determinar la hormona antimülleriana (AMH). AMH es una hormona miembro de la super familia de Factor de crecimiento transformante beta (TGFB). Es secretada por las células de Sertoli inmediatamente después de la diferenciación testicular, y es responsable de la regresión de los conductos de Müller en el embrión masculino. Pero su producción no cesa tras esta regresión, sino que continúa hasta la pubertad. Tras el nacimiento, la producción testicular de AMH está regulada por la FSH.

Exposición del caso: Paciente de 10 meses que acude a consultas derivado de atención primaria al no palparse los testículos en la exploración. Se realiza ecografía y se observa que las bolsas escrotales están vacías. Tampoco se encuentran testículos en los conductos inguinales.

En una ecografía posterior se localizan ambos testículos en la zona intraabdominal. El paciente ingresa para intervención laparoscópica de exploración bilateral de los conductos inguinales hasta el retroperitoneo. Esta intervención concluye sin evidencia de restos testiculares.

En este punto el diagnóstico diferencial es de anorquia versus criptorquidia bilateral con testículos de localización intraabdominal.

Se solicita estudio hormonal con determinación de AMH, obteniéndose un resultado de 55.3 ng/mL. Los valores de referencia para la edad del paciente son de 33.4 – 342.5 ng/mL. Por tanto, los niveles de AMH para la edad del paciente se encuentran en rango. Con este resultado se confirma la presencia de testículos.

Discusión: En varones la AMH es un marcador de la presencia y función testicular, y es útil para el diagnóstico diferencial de trastornos de diferenciación sexual. Si existe tejido testicular se observan valores en rango de AMH, ya que los testículos prepuberales son el único órgano capaz de secretar grandes cantidades de AMH; en cambio, en casos de anorquia, la AMH se encuentra disminuida

La determinación de la AMH es útil para evaluar la presencia o ausencia de testículos, y de esta forma se puede evitar una prueba más invasiva como es la laparoscopia exploratoria.

245
DETERMINACIÓN DE VALORES DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTACIÓN

S. Serrano Martínez, A. García Narbón, M. Guerrero Llobregat, E. Colastra Ugena, I. Pereira González.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introdrucción: Durante la gestación es imprescindible mantener concentraciones suficientes de hormonas tiroideas para asegurar el adecuado desarrollo del feto. Los valores de referencia de hormonas tiroideas son diferentes durante el embarazo, ya que suceden una serie de cambios en las concentraciones de hormonas tiroideas, proteínas transportadoras, tiroglobulina y HCG en respuesta a la elevación de estrógenos, que determinan resultados de

laboratorio diferentes a los de las mujeres no gestantes. Además, la patología tiroidea es frecuente en embarazadas. Por ello es conveniente definir valores de referencia en mujeres embarazadas en cada trimestre.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue determinar los valores de referencia propios las hormonas tiroideas medidas por inmunoquimioluminiscencia de micropartículas (CMIA) en el sistema Alinity (Abbott Diagnostics) durante el segundo trimestre de gestación.

Material y metodos:

- Se realizó un estudio prospectivo en el que se determinó la tirotropina (TSH), T4 libre (FT4) y T3 libre (FT3) durante un periodo de 5 meses en muestras de embarazadas sin patología tiroidea previa en el segundo trimestre de gestación (concretamente entre las semanas 24-28) por CMIA en el autoanalizador Alinity. El tamaño del grupo de referencia fue de 234 (superior al mínimo de 120 que nos marca la Teoría de los valores de referencia).
- Los datos se analizaron con Excel y SPSS. Se realizó test Kolmogorov -Smirnov para conocer la distribución, se eliminaron los resultados atípicos con el test de Dixon y se calcularon el percentil 2.5 y 97.5 para establecer los límites de referencia con un intervalo de confianza del 90%.

Resultados: La edad mediana fue 33 años (ente 16 y 46 años). La prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov tuvo una significación inferior a 0,005 para la TSH, lo cual indica que la distribución no es normal, y superior a 0.005 para las hormonas tiroideas que sí siguen una distribución normal.

En la siguiente tabla se muestra la estadística descriptiva para los valores de TSH, FT4 y FT3:

Con ello, se establecen los siguientes intervalos de referencia:

TABLA. VALORES DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS EN SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTACIÓN

	Intervalo inferior	Intervalo superior
TSH (mUI/L)	0,4968	3,51485
FT4 (ng/dL)	0,5823	1,0012
FT3 (pg/mL)	2,1857	3,5065

Conclusiones: Hemos obtenido los valores de referencia de TSH, FT4 y FT3 para nuestro método analítico y nuestra población de embarazadas en segundo trimestre de gestación, lo cual es fundamental para el correcto diagnóstico y tratamiento precoz ante una posible alteración tiroidea.

Bibliografía:

- Enrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A,Schmidt HG, Visser TJ, et al. **Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: The Generation R Study**. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4227—34.
- P. Santiago et al **Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén** Endocrinol Nutr. 2011;**58 (2) :62—67.**

246
DETERMINACIÓN DE VALORES DE REFERENCIA DE LA HORMONA ANTIMÜLLERIANA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

P. Sirera Sirera, C. Jiménez García, M.E. Torregrosa Quesada, M.V. González Bueno, R. Alfayate Guerra, I. González Hermoso, J. Martínez Olivares, C. Rojas Gómez.

Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción: La hormona antimülleriana (AMH) en los varones es producida por las células de Sertoli a partir de la séptima semana de gestación. Juega un papel importante en el desarrollo sexual fetal, ya que desencadena la regresión de los conductos mullerianos y el desarrollo testicular progresivo. Sus concentraciones séricas son transitoriamente bajas durante las primeras semanas de vida, luego aumentan hasta alcanzar un pico a la edad de 2-3 años, permanecen en valores altos hasta el comienzo de la pubertad, disminuyendo finalmente hasta alcanzar los valores del varón adulto. En las mujeres, la AMH es secretada por las células de la granulosa de los folículos ováricos inmaduros desde el final de la vida prenatal hasta la menopausia; la concentración sérica es de 5 a 20 veces menor en las mujeres que en los hombres a lo largo de la vida.

N=234	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 2,5	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 97.5
TSH (mUI/L)	1,37450	0,346	9,364	0,4968	0.959	1.375	1.9	3,51485
FT4 (ng/dL)	0,7695	0,53	1,06	0,5823	0.7	0.77	0.84	1,0012
FT3 (pg/mL)	2,7825	1,76	3,79	2,1857	2.55	2.78	3.03	3,5065

Objetivo: Establecer intervalos de referencia de la AMH en la población pediátrica procedentes de nuestra área de salud en función de su rango de edad, y con el método empleado en nuestro laboratorio.

Métodos: Se seleccionó una muestra de 262 varones y 250 mujeres sanas procedentes del Servicio de Pediatría de un hospital de tercer nivel, con edades comprendidas entre los 0 y los 16 años. A todos se les midió la AMH mediante un ensayo de electroquimioluminescencia en el analizador Cobas 8000 (Roche Diagnostics®).

Se estableció la normalidad con el test de Kolgomorov-Smirnov, presentando la AMH una distribución no normal (IC: 99%). Así, se determinaron las medianas y los percentiles 2,5 y 97,5 para definir los rangos de normalidad para los distintos grupos de edad considerados. Los cálculos estadísticos se llevaron a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS 21.0.

Resultados: En las tablas 1 y 2 se recogen los resultados obtenidos.

Tabla 1. Rangos de normalidad de AMH en varones para los distintos grupos de edad.

AMH(ng/mL)				
Grupo de edad	**N**	**P 2,5**	**Mediana**	**P 97,5**
0 días-6 meses	33	25	50,8	189,9
6 meses-2 años	48	27,4	113,5	291,1
2 años-7 años	37	35,8	76,5	143,4
8 años -11 años	65	4,1	46.7	157
12 años-14 años	42	3,3	12,3	76,9
15 años-16 años	37	2,7	6	36

*N: tamaño muestral.

Tabla 2. Rangos de normalidad de AMH en mujeres para los distintos grupos de edad.

AMH(ng/mL)				
Grupo de edad	**N**	**P 2,5**	**Mediana**	**P 97,5**
0 días-6 meses	6	0,80	2,13	3,74
6 meses-2 años	20	0,40	1,08	2,82
2 años-7 años	68	0,44	2,41	7,06
8 años -11 años	58	0,46	2,40	7,89
12 años-14 años	60	0,43	2,66	7,66
15 años-16 años	38	0,77	7,82	6,87

Conclusiones: Actualmente, no se ha establecido un rango de referencia universal para la hormona AMH en la población pediátrica. La evolución de su concentración a lo largo del desarrollo hace necesario, de manera especial, establecer valores por intervalos de edad. El establecimiento de intervalos por rangos de edad en población pediátrica que permitirá una clasificación diagnóstica más precisa evitando tratamientos innecesarios.

Bibliografía:

- Yates AP. Paediatric reference intervals for plasma anti-Müllerian hormone: comparison of data from the Roche Elecsys assay and the Beckman Coulter Access assay using the same cohort of samples. Ann Clin Biochem. 2019 Sep;56(5):536-547.
- Weintraub A. Anti-Mullerian Hormone (AMH) Determinations in the Pediatric and Adolescent Endocrine Practice. Pediatr Endocrinol Rev. 2017 Jun;14(4):364-370.
- Hagen CP.. Clinical use of anti-Müllerian hormone (AMH) determinations in patients with disorders of sex development: importance of sex- and age-specific reference ranges. Pediatr Endocrinol Rev. 2011 Sep;9 Suppl 1:525-8.

247
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL Y EVOLUCIÓN DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO A LARGO PLAZO

C. García Lacalle, V. Alcázar Lázaro, M. Bueno Pérez, M.D.M. Fandiño García.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: La diabetes Mellitus Gestacional (DMG) es una patología frecuente del embarazo que se asocia a complicaciones materno-fetales e implica y a un riesgo aumentado de desarrollar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (AMH) a largo plazo.

Objetivo: Valorar la incidencia de AMH (prediabetes y DM tipo 2) a largo plazo en mujeres con DMG y los posibles factores predisponentes para el desarrollo de las mismas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 225 mujeres diagnosticadas de DMG en dos pasos o con glucemia basal ≥92 mg/dL durante el año 2013, seguidas durante 9 años.

Se estableció el diagnóstico de AMH según los siguientes criterios:

- **DM tipo 2**: si la paciente tenía una SOG 75 gr positiva (glucemia >200 mg/dL), HbA1c >6.5%, dos glucemias ayunas >126mgdL o una glucemia ayunas >200 mg/dL.
- **Prediabetes**: si la paciente tenía una SOG 75 gr positiva (glucemia 140-200mg/dL), HbA1c >5.7% y <6.5% o dos glucemias ayunas >100 mg/dL.
- **No AMH**: si no tiene el diagnóstico específico en la historia clínica de Atención Primaria o Especializada, las analíticas postparto no cumplen los criterios de AMH y no tienen tratamientos con fármacos antidiabéticos.

Recogida de datos clínicos y terapéuticos de las historias de Atención Primaria y Especializada: edad, IMC, factores de riesgo de DMG, datos relacionados con AMH durante embarazo, parto y postparto.

Recogida de datos analíticos del SIL del laboratorio.

Estudio estadístico: se realizó con el programa SPSS 21.0. Significación estadística $p<0.05$.

Resultados: Se excluyeron 11 pacientes por falta de datos durante el seguimiento.

Edad media: 33.97±4.35 años (19-45). 50.5% con sobrepeso-obesidad. 3.4% con HTA. 40.7% con factores de riesgo para DMG (antecedentes familiares, obesidad, macrosomía previa o DMG previa).

Se realizó estudio analítico durante el primer año postparto en el 41.6% de las pacientes, observándose los siguientes datos: no AMH en el 84.3%, prediabetes en el 14.6% y DM tipo 2 en el 1.1%. Al resto de pacientes se les hizo estudio postparto en intervalos de tiempo muy variables. Al final del seguimiento se observaron AMH (considerando los diferentes criterios) en el 22.9% de las pacientes (18.2% como prediabetes y 3.7% como DM tipo 2).

En la comparación de variables cuantitativas y cualitativas entre el grupo que desarrolló AMH y el que no lo hizo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con IMC, obesidad, glucosas del O¨Sullivan, glucosas basales de los test de SOG, HbA1c en la gestación, presencia de edemas o proteinuria durante la gestación.

En el estudio de regresión logística bivariada, las variables que adquirieron significación fueron la presencia de obesidad, la glucosa basal del cribado alterada y la presencia de HTA, proteinuria o edemas durante la gestación.

Conclusiones: El 22.9% de las pacientes desarrollaron alteraciones del metabolismo hidrocarbonado a largo plazo; el 18.2% como prediabetes y el 3.7% como DM tipo 2

Los factores de riesgo independientes implicados en el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado a largo plazo han sido la obesidad, los valores de glucemia en la analítica basal y la aparición de estados hipertensivos durante la gestación.

248
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DESDE EL LABORATORIO DEL CARCINOMA DE PARATIROIDES VS ADENOMA PARATIROIDEO

V. Cámara Hernández, T.J. Pascual Durán, P. Iglesias Bolaños, G. Sánchez Helguera.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: Es conocida la importancia que tienen los resultados del laboratorio clínico en la toma de decisiones médicas. Los algoritmos desencadenados desde el laboratorio a partir de una serie de pruebas pueden ayudar a detectar de forma temprana ciertas patologías que podrían pasar desapercibidas hasta no estar en un estadio más avanzado.

Exposición del caso: Mujer de 58 años portadora de nefrostomía bilateral con antecedentes de deterioro de la función renal y litiasis ureterales y renales de repetición que acude a realizarse una analítica de control.

Tabla 1. Resultados a destacar de analítica de control.

Prueba	Resultados	Unidades	Valores de referencia
Creatinina	1.45	mg/dL	0.50-0.90
Ácido úrico	6.21	mg/dL	2.40-5.70
Calcio	11.87	mg/dL	8.20-10.20
Calcio ajustado por albúmina	11.43	mg/dL	8.20-10.20
Hemoglobina	11.5	gr/dL	12.0-16.0

Ante los resultados de calcio y calcio ajustado por albúmina, por encima de los valores de referencia y sin resultados previos, desde el laboratorio se decide ampliar la determinación de paratirina (PTH) y vitamina D, resultando valores de 3139 pg/mL y 11 ng/mL, respectivamente. Se contacta con el Servicio de Endocrinología y se comenta el caso, decidiendo citar a la paciente de forma urgente para comprobar resultados y realizar ecografía cervical.

Los resultados se confirman en la segunda analítica y se determinan valores de β-hCG y fosfatasa alcalina resultando 14.4 mU/mL (valor de referencia posmenopáusicas < 7 mU/mL) y 2164 g/dL, respectivamente. En la ecografía cervical destaca nódulo sugerente de adenoma paratiroideo como primera opción diagnóstica.

Para ayudar a orientar el diagnóstico se determinar la PTH de 3ª y 2ª generación (Roche) y se valora la ratio PTH 3ª/PTH 2ª (ratio resultante 0,61). Ante la elevada sospecha de carcinoma de paratiroides se decide realiza gammagrafía tiroidea observándose intensa hipercaptación compatible con carcinoma vs adenoma paratiroideo. La paciente es derivada para intervención quirúrgica y estudio anatomopatológico (pendientes).

Discusión: El carcinoma de paratiroides es una enfermedad con una incidencia muy baja pero que lleva asociado una clínica más severa que el adenoma de paratiroides. Se caracteriza por una elevada hipercalcemia como consecuencia de la secreción incontrolada de PTH que conlleva una mayor moribimortalidad. La diferenciación entre ambas patologías es difícil y en ocasiones solo se consigue cuando hay metástasis. Sin embargo, desde hace unos años y con el avance de la tecnología en los laboratorios, la ratio PTH 3ª generación versus 2ª generación parece ser de utilidad.

La PTH de 2ª generación (Roche) determina los fragmentos de la PTH 1-84 (PTH intacta), la PTH no 1-84 y la amino PTH, mientras que los ensayos de 3ª generación determinan la PTH intacta y la amino PTH. En el carcinoma de paratiroides se sobreproduce amino PTH y PTH intacta por lo que espera una ratio <1, en nuestro caso. Hay que señalar que esta ratio dependerá de la tecnología utilizada para la determinación de la PTH.

En el caso presentado, la rápida actuación del laboratorio ha hecho posible un rápido diagnóstico y una derivación para la intervención quirúrgica de la paciente lo que conlleva una menor probabilidad de metástasis.

Bibliografía:

- de La Piedra C, Fernández E, González Casaus M. L, González Parra E. Diferencias en la función de los péptidos paratiroideos. ¿Qué estamos midiendo? Nefrología. 28(2)2008;123–8.
- Salcuni AS, Cetani F, Guarnieri V, Nicastro V, Romagnoli E, de Martino D, et al. Parathyroid carcinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 32(6)2018;877–89.
- Cavalier E. Parathyroid hormone results interpretation in the background of variable analytical performance. J Lab Precis Med. (4)2019;

249
DIAGNÓSTICO POR EL LABORATORIO DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

M.C. Herrero Fernández, M.D.M. Sánchez Recio, P. De La Fuente Alonso, R. Iglesias García, S.L. Blanco Conde.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: El hiperaldosteronismo primario(HAP) es la hipersecreción de aldosterona no suprimible (primaria)y una causa infradiagnosticada de hipertensión arterial(HTA).

La prevalencia aproximada es del 6% de los hipertensos y de hasta un 20% en centros especializados en HTA.

Los subtipos más frecuentes son la hiperplasia suprarrenal bilateral (65%) y el adenoma productor de aldosterona (35%).

El diagnóstico se realiza en tres etapas: detección de casos mediante la determinación del cociente aldosterona/renina(ARR), confirmación y subtipificación.

Exposición del caso: Mujer de 60 años en seguimiento por la unidad de hipertensión de nuestro hospital con diagnóstico probable de HTA secundaria a hiperaldosteronismo primario.

En el contexto clínico, con una aldosterona en sangre periférica elevada >200pg/mL, actividad de renina plasmática (cantidad de angiotensina I generada por unidad de tiempo) suprimida, ARR>30 e hipopotasemia(9-37% tienen potasio normal), es sugestivo de HAP.

Sangre periférica	
Aldosterona	496pg/mL normal:10-105
Renina	0,2ng/mL/h normal:0,4-1,9
ARR	248 normal: 0-30
Potasio	3,3mmol/L normal:3,5-5,1

En la tomografía computarizada(TC) se objetiva una lesión nodular dependiente de la suprarrenal izquierda de 22mm, compatible con adenoma y sin alteraciones en suprarrenal derecha.

Para determinar lateralización y programar tratamiento (médico o quirúrgico), se decide realizar cateterismo de venas suprarrenales (VSR). Se considera la prueba definitiva en el diagnóstico diferencial de los subtipos con sensibilidad 95% y especificidad100%.

Tras administración de ACTH, se extrae sangre de vena cava inferior (VCI), VSRderecha y VSRizquierda.

VSRderecha	VCI	VSRizquierda
Aldosterona 177pg/mL	Aldosterona 267pg/mL	Aldosterona 1901pg/mL
Cortisol 7,4µg/dL	Cortisol 8,6µg/dL	Cortisol 20,1µg/dL
ALD/COR 23,9	**ALD/COR 31**	**ALD/COR 94,6**
Índice selectividad 0,9		**Índice selectividad 2,4**

El éxito del procedimiento se mide por el **índice de selectividad (IS),** cortisolVSR/cortisolVCI. Se considera cateterización exitosa IS>2.Aunque no se cumple en la VSRderecha, por razones anatómicas la canulación es más dificultosa, se continúa con el procedimiento.

El **índice de lateralización (IL)** cociente(ALD/$COR_{dominante}$)/(ALD/$COR_{NO\ dominante}$) superior a 3-4 se considera indicativo de lateralidad(adenoma). En nuestra paciente 3,96 como cabía sospechar con las imágenes obtenidas. No existe consenso en los puntos de corte de estos índices que diagnostiquen la existencia de adenoma suprarrenal e indicación de cirugía.

La **tasa de supresión contralateral (ISup)** cociente(A/$C_{VSR\ NO\ dominante}$)/(A/C_{VCI})<1 indica que hay inhibición de la síntesis de aldosterona por la glándula adrenal NO dominante. En nuestra paciente 0,77.

Con estos datos de laboratorio, a la paciente se le realizó suprarrenalectomía izquierda laparoscópica.

Discusión: La alta prevalencia de incidentalomas en la población general puede originar falsos positivos en las pruebas de imagen que es necesario confirmar con la cateterización de venas suprarrenales. Es una prueba invasiva, compleja, multidisciplinar(intervienen Medicina Interna, Radiología intervencionista, Laboratorio Análisis Clínicos) y de disponibilidad limitada.

En nuestra paciente, a pesar de que la canulación en VSRderecha no cumplía los criterios de éxito, recibió tratamiento quirúrgico, que normalizó la presión arterial, corrigió la hipopotasemia y los niveles de aldosterona plasmáticos.El tratamiento quirúrgico como el farmacológico mejoran la calidad de vida, aunque el primero ocasiona una mejoría añadida.

En la actualidad, la cirugía laparoscópica es de elección, presenta menos complicaciones y una estancia hospitalaria más cortos respecto a la cirugía clásica.

Bibliografía:

- Gian Paolo Rossi. An update of the guidelines for diagnosis and management of primary aldosteronism. European Society of Hypertension. 2021,26, nr.79
- Ares J, Goicoechea Diezandino M, Gorostidi M. Nefrología al día. Hiperaldosteronismo primario. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/406

250
EPIDEMIOLOGÍA DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN PACIENTES DIABÉTICOS

I. Pinto Sierra, A. Encinas Madrazo, E. Michelena Gorosábel, A.I. Llorente Torres, G. Fernández González, M.E. Gómez Gómez.

Hospital Valle del Nalón, Riaño (Langreo).

Introducción: La hemoglobina glicada (HbA1c) es el analito más usado para monitorizar el control glucémico en pacientes diabéticos. También se utiliza para el diagnóstico de diabetes. La exactitud de algunos métodos puede verse afectada por la presencia de hemoglobinopatías. El término hemoglobinopatía incluye todos los desórdenes genéticos de la hemoglobina (Hb): Síndromes talasémicos y hemoglobinas anormales.

Se estima que en el año 2000 había 171 millones de individuos con diabetes mellitus en el mundo, en 2030 esta cifra alcanzará los 366 millones. Aproximadamente el 7% de la población mundial son portadores heterocigotos de desórdenes de la hemoglobina. Las variantes más comunes en el mundo en orden descendente de prevalencia son HbS, HbE, HbC y HbD. Algunas variantes de hemoglobina están asociadas a enfermedad, aunque la mayoría son clínicamente silentes y se descubren por azar, a veces al medir la HbA1c. En los casos de heterocigosis la supervivencia de los eritrocitos suele ser normal, por lo que la medida de HbA1c es adecuada para el control de la glucemia, siempre que la variante no interfiera con el método usado o con la unión de la glucosa a la hemoglobina.

Objetivo: Conocer las hemoglobinopatías en pacientes con solicitud de HbA1c en nuestra área y ver los casos nuevos cada año.

Material y métodos: Se revisaron todas las peticiones de HbA1c recibidas en nuestro laboratorio durante los años 2018, 2019, 2020 y 2021, se identificaron las variantes y se eliminaron los repetidos. Todas las muestras eran de sangre total recogida con EDTA. Se analizaron por un método de electroforesis capilar en el analizador CAPILARYS 3 TERA (Sebia).

Los datos se extrajeron mediante OMNIUM del LIS del laboratorio, OMEGA 3000. Se utilizó excel 2013 para el tratamiento de datos.

Resultados: En el periodo de tiempo estudiado se realizaron 41552 HbA1c, durante ese tiempo se encontró un total de 42 variantes nuevas de hemoglobina (0,10%). Se afectó el mismo número de hombres que de mujeres.

Año	n.º Pacientes	n.º variantes (%)	Sexo H/M
2018	10967	18 (0,16%)	9/9
2019	10601	8 (0,08%)	3/5
2020	8231	2 (0,02%)	1/1
2021	11753	14 (0,12%)	8/6

Desórdenes de hemoglobina encontradas: 12 pacientes con HbD; 6 con HbJ-París; 5 con HbA2>3,5%; 5 con HbS; 4 con HbF; 1 con HbC; 1 con Hb Hofu; 1 con HbJ; 1 con Hb Nouakchott, y 6 con Hb sin identificar.

Conclusiones: La hemoglobinopatía más frecuente fue la Hb D seguida de la J-París, estos resultados son diferentes de los publicados para población general.

En cuanto al número de casos nuevos cada año conviene remarcar los pocos casos que aparecieron en 2020, probablemente derivado del confinamiento debido a la pandemia por SARS-CoV-2.

Reconocer la presencia de hemoglobinopatías puede ser importante en cualquier procedimiento de medida de HbA1c, para permitir la correcta interpretación de los resultados. Además los pacientes que deseen tener descendencia pueden acudir a consejo genético y prevenir posibles casos de enfermedades asociadas a estas hemoglobinas.

Bibliografía:

- Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. J Diabetes Sci Technol. 2009;3(3):446-451.
- David C. Klonoff, MD, FACP, FRCP (Edin), Fellow AIMBE. Hemoglobinopathies and Hemoglobin A1c in Diabetes Mellitus. J Diabetes Sci Technol. 2020; 14(1):3-7.

251
ESTABLECIMIENTO DE VALORES DE REFERENCIA LOCALES DE PTHI: MÁS ALLÁ DE LOS VALORES DE REFERENCIA COMERCIALES

F. Berga Montaner, M. Santés Bertó, B. García García, M.A. Ballesteros Vizoso, P. Gallego Angui, C. Gómez Cobo, M.I. Pastor García, A. Barceló Bennàssar.

Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: La Hormona Paratiroidea intacta (PTHi), junto con la Vitamina D (Vit-D), ejerce un papel esencial para la regulación de la homeostasis de Ca y P.

El cambio a un nuevo fabricante (Abbott Diagnostics) para determinar PTH requiere de un estudio de intercomparabilidad entre ambas técnicas y la evaluación y verificación de los valores de referencia (VR) proporcionados por el fabricante. Además, está descrita la dependencia de la localización geográfica y la edad en los valores de PTH, mientras que los VR proporcionados por las casas comerciales suelen realizarse con adultos jóvenes y no siempre siguiendo las recomendaciones de las sociedades internacionales.

Objetivos: Estudio de intercomparabilidad de la PTH y evaluación de los VR proporcionados por el nuevo fabricante.

Obtención de VR propios para la PTH según grupos etarios.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio 282 pacientes entre enero y marzo 2022, en grupos etarios (<18, 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 y >80 años) que cumplían siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Los criterios de inclusión fueron:

- Creatinina<1,25mg/dL
- Calcio: 8,4-10,2mg/dL
- Fosfato: 2,3-4,7mg/dL
- Vit-D>30ng/mL

Como criterios de exclusión:

- Procedencia: Nefrología y Endocrinología.
- Diagnóstico: insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, nefropatía, nefrolitiasis, trasplantado renal, tumor renal, hiper/hipoparatiroidismo, paratiroiditis o paratiroidectomía.
- Paciente suplementados con vitamina D con niveles>50ng/mL.

La intercomparabilidad entre casas comerciales se realizó mediante un passing-bablok. La normalidad de la distribución se estudió mediante el test Kolmogorov-Smirnov y los outliers mediante el estudio de Dixon-Reed. El estudio de particiones se llevó a cabo utilizando el estadístico U de Mann-Whitney con una significación estadística de p<0,05. Para la obtención de los VR se calcularon los percentiles 2,5 y 97,5.

Resultados: La Recta de Regresión del Passing-Bablok es: y=1,717x-9,339 con R^2=0,988.

Ambas técnicas no son comparables entre sí, al evidenciarse tanto error sistemático como proporcional e indicando la necesidad de adoptar nuevos VR.

La distribución fue normal tras realizar una transformación logarítmica (p=0,2). El estadístico U de Mann-Whitney señaló la necesidad de agrupar la población en los grupos: <18, 18-49, 50-79 y >80 años (Rango: 8-93 años) con un nivel de significación del 95%. Los VR se muestran en la siguiente tabla:

VR comerciales			VR estimados			
Edad	**VR Roche (pg/mL)**	**VR Abbott (pg/mL)**	**Edad**	**N**	**P2,5 (pg/mL)**	**P97,5 (pg/mL)**
Todas las edades	15,0-65,0	15,0-68,3	**<18**	41	25,70	82,90
			18-49	97	23,76	115,46
			50-79	115	30,25	128,21
			>80	29	30,04	136,59

Conclusiones: Las técnicas de las dos casas comerciales no son comparables, observándose un incremento significativo en los valores obtenidos por la nueva instrumentación. Llama la atención la similitud en los VR proporcionados por ambos fabricantes, cuando existe tanta diferencia entre los resultados de ambos fabricantes.

Al igual que el estudio de intercomparabilidad, los VR obtenidos para nuestra población son más elevados a los indicados en el insert de la técnica, así como indican la necesidad de la división en grupos etarios.

Estos resultados indican la necesidad de comprobar los VR indicados por el fabricante para evitar consecuencias clínicas previamente a su implantación.

Bibliografía:

- Étude comparative du dosage de la PTH sérique sur Architect ci8200® versus Cobas e411®. M. Bensalah, O. Bouayadi, N. Rahmani et al. Ann Biol Clin, 2018; 76(1):61-7.

252
ESTRATEGIA DE LABORATORIO PARA MEJORAR LA EFICIENCIA DEL DIAGNÓSTICO DE HIPERPROLACTINEMIA

V. Castillo Guardiola, C. Acevedo Alcaraz, J.M. Sicilia Piñero, J.M. Egea Caparrós.

Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, San Javier (Murcia).

Introducción: La prolactina es una hormona formada por 198 aminoácidos que se sintetiza en la adenohipófisis.

Una de las causas de hiperprolactinemia es la existencia de un prolactinoma, un tipo de tumor hipofisario secretor de prolactina. Sin embargo, los niveles de prolactina son muy sensibles al estrés, al ejercicio yy al coito, entre otros, así como a la toma de diversos fármacos, entre otros. Por lo tanto, para establecer un diagnóstico de hiperprolactinemia es necesario descartar una causa farmacológica y determinarla tras un reposo de 30 minutos[1].

Objetivos: El objetivo principal del presente estudio es evaluar la utilidad del protocolo de determinación de prolactina en reposo de nuestro hospital para descartar hiperprolactinemias producidas por fármacos o afectadas por una incorrecta preparación para la prueba.

Material y método: Se seleccionaron muestras analizadas en nuestro hospital pertenecientes a 69 mujeres a las que se les había realizado la determinación de prolactina siguiendo el protocolo de reposo. El mismo consistía en tomar una muestra basal de vía periférica y, tras 30 minutos de reposo, una segunda muestra. Previamente las pacientes debían seguir unas recomendaciones consistentes, principalmente, en abstinencia sexual y de ejercicio físico, así como evitar estimulación del pezón y exámenes pelvianos desde 24 horas antes de la determinación.

Los niveles de prolactina obtenidos se dividieron en cuatro grupos[2]:

- Normal: <424 mU/l
- Leve: 424-1060 mU/l
- Moderada: 1060-2120 mU/l
- Severa: >2120 mU/l

Se consultó la historia clínica de las pacientes y se recogió la siguiente información:

- Niveles de prolactina basal y a 30 minutos.
- Si había una analítica previa con niveles de prolactina alterados.
- Si se corregían los niveles de prolactina en los 30 minutos de reposo. Se consideró que existía corrección si los valores en reposo estaban en un grupo inferior a los valores basales.
- Si en el momento del análisis la paciente estaba tomando fármacos que pudieran producir hiperprolactinemia: determinados antidepresivos tricíclicos, antieméticos, anticonceptivos hormonales y progestágenos, entre otros.
- Si tras la prueba se llevó a cabo alguna acción clínica o se alcanzó un diagnóstico de prolactinoma.

Resultados: El 94% de las pacientes (65/69) habían presentado valores alterados de prolactina previamente. De ellos, el 20% (13/65) presentaron niveles basales normales.

En un 32% de las pacientes (22/69) se corrigieron los valores de prolactina tras reposo. Sumadas a las que presentaron niveles basales normales (13/69), fueron un 51% del total.

	Número de pacientes	Porcentaje sobre el total de muestras
Pacientes con prolactina basal normal (A)	13	19%
Pacientes con corrección tras reposo (B)	22	32%
A + B	35	51%

En el 16% de las pacientes tomaban fármacos que podían incrementar los valores de prolactina basal. Los fármacos más frecuentes fueron los anticonceptivos hormonales seguidos de los progestágenos.

Conclusión: Realizar un cribado de las hiperprolactinemias producidas por fármacos, una adecuada preparación a la determinación de prolactina basal así como la realización de la determinación de prolactina tras reposo puede reducir aproximadamente en un 50% las hiperprolactinemias detectadas. Estas medidas permitirían reducir el número de pruebas complementarias así como el tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

Bibliografía:

[1] Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia n.d. https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-pdf-S1575092213000296 (accessed May 17, 2022).

[2] Thapa S, Bhusal K. Hyperprolactinemia. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

253
ESTUDIO COMPARATIVO DE LA HORMONA ANTI MULLERIANA EN SANGRE SECA (DRIED BLOOD SAMPLE) Y EN MUESTRAS DE SUERO

G. Robles Clavel, C. Aibar Valero, L. Mula Sicart, J. Huguet Ballester.

SYNLAB Diagnosticos Globales, Esplugues de Llobregat.

Introducción: La extracción en papel de filtro de sangre seca (DBS) es una técnica muy simple y económica. El El DBS ha pasado de no existir durante muchos años a ganar interés debido al avance de las tecnologías que permiten métodos sensibles y fiables para obtener datos cuantitativos de unas gotas de sangre.

El método AMH en sangre seca es un análisis de sangre simple que mide la hormona Antimulleriana la cual es producida por las células granulosas de los folículos ováricos. Las investigaciones han demostrado que un nivel bajo de AMH indica una reserva ovárica baja y que los sujetos responden mal a los fármacos utilizados en las clínicas de FIV.

Objetivo: El objetivo de este estudio es realizar una comparativa de la determinación de la Hormona Antimulleriana en muestras DBS y muestras de suero.

Material y métodos: Para realizar el estudio se utilizó el kit de Elisa DBS AMH, Ultra sensitive 96-Well ELISA Ref:AL-129 ANSHLABS y el kit Access AMH Advance Beckman Coulter Ref:C62997 para la plataforma de quimiluminiscencia DXI.

Para la comparativa de papel de filtro se utilizaron: 903 Protein Saber Snap Apart Card de Whatman y PKI IVD EU Five Spot Card 100 per pack de Perkin Elmer.

Para la comparativa de resultados se utilizó el Passing Bablok y los parámetros de estudio fueron R: coeficiente de correlación Spearman y la P: nivel de significancia. El programa estadístico usado fue el MedCalc®.

Resultados: Se realizó comparativa entre 3 discos(3,2 cm de diámetro) y 6 discos(1,6cm de diámetro) y muestras de suero. (n=8)

Sueros vs 3 discos: R=0.97 y P=0.0001; Sueros vs 6 discos: R=0.92 y P= 0.0011; 3 discos vs 6 discos: R=0.88 y P=0.0039.

A continuación, se realizó la extracción a 45 mujeres de suero y de sangre en papel de filtro. Se obtuvieron los

siguientes resultados. R= 0.93 y P=<0.0001.

Además, también se realizó la comparativa de 2 tipos de papel de filtro para descartar el error según el papel de toma de muestra. R=0.96 y P=<0.0001 (n=10).

Conclusiones: La R entre el suero y el DBS AMH fue 0.93, P= <0.0001 y se observó que existe una diferencia proporcional negativa. Esto no excluye que el método DBS se pueda utilizar como alternativa al suero.

Las ventajas del DBS son: técnica mínimamente invasiva y autotoma mediante pinchazo en el dedo; la sangre seca inactiva los patógenos y reduce el riesgo de riesgo biológico; no requiere centrifugación; se necesitan pocas gotas de sangre; se puede enviar por correo ordinario y es estable a temperatura ambiente.

Los resultados obtenidos permitirán profundizar en el estudio de La salud de la Mujer pudiendo incorporar otras hormonas: LH, FSH y Prolactina.

Bibliografía:

- Validation of Dried Blood Spot AMH ELISA: A Convenient Alternative to Venipuncture*A.Kumar1, B. Kalra1, A.S. Patel1, T. Kumar1, G.Savjani1. 1Ansh Labs, Webster, TX, USA

254
ESTUDIO DE COMPARACIÓN DE MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE T4 LIBRE MEDIANTE TRES ENSAYOS COMERCIALES

D. Armas Mendez, A. Mtnez-Azkona, L. Gisbert Elguezabal, J. Muga Bustamante, Z. Ascaiturrieta Ostolaza.

IMQ Analisis, Bilbao.

Introducción: La función primaria de la glándula tiroides es la síntesis y liberación de dos hormonas, la Triyodotironina (T3) y la Tiroxina (T4). Las hormonas tiroideas cumplen funciones muy importantes durante el desarrollo, interviniendo en la maduración de muchos tejidos, como el sistema nervioso central, el hueso o el intestino, además en el individuo adulto contribuye al mantenimiento de la función de casi todos los tejidos.

En el manejo inicial de la disfunción tiroidea, la interpretación de los valores de TSH y de las hormonas periféricas T3 y T4 nos permitirán saber si la etiología está en el tiroides o fuera del tiroides. La T4 libre es muy importante desde el punto de vista metabólico, ya que puede convertirse periféricamente en T3, la cual es el un derivado metabólicamente más activo.

Objetivo: Se realizó un estudio con 48 muestras aleatorias de pacientes de ambos sexos en suero el cual se determinó en ellas los niveles de T4 libre por tres métodos analíticos distintos. Las muestras fueron centrifugadas y procesadas el mismo día por todos los métodos.

El objetivo de este estudio es comparar nuestro método, (Access Free T4 es un inmunoensayo de quimioluminiscencia (Beckman Coulter® DXI800) con otros dos métodos disponibles en el mercado de otras casas comerciales.

Materiales y método: Métodos de determinación: Access Free T4 es un inmunoensayo de quimioluminiscencia (Beckman Coulter® DXI800), Inmunoensayo por quimioluminiscencia competitivo (MAGLUMI® 2000 FT4 CLIA) e inmunoensayo de electroquimioluminiscencia ECLIA (COBAS e602 ROCHE®).

Se compararon los resultados mediante el análisis de regresión Passing-Bablok, el análisis diferencias de Bland-Altman mediante el programa estadístico MedCalc ®.

Resultados:

	Passing Bablok	IC 95% ordenada origen	IC 95% pendiente
Beckman v.s. Maglumi	y = 0,688540 + 0,663393 x	0,5590 to 0,7717	0,5667 to 0,8031
Beckman v.s. Roche	y = 0,331500 + 0,900000 x	0,1846 to 0,4958	0,7451 to 1,0526

	Bland-Altman Diferencia de medias (IC95%)
Beckman v.s. Maglumi	0,3508 (0,3066 to 0,3949)
Beckman v.s. Roche	0,2289 (01853 to 0,2726)

Conclusiones:

- La recta de regresión de Passing-Bablok determina que los dos métodos NO son equivalentes con nuestro método de referencia y NO proporcionan mediciones estadísticamente equivalentes, por lo que existe un error tanto sistemático como proporcional (la ordenada en el origen no incluye 0 y la pendiente no incluye 1).
- Según el estudio de Bland-Altman, las diferencias entre los métodos estudiados para la T4L son significativas, ya que el intervalo de confianza (IC 95 %) del sesgo medio no incluye el valor cero.
- En caso, de implementar alguno de los métodos estudiados en nuestro laboratorio, se requeriría realizar nuevos valores de referencia, para la correcta interpretación clínica.

Bibliografía:

- 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;18:988-1028. https://doi.org/10.4158/ EP12280. GL.
- White, GH. Recent advances in routine thyroid function testing. CRC - Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 1987; 24: 315-362.

255
ESTUDIO DE CORRELACIÓN Y CONCORDANCIA ENTRE DOS METODOS DE DETERMINACIÓN DE PEPTIDO C

M.D.M. Sánchez Recio, L. Díez Aliste, M.C. Herrero Fernandez, N. Antoranz Alvarez, R. Iglesias Garcia.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: El Péptido C es una proteína que forma parte de la molécula de proinsulina. En las células beta del páncreas la proinsulina es escindida, generando insulina y péptido C en cantidades equimolares. La concentración del péptido C refleja más fiablemente la secreción pancreática endógena de insulina en pacientes bajo tratamiento de insulina. Por tanto, su determinación está indicada para conocer el estado de las células beta en pacientes tratados

con insulina, y decidir en consecuencia el tratamiento a seguir. También es útil para el diagnóstico de insulinoma y en el diagnóstico y monitorización de ciertos casos de diabetes. Cada vez más están aumentando las peticiones de péptido C en nuestro laboratorio y nos planteamos la introducción de dicha técnica.

Objetivo: Comparar los valores de péptido C obtenidos con un método de inmunoensayo quimioluminiscente en el centauro de Siemens en nuestro laboratorio de referencia y otro electroquimioluminiscente en el cobas e 801 de Roche.

Material y métodos: Se analizan por los dos métodos las muestras de suero de 82 pacientes de edades comprendidas entre 5 y 80 años (media= 51.7). De los cuales el 48% eran hombres y 52% mujeres. Para el análisis estadístico utilizamos el programa MedCalc v20.106 utilizando la prueba Kolmorov-Smirnov, Shapiro-Wilk, la correlación de Spearman, la regresión de Passing-Bablok y la comparación gráfica de Bland-Altman.

Resultados: Según la prueba de Kolmorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk los datos no siguen una distribución normal ($p<0.0001$) y se encontraron los siguientes resultados:

ng/mL	PéptidoC_Roche	PéptidoC_Reference
Mediana	1,515	1,200
IC 95%	1,1265 a 1,8005	0,9000 a 1,4348

La correlación encontrada entre ambos métodos fue buena. El coeficiente de correlación de Spearman Rho = 0.921 con una significancia $p<0,0001$.

La regresión de Passing-Bablock aportó los siguientes resultados:

Ecuación: y (Roche) = 0,0127 + 1,2667 x (Reference)

Pendiente = 1,2667 (IC 95% 1,0963 a 1,4330)

Ordenada en el origen = 0,0127(IC 95% -0,0877 a 0,1281)

No existen diferencias sistemáticas constantes porque el IC 95% de la ordenada en el origen incluye el valor 0 pero sí existen diferencias sistemáticas de tipo proporcional ya que el IC 95% de la pendiente no incluye el valor1.

Según la gráfica de Bland-Altman existe una buena concordancia para valores bajos pero, para valores más altos existe mayor disparidad aunque no son muchos los casos que encontramos porque no tenemos muchos casos en nuestro muestreo.

Discusión: Los métodos no son intercambiables puesto que tenemos un error de tipo proporcional encontrando valores más altos con el método de Roche que con el método de Reference y por tanto se deben adoptar valores de referencia distintos para cada técnica.

Bibliografía:

- Martínez Morillo E, Gella Tomás F.J, Alonso Nieva N, Boned Juliani B, Canalías 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.Abril 2011

256
ESTUDIO DE LA DEMANDA DE VITAMINA D EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

M.F. Font Picó, X. Gabaldó Barrios, S. Cladellas Núñez, L. Castro Reyes, M. Cárcel Pérez, J. Sánchez Cortés.

Hospital Universitari Sant Joan, Reus.

Introducción: El déficit de vitamina D es un problema común en la población. Además del papel de la vitamina D en el desarrollo esquelético y el mantenimiento de la masa ósea se le han atribuido otros efectos relacionados con la salud. La creciente conciencia de que la deficiencia de vitamina D afecta a gran parte de la población y que los efectos en la salud van más allá de la pérdida ósea y la osteoporosis ha desencadenado un aumento exponencial de las pruebas de vitamina D. Las directrices actuales de los organismos científicos recomiendan la medición de 25-hidroxi vitamina D (25-OHD) en la sangre como la prueba preferida para evaluar el estado de la vitamina D.

Objetivo: Realizar una revisión de la demanda de vitamina D en nuestro laboratorio.

Material y métodos: Se analizó el número de peticiones de vitamina D anuales de 2012 a 2019.

A continuación, se eligieron aleatoriamente 400 peticiones de 2020 de nuestro laboratorio. Se consultó la historia clínica y por qué motivo se solicitaron las peticiones, para clasificarlas en recomendable o no recomendable según si siguen o no las guías clínicas.

Resultados: Se recogieron el número de peticiones anuales de vitamina D en nuestro laboratorio de los últimos años, que aumentaron de 342 (en 2012) a 23325 (en 2019), se puede observar un aumento exponencial en el número de peticiones a partir del año 2015. El aumento exponencial de peticiones, debido al descubrimiento de nuevos papeles de la vitamina D, generó un descontrol en el laboratorio para decidir si las determinaciones se tenían que realizar o no.

Año	Número de peticiones
2012	342
2013	523
2014	793
2015	10645
2016	16292
2017	19830
2018	22556
2019	23325

Tabla 1. Distribución del número de peticiones por año.

De las 400 peticiones de vitamina D estudiadas de 2020, el motivo de solicitud del 68% de las peticiones se clasificó como no recomendable según las guías clínicas, lo que supuso un sobrecoste innecesario para el laboratorio.

Enfermedad	Total	Total %
Recomendable		
Enfermedad renal crónica	60	15
Osteoporosis	21	5,3
Fractura de cadera	11	2,8
Enfermedad de Crohn	3	0,8
Déficit de vitamina D	5	1,3
Enfermedad hepática	5	1,3
Cirugía bariátrica	6	1,5
Otros	17	4,3
Total	128	32
No recomendable		
Diabetes	10	2,5
Obesidad y enfermedad de lípidos	48	12
Artritis	17	4,3
Hipertensión arterial	30	7,5
Anemia	5	1,3
Hipotiroidismo	14	3,5
Cáncer	23	5,8
Estudio básico de salud	42	10,5
Lupus	5	1,3
Otros	78	19,5
Total	272	68

Tabla 2. Distribución del número de peticiones en función del motivo de solicitud.

Conclusión: El número de peticiones de vitamina D ha aumentado de forma exponencial en los últimos años. El motivo de petición del 68% de las peticiones que se consultaron en la historia clínica era no recomendable según las guías clínicas. El laboratorio debería redactar un protocolo para reducir el exceso de peticiones de vitamina D y evitar el sobrecoste.

Bibliografía:

- E. Urgell, R. Alfayate, R. Ferrer, ML. Granada, E. Álvarez, E. Berlanga, G. Casals, C. García, N. López, R. Rigo, P. Sánchez, ME. Torregrosa. RECOMENDACIONES PARA LA VALORACIÓN BIOQUÍMICA DEL ESTATUS DE VITAMINA D. Posicionamiento de la Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML)

257
ESTUDIO DE PERFIL TIROIDEO EN EL EMBARAZO

M.D.L.Á. Zafra Delgado, D.T. Jerónimo Guerrero, M.J. Pastor Camacho, A.B. García Ruano, M. Martín Alcolea.

Hospital Universitario de Jaén, Jaén.

Introducción: Los trastornos tiroideos pueden preceder o desarrollarse durante el embarazo. El embarazo no cambia los síntomas de hipotiroidismo e hipertiroidismo. La afectación fetal depende del trastorno tiroideo en cuestión y de los fármacos utilizados para el tratamiento. Si el hipertiroidismo no se trata puede haber recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG), preeclampsia y muerte fetal. Si el hipotiroidismo no es tratado puede aparecer deterioro en el desarrollo intelectual de los niños y aborto espontáneo.

En nuestro laboratorio tenemos desde hace años un estudio de protocolo en el embarazo el cual consiste en que si la petición es de Atención Primaria y la Tirotropina tiene un valor superior a 4 µUI/mL, se da de alta una Tiroxina (libre) y unos Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO). La American Thyroid Association (ATA) amplia los anti-TPO cuando los niveles de TSH es superior 4.0 µUI/mLdejando los dos valores como válidos.

Objetivos: Estudiar disfunción tiroidea en gestantes con hipotiroidismo.

Material y método: Se realizó la búsqueda en la base de datos de la aplicación informática del laboratorio Infinity las embarazadas que se les solicitó TSH entre 2018 y 2019. Para ello se han recopilado los datos de las embarazadas de atención primaria a las que se les ha realizado tirotropina (TSH) entre la semana 9-10 de gestación. De esas queríamos saber qué embarazadas tenían los anti-TPO positivos, es decir que tuviesen enfermedad tiroidea autoinmune. Los valores considerados normales para la anti-TPO son desde 0 hasta 34 UI/ml. Aquellas que tengan anti-TPO superior a 34 UI/mLtienen enfermedad tiroidea autoinmune. Se investigó una población de embarazadas que han venido para el cribado programado del estudio de perfiil tiroideo descrito anteriromente. La metodología usada para determinar la tirotropina (TSH), la Tiroxina libre (T4 libre) y los Ac antiperoxidadasa tiroidea (anti-TPO) es por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en el Analizador Cobas e 801 de Roche.

Resultados: A 3811 embarazadas se les solicitó la TSH entre los años 2018-2019. De ellas, 285 tenían hipotiroidismo subclínico (TSH > 4,2 µUI/mL), 167 tenían hipertiroidismo subclínico (TSH < 0,270 µUI/mL) y el resto eran eutiroideas (TSH 0,270-4,200 µUI/mL). A 308 embarazadas se les hizo el test de anti-TPO porque los rangos de TSH eran > 4 µUI/mL. De esas 91 presentaban Ac anti-TPO positivos lo cual significa que 91 embarazadas tienen enfermedad tiroidea autoinmune.

Conclusión: De un total de 3359 embarazadas a las que se les realizó la TSH entre los años 2018-2019, un 87% fue eutiroidea, un 5% tenían hipertiroidismo y un 8% tenían hipotiroidismo y un 3% de esas embarazadas tenían enfermedad tiroidea autoinmune. La enfermedad tiroidea en el embarazo es importante porque las alteraciones tiroideas son la segunda cusa de complicaciones endocrinológicas durante el embarazo después de la diabetes. Además tiene consecuencias sobre el feto como se ha mencionado en la introducción.

Bibliografía:

- Douglas S Ross. Overview of thyroid disease and pregnancy. UpToDate. April 2022.

258
ESTUDIO DEL CAMBIO EN EL PUNTO DE CORTE DEL CORTISOL EN SALIVA

M. Linares Torres, L. Alcázar García, A. Rodríguez Torres, A. Arroyo Vega, M. Rosillo Coronado, A. Gómez Lozano, S. Ouriach Makrini, A. García Cano.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: El cortisol es una hormona esteroide sintetizada por la corteza suprarrenal. Estimula la gluconeogénesis, la glucogenogénesis hepática, la lipólisis y la proteólisis. También tiene propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.

El síndrome de Cushing es un conjunto de síntomas derivados del exceso de glucocorticoides(1). La determinación nocturna del cortisol en saliva (CORS) forma parte del screening bioquímico de esta patología(2), junto con la cortisoluria de 24h y el test de supresión con dexametasona. En esta prueba analizamos la concentración de cortisol libre en saliva a una hora en la que su concentración, dado su ritmo circadiano, es mínima (23:00h). En Cushing se pierde este ritmo circadiano, por lo que presentan un CORS elevado.

Analizamos el cortisol en saliva por electroquimioluminiscencia en el analizador COBAS-e6000 (Roche Laboratories). En la última revisión del insert(3), la casa comercial ha actualizado el punto de corte tras realizar un nuevo estudio de valores de referencia con un mayor número de pacientes sanos. Pasando de tener un punto de corte <5,74nmol/L a <7,56nmol/L.

Objetivo: Estudiar la concordancia de resultados de cortisol en saliva con ambos puntos de corte.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo con 608 muestras de cortisol en saliva analizadas durante todo el año 2021, las cuales fueron informadas con el punto de corte 5,74nmol/L. Las variables registradas fueron: fecha de extracción, [cortisol en saliva] (Cobas-e6000, Roche Laboratories) y cortisoluria de 24h (Architect-i2000, Abbott Diagnostics). Para el cortisol en saliva se utilizan 2 puntos de corte: 5,74nmol/L y 7,56nmol/L. Para la cortisoluria se utiliza el punto de corte: 140µg/24h.

Análisis estadísticos realizados en R commander. Se realizó un test de Chi2 para comprobar que ambas variables están asociadas. Tras comprobarlo se realizó test Kappa de Cohen, donde se ha dicotomizado la variable ''cortisol en saliva'' en ''Patológico/Sano'' de acuerdo a cada uno de los puntos de corte descritos.

Resultados:

	ANTERIOR Punto de corte <5,74nmol/L		
NUEVO Punto de corte <7,56nmol/L	PATOLÓGICO	SANO	
PATOLÓGICO	77	0	77(12,7%)
SANO	10	521	531(87,3%)
	87(14,3%)	521(85,7%)	608(100%)

Chi-square	520,01
Nivel de significancia	<0,0001

Kappa	**0,93**
CI95%	0,886-0,973

De los 608 había 10 resultados discrepantes (1,6%), de los cuales 9 tenían realizada la determinación de cortisoluria de 24h.

Cortisol en saliva (nmol/L)	CORS Punto de corte <5,74nmol/L	CORS Punto de corte <7,56nmol/L	Cortisoluria (µg/24h)	Cortisoluria Punto de corte <140µg/24h
5,80	Patológico	Sano	36	Sano
5,98	Patológico	Sano	65	Sano
6,32	Patológico	Sano	24	Sano
6,40	Patológico	Sano	42,5	Sano
6,56	Patológico	Sano	23,75	Sano
6,65	Patológico	Sano	-	-
6,69	Patológico	Sano	60,2	Sano
6,82	Patológico	Sano	70	Sano
7,00	Patológico	Sano	75,6	Sano
7,27	Patológico	Sano	51	Sano

Conclusiones: Los dos puntos de corte presentan muy buena concordancia (kappa=0,93). Solo hay un 1,6% de resultados discrepantes, en los que con el punto de corte anterior se diagnosticarían como patológicos y con el nuevo punto de corte se considerarían sanos. A parte, ninguno de los resultados de cortisoluria de estos pacientes discrepantes era patológico, lo que iría en concordancia con el nuevo punto de corte de 7,56nmol/L establecido por la casa comercial.

Bibliografía:

- Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. Eur J Endocrinol. 2015 Oct;173(4):M33–8.
- Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens. 2016 Sep;23(3):209–15.
- ROCHE - eLabDoc [Internet]. [cited 2022 Jun 14]. Available from: https://pim-eservices.roche.com/eLD/web/es/es/products/CPS_000459 searchTerm=Elecsys%20Cortisol%20II&catalog=HealthcareProfessional&orderBy=Relevance

259
EVALUACIÓN DE LA INTERFERENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA EN LA DETERMINACION DE TIROGLOBULINA

D. Navarro Calderón, V.D.A. Moral Ortiz, A. Verdejo González, A. Pérez Rodríguez, J. Gorrín Ramos, N. López Lazareno.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La concentración de tiroglobulina (Tg) aumenta, tanto en las condiciones benignas (enfermedad de Graves o tiroiditis), como en el cáncer de tiroides. Por lo tanto, es un indicador inespecífico de enfermedad tiroidea y actualmente el principal marcador tumoral usado para el seguimiento de los pacientes con cáncer papilar o folicular de tiroides.

La precisión analítica en la determinación de marcadores tumorales es clave para la evaluación de los pacientes. La interferencia más importante en la determinación de Tg es

la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAb), se desconoce desde que concentración de TgAb resulta una interferencia importante en el análisis de Tg.

Objetivo: Evaluar la interferencia de los TgAb en la medición de la Tg sérica con el fin de conocer a que concentración de TgAb comienza a ser una interferencia importante en la determinación de Tg.

Material y método: Para alcanzar las concentraciones de Tg y TgAb con las que queríamos llevar a cabo el estudio se han utilizado muestras con presencia de Tg y con valores indetectables de TgAb y de manera inversa, muestras con valores indetectables de Tg y presencia de TgAb. Se han preparado disoluciones de diferente concentración de Tg (10 µg/L, 25 µg/L, 50 µg/L, 100 µg/L y 250 µg/L), para cada concentración conocida de Tg se han preparado otras disoluciones con concentración creciente de TgAb (0.5 UI/mL, 1 UI/mL, 5 UI/mL, 10 UI/mL, 20 UI/mL, 30 UI/mL, 50 UI/mL y 100 UI/mL). Las mediciones de Tg se realizaron mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en el equipo Cobas e411 (Roche®), se calculó el porcentaje de recuperación de la Tg y se estudió si existía correlación entre la concentración de TgAb y el porcentaje de desviación de Tg.

Resultados: Se observa que a concentraciones bajas de TgAb no existe interferencia, en todas las muestras donde la concentración de TgAb es igual o menor a 10 UI/mL, el porcentaje de recuperación se encuentra entre 90-102% (se considera aceptable un porcentaje de recuperación de Tg de ±10%), a partir de esta concentración se ve afectada la cuantificación de Tg en todos los casos disminuyendo a medida que aumenta la concentración de TgAb. Se aprecia un descenso de Tg muy llamativo en las muestras que más concentración de Tg tenían (250 µg/L), ya que por ejemplo con una concentración de TgAb de 20 UI/mL el porcentaje de recuperación es menor de 70%. En el resto de muestras con una concentración menor de 250 µg/L de Tg y concentración de TgAb de 20 UI/mL el porcentaje de recuperación es menor de 85%.

Conclusión: Según los resultados obtenidos, la concentración de Tg no se ve afectada a concentraciones de TgAb inferiores a 10 UI/mL, por lo tanto, conociendo estos resultados lo más recomendable sería determinar los TgAb en todas las muestras de Tg y si la concentración de TgAb es superior a 10 UI/mL, informar de la interferencia negativa que puede producir la presencia de TgAb y, por lo tanto, la poca validez del resultado.

Bibliografía:

- Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, et al. "Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications" *J Clin Endocrinol Metab*; Vol: 99, (2014): 4589-4599.
- Madureira D, Prazeres S, Pedro MS, et al. "In vitro assays to test the interference of anti-thyroglobulin antibodies on thyroglobulin measurement" *Endocrine*; Vol: 33, (2008): 40-44.

260
EVALUACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE HORMONAS ANABÓLICAS DURANTE EL CICLO MENSTRUAL DE MUJERES ATLETAS

I. Moreno Parro, J. Díaz-Garzón Marco, P. Fernández-Calle, A. Buño Soto.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: Las fluctuaciones hormonales durante el ciclo menstrual (CM) podrían explicar algunas de las variaciones fisiológicas que impactan sobre el rendimiento físico de las atletas. Se ha postulado que las hormonas anabólicas y con efecto sobre el metabolismo de carbohidratos tienen una gran implicación y pueden estar afectadas por fluctuaciones durante el CM. Conocer estas variaciones tendría una gran utilidad para adaptar la actividad física de las atletas, maximizando la respuesta anabólica al ejercicio.

Objetivo: Evaluar las posibles fluctuaciones durante el CM de la concentración de la hormona del crecimiento (GH), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y la insulina en mujeres que practican deporte de resistencia, principalmente, a costa del metabolismo aeróbico.

Material y método: Se recogieron muestras de 15 mujeres triatletas durante 11 meses (periodicidad mensual). La obtención de las muestras se realizó asegurando la estandarización de las condiciones preanalíticas (entre 7-9 a.m.), y se determinaron por duplicado GH, IGF-1 e insulina por inmunoensayo (Immulite y Atellica, Siemens Healthineers). En cada visita las atletas indicaron la fecha de última regla, calculándose el día del CM y la fase en la que se encontraban (FF=fase folicular, FL=fase lútea). Para el análisis se consideraron aquellos resultados cuyos CM tenían una duración normal (28±7 días). Se estudió la distribución de las variables mediante test de Kolmogorov-Smirnov y se emplearon modelos lineales generalizados con medidas repetidas, usando el algoritmo *generalized estimating equation,* para comparar ambas fases (diferencias estadísticamente significativas si $p<0,05$). Se representó la evolución de la concentración de GH, IGF-1 e insulina a lo largo del CM y se realizó un estudio de tendencia por intervalos de tiempo. Estos intervalos fueron seleccionados para cada hormona a partir de las tendencias observadas mediante inspección visual en la representación. Se han utilizado los programas estadísticos SAS 9.3 y R 4.0.2.

Resultados: Las atletas tenían entre 25-43 años y se obtuvieron un total de 79 muestras. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de ninguna de las hormonas entre fases. A pesar de que las concentraciones de estas hormonas tienden a ascender durante el momento de ovulación y hasta el final del CM, no se observó una tendencia estadísticamente significativa en ninguno de los casos.

Conclusión: Nuestros resultados indican que la concentración de GH, IGF-1 e insulina en mujeres que practican ejercicio, principalmente aeróbico y sostenido en el tiempo, es independiente del momento del período del CM. Sin embargo, dadas las tendencias observadas no se puede descartar que pudieran resultar significativas en estudios específicos en una población con mayor número de sujetos y muestras.

	Fase		Valor-p	Intervalos (días)		
GH (ng/mL)	FF(n=49)	FL(n=30)	p=0,552	0-5	6-15	>15
	3,38(0,75-7,03)	4,14(0,41-9,73)		n=23 2,18(0,82-4,72)	n=30 4,42(0,82-8,26)	n=26 4,14(0,37-9,92)
Insulina (mU/L)	FF	FL	p=0,592	0-8	9-20	>20
	4,58(3,89-6,62)	4,92(3,93-5,53)		n=33 4,58(3,90-6,40)	n=35 4,42(3,77-6,28)	n=11 5,34(4,60-6,91)
IGF-1 (ng/mL)	FF	FL	p=0,942	0-20		>20
	169±36,5	171±37,5		n=68 169,04±34,61		n=11 173,64±49,37

Tabla 1. Mediana (IQR) para GH e insulina (distribución no paramétrica) y media±SD para IGF-1 (distribución paramétrica) en cada fase y para cada uno de los intervalos. (Comunicación 260

Bibliografía:
- Meignié A. The Effects of Menstrual Cycle Phase on Elite Athlete Performance: A Critical and Systematic Review. Front Physiol. 2021;12:654585.
- Iwańska D. The effect of the menstrual ccle on collagen metabolism, growth hormones and strength in young physically active women. Biol Sport. 2021;38(4):721-8.

261
EVALUACIÓN DE LOS VALORES DE REFERENCIA DE 3-METOXITIRAMINA EN ORINA NOCTURNA

I. Ortega Madueño, J. Guillén Reyes, D. López Mecández, M.D. Ibañez Royo, M.J. Torrejón Martínez, M. Martínez-Novillo González.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: Las catecolaminas primarias (dopamina, epinefrina y norepinefrina) son producidas por la glándula adrenal y por las células del sistema nervioso simpático. Se liberan al torrente sanguíneo y una vez completada su acción se metabolizan para formar las metanefrinas (metanefrina, normetanefrina y 3-metoxitiramina). En condiciones normales, estos metabolitos están presentes en suero y en la orina en cantidades pequeñas y de manera fluctuante. Sin embargo, los feocromocitomas (tumores de la glándula adrenal) u otros tumores neuroendocrinos (paragangliomas y neuroblastomas) pueden sintetizar grandes cantidades de catecolaminas provocando un gran aumento de las concentraciones de estas hormonas y de sus metabolitos tanto en sangre como en orina.

La determinación de metanefrinas en orina se utiliza para confirmar o descartar la presencia de feocromocitoma o paraganglioma, para monitorizar la eficacia del tratamiento y para detectar la aparición de recidivas.

La muestra de elección es orina de 24 horas, pero debido a las dificultades que presenta normalmente la recogida de este tipo de muestra, en la guías actuales se empieza a recomendar cuantificar estos metabolitos en orina nocturna y expresar los resultados normalizados por creatinina.

El método de referencia para la cuantificación de las metanefrinas y sus metabolitos es la cromatografía de alta resolución (HPLC) tras hidrólisis ácida.

Objetivos: Evaluación de los valores de referencia de la 3-metoxitiramina normalizados con creatinina en orina nocturna.

Materiales y métodos: Se recogieron 358 muestras de orina nocturna (228 mujeres y 130 hombres) en individuos libres de patología adrenal con edades comprendidas entre 20 y 94 años.

Se cuantificó la 3-metoxitiramina mediante HPLC con detector electroquímico (Shimazdu®) mediante un método comercial (RECIPE®) para la cuantificación de metanefrinas fraccionadas en orina.

Se midió la creatinina mediante colorimetría (Jaffé cinético) en el autoanalizador AU5800 (Beckman®).

Los resultados de 3-metoxitiramina se expresaron µg/g de creatinina en orina.

Los cálculos estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa MEDCALC. Los valores de referencia se calcularon mediante los percentiles P_5-P_{95}, de manera que se incluyó al 90% de la población estudiada.

Para evaluar la estratificación de los valores de referencia por sexos y por edad, se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney.

Resultados: Los resultados obtenidos se recogen en la siguiente tabla:

	P_5-P_{95} µg/g de creatinina	RIQ µg/g de creatinina	Mediana µg/g de creatinina	
Todos	42.5- 176	66.8-117.8	91.9	
Hombres	33.6-158	58.9-88.7	81.6	p < 0.001
Mujeres	47.2-180.7	92.7-106.4	100.8	
Menores de 60 años	39-167	71-119	92.7	p = 0.2905
Mayores de 60 años	47-182	63-116	90.7	

Al estratificar la población por sexos se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los rangos de referencia de cocientes 3-metoxitiramina/creatinina para hombres y para mujeres.

Sin embargo, al estratificar por edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas dentro del grupo estudiado.

Conclusiones: Los resultados obtenidos obligan a utilizar intervalos de referencia estratificados por sexo a la hora de implantar en la rutina asistencial los nuevos valores de referencia de 3-metoxitiramina/creatinina en orina nocturna.

Bibliografía:
- Kudva, Y.C., The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab, 88 (2003). pp. 4533-4539.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, establishing and verifying reference intervals

in the clinical laboratory, Approved guideline–3rd edition. EP28-A3c. Wayne: NCCLS; 2010.

262
EVALUACIÓN DE UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA DETECCIÓN DE FALSAS HIPERPROLACTINEMIAS

M. Garrido Contreras, S. Fernández Landázuri, L. Thomlimson Alonso, A.I. Díez Peña, P. Ascorbe Salcedo, A. Fontán Abad.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción: La prolactina es una hormona peptídica secretada por las células lactotropas de la adenohipófisis. Su principal función es iniciar y mantener la producción de leche durante el periodo de lactancia y se encuentra regulada principalmente por la dopamina, la cual ejerce un efecto inhibidor sobre la misma. La hiperprolactinemia es uno de los desórdenes endocrinos más comunes del eje hipotálamo-hipófisis, y se define como niveles de prolactina superiores a 23 ng/mL en mujeres. Su etiología es muy variada y puede incluir causas fisiológicas, patológicas o farmacológicas.

Dos de las principales situaciones que producen falsas hiperprolactinemias son: la presencia de macroprolactina y estrés durante la extracción. Por este motivo, se realiza una curva de prolactina, que consiste en la medida de prolactina basal y a los 20 minutos. Con este tiempo de reposo se pretende disminuir el estrés, pero debido a un segundo pinchazo, este factor sigue estando presente. Por lo cual, se decide implantar un nuevo procedimiento para la obtención de muestra consistente en colocar un catéter y evitar así la segunda venopunción.

Objetivo: Comprobar si la implantación del nuevo procedimiento reduce el porcentaje de falsas hiperprolactinemias.

Material y métodos: Se realiza una búsqueda en el Sistema Informático de Laboratorio para obtener los datos de prolactina basal y prolactina de 20 minutos antes del establecimiento del nuevo protocolo y tras el mismo. En ambos casos esta búsqueda se realiza entre un periodo de tiempo de 1 año. Las determinaciones se realizaron en los autoanalizadores Cobas 8000 de Roche Diagnostics mediante electroquimioluminiscencia.

Resultados: Entre diciembre de 2019 y diciembre de 2020 se realizaron 375 curvas de prolactina. De ellas, 295 no presentaron normalización de sus valores a los 20 minutos. Por el contrario 80 de las mismas (21.33%) si se normalizaron, presentando valores dentro del rango de referencia.

Tras la implementación del nuevo procedimiento en enero de 2021, se estudiaron las determinaciones entre febrero 2021 - febrero 2022. En este periodo se realizaron 354 curvas de prolactina. No presentaron normalización 289 pacientes, y 65 (18.36%) sí que disminuyeron sus niveles y se normalizaron. Las curvas de prolactina incluyen un periodo de reposo de 20 minutos antes de la toma de muestra con catéter con este nuevo protocolo.

Conclusiones: El estudio de hiperprolactinemias es fundamental para descartar falsas elevaciones de prolactina. Al comparar las curvas de prolactina antes y después del nuevo procedimiento observamos que no existe una reducción del porcentaje de pacientes que presentan un valor dentro del rango de referencia tras 20 minutos post-catéter. Podemos concluir que esta nueva estrategia no consigue reducir el número de hiperprolactinemias en nuestra población.

Bibliografía:

- Almazrouei R. et al. Utility of cannulated prolactin to exclude stress hyperprolactinemia in patients with persistent mild hyperprolactinemia. Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes, 14, 2021, 1-7.
- Robles J. et al. Empleo de un nuevo protocolo de extracción y disminución de las falsas hiperprolactinemias. Endocrinología y nutrición, 57:7, 2010, 296-300.
- Searle L. et al. A cannulated prolactin series reduces the need for further investigations in women with infertility and lowers the number of false positive screening prolactin measurements. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 61:6, 2021, 949-954.

263
EVALUACIÓN DEL PROPÉPTIDO-AMINOTERMINAL DEL PROCOLÁGENO TIPO 1 (P1NP) EN PACIENTES MENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS

M. Giralt Arnaiz, N. Diaz Troyano, A.E. Garcia Fernández, M. Benito Jimenez, I. Allué Espejo, L. Rodriguez Gimenez, R. Ferrer Costa.

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Introducción: La evaluación sistemática de los marcadores de recambio óseo (MRO) en el estudio de la osteoporosis todavía no está establecido, aunque la mayoría de estudios concluyen que pueden ser de utilidad para monitorizar el cumplimiento y la respuesta al tratamiento. Los MRO recomendados por la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) y la *IFCC* son el propéptido-aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) y el telopéptido carboxilo-terminal del colágeno tipo I (CTX)(1).

No está claro cuáles deben ser los valores objetivo del P1NP en pacientes tratados con fármacos antiresortivos, pero las guías coinciden en que estos deben disminuir hasta la mitad inferior de los valores de referencia de las mujeres premenopáusicas (2).

Objetivos: Ante la reciente incorporación del P1NP en nuestro laboratorio, nos planteamos estudiar su comportamiento en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, durante la evaluación inicial (sin tratamiento) y la monitorización del tratamiento.

Estudiar si los fármacos antiresortivos reducen las concentraciones de P1NP en suero hasta el valor diana consensuado y si existen diferencias en función del fármaco.

Material y métodos: Se utilizaron los resultados de P1NP obtenidos en nuestro laboratorio por el analizador IDS-iSYS(*Vitro*®) durante el año 2022, solicitados por el Servicio de Reumatología y que pertenecían a mujeres menopáusicas. Los resultados se clasificaron según el tratamiento recibido: sin tratamiento, denosumab, bifosfonatos y teriparatida; y se registró la fecha de inicio de este.

Además, se excluyeron las pacientes que llevaban

tratamientos distintos a los descritos y aquellas con patologías que cursaban con alteraciones importantes de los MRO (tirotoxicosis, fracturas, corticoterapia, etc).

Los valores de referencia del P1NP para nuestro método de medida (P1NP intacta) en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas son 13,7 – 71,7 y 8,2 – 86,6 ng/mL, respectivamente (3).

Resultados: Tras aplicar los criterios de exclusión, nos quedamos con 76 resultados de P1NP (ng/mL), con una edad media de 71 años (rango 52–89), los cuales se describen en la tabla 1.

	n	Media	Min	Max	p25	p50	p75	>1 año de tratamiento
Sin tratamiento	16	67,2	36,8	136,2	45,2	59,2	85,8	
Denosumab	26	24,1	8,5	67,7	13,1	19,1	25,7	84,6% (22/26)
Bifosfonatos	24	43,9	11,9	93,2	28,2	37,4	53,7	83,3% (20/24)
Teriparatida	10	197,7	86,8	230,0	165,3	>230,0	>230,0	80,0% (8/10)

Mientras que el 84,6% de las mujeres que tomaban denosumab conseguían valores objetivo (<42,7 ng/mL), con bifosfonatos solamente el 54,2%. Estas diferencias no se podían justificar a desigualdades en el tiempo que llevaban con el fármaco prescrito, aunque cabe destacar que en el grupo "denosumab" tres de las cuatro pacientes que no alcanzaban valores llevaban menos de un año con el fármaco prescrito.

Conclusión: Las pacientes con teriparatida obtienen las concentraciones de P1NP más elevadas al tratarse de un fármaco osteoformador, pero también se observan valores elevados en mujeres con osteoporosis de alto remodelado todavía sin tratamiento.

Los dos fármacos antiresortivos evaluados disminuyen las concentraciones de P1NP si los comparamos con el grupo "sin tratamiento". No obstante, solo denosumab consigue reducir el P1NP en casi todas las pacientes hasta los valores objetivo después de un año de tratamiento.

Bibliografía:

1. Naranjo Hernández A, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. Reumatol Clin. 2019;15(4):188–210.
2. Vasikaran S, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards. Osteoporos Int. 2011;22(2):391–420.
3. Morovat A, et al. IDS iSYS automated intact procollagen-1-Nterminus pro-peptide assay: Method evaluation and reference intervals in adults and children. Clin Chem Lab Med. 2013;51(10):2009–18.

264
GESTIÓN DE CONSULTAS A ENDOCRINOLOGÍA DESDE EL LABORATORIO DE GESTANTES CON PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA COMPATIBLES CON HIPOTIROIDISMO

E. Cuadrado Galván, L. Mayor García, L. García Díaz, I. Pavón De Paz, T. Pascual Durán.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: La patología de la función tiroidea es relativamente frecuente en gestantes y está asociada a morbilidad maternofetal.

Los límites superiores de referencia de la TSH aceptados por las guías son hasta 2.5 mU/L en el primer trimestre y hasta 3 mU/L en el segundo y tercer trimestre de gestación. Se recomienda considerar tratamiento con levotiroxina con TSH > 2.5 mU/L y Anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (ATPO) positivos, y con TSH entre el valor superior de referencia y 10 mU/L con ATPO negativos.

En nuestro hospital se realizó un estudio que estableció el límite de referencia superior de TSH en el primer trimestre de gestación en 4 mU/L.

Objetivo: Disminuir el tiempo de derivación a Endocrinología de gestantes con TSH > 4 mU/L para valoración, tras implantar un protocolo en el Laboratorio acordado con dicho Servicio.

Material y métodos: El protocolo consiste en lo siguiente: a partir de analíticas de gestantes de primer trimestre con TSH > 4 mU/L:

- Se amplían automáticamente ATPO y tiroxina libre (FT4) si no están solicitadas.
- El facultativo de laboratorio realiza petición de consulta a Endocrinología para valoración y pide analítica de confirmación con TSH, FT4 y ATPO.

Para ello, se configuró un listado en el SIL con las analíticas de primer trimestre de gestantes con TSH > 4 mU/L. En todas las analíticas de primer trimestre se solicitan pruebas de cribado de aneuploidías (β HCG libre y PAPP-A) y TSH.

De la Historia Clínica Electrónica se obtuvieron los siguientes datos para cada paciente: aborto (sí/no), semana de gestación cuando se pide cita con Endocrinología por el laboratorio y cuando se hubiese pedido desde consulta de primer trimestre desde Ginecología, según antiguo protocolo.

De un total de 54 gestantes con TSH > 4 mU/L se excluyeron 6 abortos por anulación de consulta de Endocrinología, un embarazo por control en otro hospital y dos valores outliers debido a gestantes con embarazos avanzados sin control.

El total de gestantes con TSH > 4 mU/L en estudio fue 45.

Resultados: Se comparó el momento de gestación (medido en días) al realizar la petición de cita a Endocrinología, según el servicio peticionario (Laboratorio o Ginecología), para establecer la diferencia en tiempo entre ambas solicitudes (Tabla):

	PETICIÓN DE CITA CON ENDOCRINOLOGÍA	
	DESDE LABORATORIO	DESDE GINECOLOGÍA
Momento de gestación (media ± desviación estándar en días)	76 ± 8.47	88 ± 7.49

Tabla. Días de gestación en el momento de la cita con Endocrinología desde el laboratorio versus desde Ginecología (media de días ± desviación estándar).

Como resultado se ha obtenido un adelanto de 12 días en la solicitud de valoración de gestantes con TSH > 4 mU/L por Endocrinología, cuando la derivación es gestionada desde el laboratorio.

Conclusiones: La implantación de protocolos consensuados entre los servicios clínicos y el laboratorio supone mejoras en la gestión de pacientes, agilización de agendas y disminución en el tiempo de valoración y tratamiento de pacientes por especialistas, como es el caso de las gestantes de primer trimestre con disfunción tiroidea compatible con Hipotiroidismo.

Bibliografía:

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017 Mar;27(3):315-389.

265
GLUCOSURIA EN EL SISTEMÁTICO DE ORINA COMO MEDIDOR DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE ANTIDIABÉTICO ISGLT2

C. Casto Jarillo, J. Galvez Remón, E. Jiménez-Varo.

Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción. Instituto de Investigación Biomédica e Innovación de Cádiz (INIBICA)., La Línea de Concepción.

Introducción: El cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), situado en el túbulo contorneado proximal de la nefrona, es responsable del 90% de la reabsorción de la glucosa filtrada.

En las personas con diabetes mellitus tipo 2, estos cotransportadores se encuentran aumentados en número y en actividad, de tal forma que se ve incrementada la capacidad reabsortiva del riñón, agravándose, por tanto, la hiperglucemia.

Los fármacos inhibidores de este cotransportador (iSGLT2) actúan uniéndose a dichos cotransportadores, de tal manera que inhiben la reabsorción de glucosa facilitando la eliminación de la glucosa por la orina.

El buen uso de los iSGLT2 disminuye las complicaciones crónicas de la enfermedad, aumentando la calidad de vida y reduciendo costes a largo plazo.

El laboratorio constituye una pieza clave para evaluar la adherencia al tratamiento en estos pacientes.

Objetivos: Evaluar la adherencia al trataminento con ISGLT2 mediante la determinación de glucosa en sistemático de orina.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se han analizado las peticiones analíticas con sistemático de orina realizadas en el laboratorio en pacientes diabéticos tratados con ISGLT2 desde el 1 de enero de 2021 hasta 31 diciembre de 2021.

Se ha evaluado la adherencia al tratamiento estudiando el valor de la glucosuria en el sistemático de orina. Se ha considerado glucosuria adecuada la variable glucosuria = 1000 en algún momento durante el periodo estudiado.

Se ha categorizado la variable glucosuria en tres grupos: 1) Pacientes con glucosuria <1000, 2) glucosuria=1000 y 3) pacientes que han presentado valores alternados de glucosuria <1000 e igual a 1000 en algún momento.

La determinación de la glucosa en orina se ha realizado mediante lectura semicuantitativa automática de las tiras reactivas de orina utilizando la técnica de fotometría de la reflectancia. Para ello, se ha utilizdo el equipo AMAX de A. Menarini Diagnostics.

Para el análisis de los datos se ha utilizado el SIL de Modulab, Microsoft Excel y el programa estadístico MedCalc v21.

Resultados: Durante el periodo estudiado se han registrado 1350 determinaciones de estudio de sistemático de orina.

La mediana de edad de los pacientes fue de 66 [IC95% 54-73] años. Ochocientos noventa y siete (55,6%) fueron hombres.

Del total de las determinaciones, 234 (14,5%) presentaron glucosa <1000 en el sistemático de orina, 1120 (69,4%) glucosuria <1000 y 122 (7,6%) de los pacientes estudiados glucosuria <1000 e igual a 1000 en algún momento durante el periodo estudiado.

Conclusiones: Aproximadamente, uno de cada cinco pacientes tratados con iSGLT2 presenta falta de adherencia a la medicación medida por la ausencia de glucosuria franca.

La determinación de glucosuria mediante sistemático de orina es útil para evaluar la adherencia al tratamiento en pacientes diabéticos tratados con ISGLT2.

Bibliografía:

1. Carlos Miranda Fernández-Santos, Mª Isabel Egocheaga Cabello, Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. G*uía Práctica de uso de los iSGLT2 en diabetes mellitus tipo 2*. Farmalia Comunicación, S.L. 2020. URL:https://www.semg.es/images/documentos/20201211_Guia_uso_isglt2_Diabetes_rev.%203.pdf.
2. Vivian E. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Educ. 2015 Dec; 41(1 suppl): 5s-18s.
3. Lee DSU, Lee H. Adherence and persistence rates of major antidiabetic medications: a review. Diabetol Metab Syndr. 2022 Jan 15;14(1):12.

266
HALLAZGO DE INSULINOMA EN PACIENTE CON HIPOGLUCEMIAS

L. Martínez Carreras, M.B. Sanz Pinazo, S.J. Guardia Alés, S. Martínez Martín, M.P. Benayas Bellido, C. Ovivar Oyonarte.

Hospital de Poniente, El Ejido.

Introducción: Los insulinomas son tumores neuroendocrinos pancreáticos poco frecuentes y de origen desconocido. Causan hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno y en general suelen ser pequeños, únicos y benignos. Sin embargo, un 10% de ellos están asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) desarrollando tumores. Los síntomas de hipoglucemia son palpitaciones, sudoración, ansiedad, temblores, cefalea, debilidad, alteraciones visuales, confusión, convulsiones e incluso coma.

Para su diagnóstico se realiza el test de ayuno para la determinación de insulina y péptido C en el momento de la hipoglucemia junto con pruebas de imagen de localización

(resonancia magnética nuclear y SPECT-TC Octreoscan).

A continuación, se reporta el caso de una paciente con diagnóstico bioquímico de insulinoma durante su estancia hospitalaria por hipoglucemias de repetición.

Exposición del caso: Paciente mujer de 55 años de edad con artritis psoriásica diagnosticada en 2019 en tratamiento con metotrexato semanal y defalzacort 6mg/24 horas, es derivada desde residencia por hipoglucemias intermitentes de tres semanas de evolución con sintomatología de cefalea y temblores. En la analítica de urgencias se objetiva una hipoglucemia de 22 mg/dL. Se decide ingreso hospitalario a cargo de Endocrino para estudio de hipoglucemia.

Para comprender la etiología, se inicia test de ayuno de 72 horas de duración. Este test se basa en determinar los niveles de glucosa cada 6 horas tomando únicamente bebidas acalóricas. En el momento en el que se detecta una hipoglucemia se determina insulina y péptido C simultáneamente. En este caso, el test finalizó alrededor de las 24 horas por dos hipoglucemias venosas confirmadas < de 45 mg/dL junto con clínica compatible y un valor de insulina de 12,92 µUI/mL y de péptido C de 3,41 ng/mL. Buena tolerancia al test que transcurre sin incidencias.

También se determinaron los anticuerpos anti-insulina (7,1 UI/mL, VR < 20), así como los niveles de calcio, paratirina intacta (PTH), prolactina y vitamina D que resultaron normales.

Se solicitan las pruebas de imagen y tras la gammagrafia (Octreoscan) se inicia tratamiento con análogo de somatostatina Sandostatin LAR (octreotida de liberación prolongada), ya que con deflazacort 6mg/24 horas no se controlan las glucemias, y se procede al alta para estudio ambulatorio.

Discusión: El laboratorio juega un papel fundamental en el diagnóstico del insulinoma. Se considera indicativo de hiperinsulinismo endógeno concentraciones de insulina ≥ 6 µUI/mL y péptido C ≥ 0,6 ng/mL, determinados en cualquier momento de la prueba de ayuno cuando la glucemia desciende de 45 mg/dL.

Es importante el diagnóstico diferencial con la causa más frecuente que es el tratamiento con hipoglucemiantes orales mediante determinación de sulfonililureas en orina con cromatografía HPLC, así como descartar otras causas de hipoglucemia como puede ser la enfermedad renal crónica, el alcoholismo o la enfermedad de Addison, donde la insulina no esta aumentada.

El tratamiento curativo suele ser la resección quirúrgica, tratando hasta ese momento los episodios de hipoglucemia con diazósido, glucocorticoides o análogos de la somatostatina. La administración de octreotida produce una disminución de la insulina inmunoreactiva circulante. En pacientes con tumores operables, octreotida ayuda a mantener la normoglucemia pre-cirugía.

Bibliografía:

- Halperin Rabinovich, I. Insulinoma. Endocrinol Nutr. 2007;54(Supl 1):15-20.
- Hipoglucemia. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).
- Marek B. Insulinoma--diagnosis and treatment. Endokrynol Pol. 2007 Jan-Feb;58(1):58-62. Polish. PMID: 17354206.
- Okabayashi T. Diagnosis and management of insulinoma. World J Gastroenterol. 2013 Feb 14;19(6):829-37. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.829. PMID: 23430217.

267

HBA1C INFERIOR AL LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN EN UN PACIENTE CON ESFEROCITOSIS HEREDITARIA SIN ANEMIA

M. El Amri Bouharras, J.M. Liébana Cabanillas, E. Gil Ginés, F.J. Díaz Monllor.

Hospital Comarcal de Melilla, Melilla.

Intoducción: La HbA1c es el parámetro de control glucémico más usado en la diabetes.En los últimos años la asociación americana de diabetes lo recomienda además como un criterio diagnóstico,siendo el método de referencia la cromatografía liquida de alta presión (HPLC).En ciertas situaciones la HbA1c no es la medida más adecuada como es el caso de la presencia de hemoglobinopatías, anemias, transfusiones y tratamiento con EPO.Presentamos el caso de un paciente con antecedentes de esferocitosis hereditaria (EH) sin anemia ni transfusiones recientes y que presenta un valor de HbA1c por debajo del rango de linealidad del método HPLC.

Exposición del caso: Varón de 19 años, con antecedentes de EH acude a consulta de endocrinología por retraso estaturo-ponderal.Clínicamente está asintomático,no presenta anemia en hemogramas previos ni precisó transfusiones.Entre las pruebas solicitadas,se le realizan mediciones de anticuerpos anti-transglutaminasa IgA con resultado negativo en ausencia de déficit de IgA, un perfil tiroideo sin alteraciones, resultado normal de la somatomedina C y una glucemia de 92 mg/dL.De todas las pruebas analíticas realizadas lo único llamativo ha sido un resultado de HbA1C de 2,5%,por debajo del límite de linealidad de la técnica (G8 Tosoh,Horiba), bilirrubina total de 3.27 mg/dl (0.30-1.20) a expensas de la no conjugada. Ante estos resultados se revisa el historial médico del paciente constatando la presencia de EH, así como varios miembros de su familia, pero a diferencia de ellos no precisó esplenectomía ni transfusiones.Paralelamente desde el laboratorio añadimos la determinación de haptoglobina y reticulocitos con resultado indetectable y 10.2% respectivamente.Con las determinaciones ampliadas y los antecedentes del paciente confirmamos que se trata de una EH que cursa con hemolisis intravascular sin llegar a traducirse en anemia debido a la regeneración hematopoyética compensatoria.

Discusión: A la hora de valorar cualquier analítica no podemos obviar las especificaciones técnicas de los métodos analíticos ni los antecedentes personales del paciente y aún más cuando se trata de resultados discordantes o llamativos.En el actual caso se obtuvieron valores de HbA1c de 2,5% inferiores al límite de cuantificación de la técnica,si bien esta situación puede darse en el caso de anemias, el fabricante recomienda concentrar la muestra para obtener resultados más exactos.El caso que exponemos no cumple esa condición pues en el hemograma realizado no se encontró anemia.Al tratarse de una EH sin anemia cabría preguntarse si existe una hemolisis intravascular enmascarada por una hematopoyesis compensatoria.Este hecho fue confirmado con los resultados de reticulocitos y la haptoglobina.El caso del paciente refleja una alta tasa de recambio de hematíes cuya vida media al ser acortada, no se exponen el tiempo suficiente a la glucemia del paciente por lo que la HbA1c no puede constituir un reflejo fiel de la

glucemia de este. Si bien en pacientes no diabéticos y con glucemias basales normales, obviar esta situación puede no tener un impacto negativo, en pacientes que, si lo son, una anemia enmascarada puede dar falsas disminuciones de HbA1c y suponer un mal manejo de los pacientes.En estos casos y como alternativa pueden hacerse seguimientos de los mismos con la medida de fructosamina.

Bibliografía:

- Tavares R. HbA1C, fructosamine and glycated albumin in the detection of dysglycaemic conditions. Current Diabetes Reviews.
- 2016;12;14-9.
- Sacks DB. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus.Clin Chem 2011;57:e1-e47
- Coban E. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. Acta Haematol 2004; 112: 126-128.

268
HBA1C Y VARIANTES DE HEMOGLOBINA

M.D. Ibáñez Royo, C. Amor Llamas, M.J. Torrejon Martinez, E. Martinez Gonzalez, M. Molina Fernandez-Posse, P. Ropero Gradilla, M. Martinez-Novillo Gonzalez.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La hemoglobina glicada (HbA1c) es el resultado de la glicosilación irreversible de la valina N terminal de la cadena β de la Hemoglobina (Hb). El valor de HbA1c refleja las glucemias a las que los hematíes se han visto expuestos durante su vida media.

Los cambios estructurales en la hemoglobina se producen por mutaciones puntuales, delecciones o inserciones en los genes que codifican las cadenas de globina. Las moléculas modificadas se denominan variantes de hemoglobina. Se han descrito un gran número de variantes de Hb, la mayoría de ellas son raras y, en estado heterocigoto clínicamente silenciosas.

En el análisis de HbA1c deben considerarse los factores que afectan a la vida media de los hematíes, así como la presencia de diferentes variantes de Hb, que pueden interferir en la medida de HbA1c. Los métodos que utilizan 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 Hb y con recambio normal de glóbulos rojos, se deben utilizar métodos de medida de HbA1c que no se vean afectados por la misma.

Objetivos: Evaluación de muestras que presentan variantes de Hb poco frecuentes mediante 2 métodos: HPLC (Tosoh® G8) y un POCT por inmunoensayo (DCA-Vantage, Siemens®).

Material y método: En un período de 7 meses, en un analizador de HPLC de intercambio iónico, Tosoh® G8 (se detectaron, 23 pacientes heterocigotos para variantes menos frecuentes. Dichas variantes se reanalizaron mediante un método POCT por inhibición de la inmunoaglutinación en látex: DCA-Vantage, Siemens®.

Las muestras fueron secuenciadas, para identificar la mutación causante de la variante de hemoglobina.

Resultados:

Variante	HbA1c% Tosoh	HbA1c% DCAVAntage
Hb Riccarton	5.1	5.1
	7.1	6.9
	5.9	5.7
	7.3	7.2
	6.7	6.5
	5.5	5.5
	5.3	5.3
Hb J Baltimore	4.8	7.2
	3.8	5.4
	4.2	6
	5.5	8.6
Hb Ullevaal	3.6	5.7
	4.4	5.6
	3.3	5.8
Hb Belleville	5.4	6.9
	5.4	7.3
	4.4	5.7
Hb La Desirade	4.02	5.1
Hb Campertown	3.6	5.2
Hb J Valencia	3.05	5.6
Hb J Fannin-Lubbock	5.8	5.9
Hb Hope	5.8	5.2
Hb J Chicago	3.7	5.2

El analizador Tosoh G8, tiene la posibilidad de no informar resultados de Hb A1c cuando la variante detectada afecta al cálculo de áreas (Bellville, La Desirade y Hope), aunque estos pueden ser extraídos directamente del cromatograma. En este grupo de variantes existe una tendencia a la infravaloración de los resultados.

En las variantes J Baltimore, J Chicago, J Valencia, Ullevaal y Campertown se infraestima el resultado HbA1c por HPLC, ya que varias de ellas eluyen conjuntamente con la HbA1c lábil y la A0.

En la Hb Riccarton y Hb Fannin-Lubbock los resultados de HbA1c son similares por ambos métodos.

Conclusiones: Es importante disponer en el laboratorio de un método alternativo, para poder evaluar el estado glucémico de aquellos pacientes diabéticos que presenten variantes de hemoglobina que puedan interferir en la medida por métodos de HPLC.

Bibliografia:

- Association of Public Health Laboratories. Hemoglobinopathies: Current Practices for screening, confirmation and followup. 2015.
- Hemoglobin variants detectec by hemoglobin A1c (HbA1canalisys and the effect on HbA1c measurements. Nasir NM et al. Int J Diabet Ctris 2010; 30(2):86-90.
- 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 Pathol2017; 147:589-595.

269
HEMIPARESIA DERECHA POR SÍNDROME DE MOYA-MOYA EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GRAVES

E.C. Tamayo Hernández, P. Duarte García, A. González Quintana, S. Díaz Díaz, I. Liria González.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El síndrome de moya-moya es una patología poco frecuente, descrita por primera vez en Japón en 1957. Se estima que en Japón la prevalencia es del 2,5 por cada 100.000 niños, convirtiéndose en el trastorno cerebrovascular pediátrico más común. También se han detectado casos en otros lugares del mundo y en adultos; aunque en Europa la incidencia es una décima parte respecto a la de Japón. Este síndrome se caracteriza por la oclusión progresiva de las arterias que conforman el polígono de Willis, así como la formación secundaria de una red colateral de pequeños vasos en la base del cerebro, que ocasionan accidentes isquémicos transitorios o cerebrovasculares.

Exposición del caso: Presentamos el caso de una mujer de 23 años que ingresa en la Urgencia de nuestro Centro por cuadro de hormigueo y debilidad en miembros inferiores derechos, que evoluciona progresivamente hasta dificultar la marcha y producir caídas. No presenta pérdida de control de esfínteres. Se realiza un electrocardiograma donde se observa taquicardia sinusal a 120-130 lpm. Asimismo, la gasometría muestra signos de alcalosis respiratoria aguda con pH de 7.46 y pCO2 de 30. El perfil cardiaco no presenta alteraciones significativas.

A raíz de los resultados obtenidos, el juicio clínico corresponde a hemiparesia progresiva de inicio subagudo por probable lesión inflamatoria, tumoral o infecciosa. Se solicita una punción lumbar para estudio bioquímico y celular del LCR, sin alteraciones significativas. Se amplía un perfil hormonal, marcadores tumorales y proteinograma, destacando un perfil tiroideo alterado compatible con Enfermedad de Graves tal como se muestra en la siguiente tabla:

Parámetro	Resultado	Unidades	Intervalo de referencia
TSH	<0.005	µUI/mL	0.40 – 4.50
T4L	>7.77	ng/dL	0.70 – 1.90
T3L	32.30	pg/mL	2.27 – 5.06
Anticuerpos anti-receptor de TSH	13.70	IU/l	0 – 1.75
Anticuerpos antiperoxidasa	157	UI/mL	5 - 34
Anticuerpos antitiroglobulina	429	UI/mL	10 - 115

La resonancia evidencia infarto hemodinámico en territorio frontera con afectación del centro semioval izquierdo. Destaca, además, importante patología de ambas carótidas con gran engrosamiento de la pared que provoca un afilamiento de estas. A raíz de los resultados de imagen y del laboratorio, se establece el diagnóstico de síndrome de moya-moya secundario a enfermedad de Graves y se inicia inmediatamente tratamiento antitiroideo con carbimazol. Ante la imposibilidad de controlar el cuadro hormonal con fármacos, se somete a la paciente a una tiroidectomía total.

Discusión: Aunque la etiología del síndrome de moya-moya sigue siendo desconocida, se ha constatado su asociación con otros trastornos como la anemia falciforme, la neurofibromatosis de tipo 1 y el síndrome de Down, así como otras patologías como el hipertiroidismo autoinmune aquí descrito. Por ello, ante un paciente con manifestaciones clínicas neurológicas focales agudas es recomendable complementar los estudios de imagen con un perfil tiroideo, que finalmente permita valorar si se trata de un caso de moya-moya secundario a enfermedad de Graves.

Bibliografía:

- Espert R, Enfermedad de moyamoya: aspectos clínicos, neurorradiológicos, neuropsicolológicos y genéticos, Revista de Neurología, vol.66, 2018.
- Jiménez EP, Síndrome de Moyamoya de aparición en la edad adulta en una paciente con neurofibromatosis tipo 1, Revista de Neurología, vol. 33 nª2, 2016, páginas 139-141.
- Lizarazo J, Moyamoya syndrome and Graves' disease in a young woman, Acta Médica Colombiana, vol.38 nº4, 2013.

270
HIPERANDROGENISMO POR HIPERTECOSIS. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Garrido Contreras, S. Fernández Landázuri, L. Thomlimson Alonso, A.I. Díez Peña, P. Ascorbe Salcedo.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción: El hiperandrogenismo es un problema relativamente común en mujeres postmenopáusicas debido a la repentina disminución de estrógenos y al descenso gradual en la secreción de andrógenos, lo que produce un desequilibrio hormonal. Sin embargo, la aparición de síntomas como hirsutismo, alopecia o virilización son raros e indican una patología subyacente que requiere una investigación más exhaustiva. La hipertecosis ovárica es una patología no neoplásica que se caracteriza por la presencia de células de la teca luteinizadas dispersas en el estroma de los ovarios que secretan andrógenos.

Exposición del caso: Paciente de 53 años con menopausia, que presenta hirsutismo facial desde hace 1-2 años sobre todo en barbilla y en labio superior. Acude a su centro de atención primaria porque refiere aumento de vello. La paciente no muestra signos de alopecia, acné o piel grasa. En el control analítico rutinario aparecen niveles de testosterona de 3.04 ng/mL [0-0.48] con una testosterona libre calculada de 35 pg/mL [0-11.5], SHBG de 69 nmol/L [18-114] y DHEA-Sulfato de 1.2 µg/mL [0.4-2.6], junto con FSH de 31.9 mU/mL [26-135], LH de 23 mU/mL [8-58] y cortisol 8 horas de 16.2 µg/dL [10-20]. La ecografía ovárica inicial es normal, por lo que se decide iniciar estudio diferencial por el aumento de testosterona, realizando un test de frenación con dexametasona (0.5 mg/6 horas durante 48 horas), donde la testosterona no presenta supresión.

PREVIO DEXAMETASONA	
Testosterona	3.48 ng/mL
DHEA-Sulfato	1.3 µg/mL
Cortisol 8 h	26.2 µg/dL

TRAS DEXAMETASONA	
Testosterona	3.72 ng/mL
DHEA-Sulfato	0.5 µg/mL
Cortisol 8 h	0.6 µg/dL

Ante estos resultados compatibles con producción ovárica, se repite nueva ecografía ovárica donde se observan ambos anejos agrandados, con endometrio y trompas normales. Tras estos hallazgos se realiza una ooferectomía y una anexectomía bilateral por laparoscopia. El diagnóstico anatomo-patológico definitivo fue hipertecosis ovárica con hiperplasia estromal . Tras 1 mes postcirugía se repitie estudio analítico y se comprueba la normalización de la testosterona. A los 6 meses se observa disminución del hirsutismo en cara.

Discusión: La hipertecosis ovárica es una condición poco frecuente en mujeres postmenopáusicas que se manifiesta con hiperandrogenismo con concentraciones de testosterona superiores a 1.5 ng/mL. El diagnóstico diferencial incluye la secreción androgénica de origen ovárico o tumores adrenales. En este caso donde la ecografía ovárica inicial fue normal, el test de frenación con dexametasona fue fundamental para estrechar el diagnóstico diferencial y descartar un tumor adrenal secretor de andrógenos. Debido a este tipo de situaciones, identificar la causa de la hiperandrogenemia postmenopáusica severa continúa siendo un reto diagnóstico y terapéutico, ya que a menudo las pruebas de imagen pueden no ser concluyentes y requieren una consideración especial. Es aquí donde el papel del laboratorio adquiere gran relevancia y permite llegar al diagnóstico definitivo.

Bibliografía:

- Czyzyk A. et al. Severe hyperandrogenemia in postmenopausal woman as a presentation of ovarian hyperthecosis. Case report and mini review of the literature. Gynecological endocrinology, 33:11, 2017, 836-839.
- Johnson J. et al. A rare case of postmenopausal hyperandrogenism due to ovarian hyperthecosis and hilus cell hyperplasia. Post reproductive health, 28:1, 2022, 51-55.
- Meczekalski B. et al. Hyperthecosis: an underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism. Gynecological endocrinology, 37:8, 2021, 677-682.

271
HIPERCALCEMIA Y GESTION DE LA DEMANDA: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Liberal Lezaun, D. Quílez Ágreda, S. Bouza Bouza, N. Tirapu Fernandez De La Cuesta.

Hospital Reina Sofía, Tudela.

Introducción: El hiperpratiroidismo primario (pHpt) presenta una incidencia en España de 10-15 casos/100.000 habitantes y año. Es más frecuente en mujeres y tras la menopausia.

Suele estar causado por un adenoma, habitualmente aislado, aunque puede formar parte de ciertos trastornos hereditarios en los que aparecen tumores en varias glándulas endocrinas (Neoplasia Endocrina Múltiple-MEN).

El pHpt es debido a una hiperactividad de una o más glándulas paratiroideas, provocando el aumento de las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH) y a su vez del calcio en sangre (hipercalcemia), El pHpt es la causa más frecuente de hipercalcemia.

Los síntomas principales son la nefrolitiasis, las fracturas óseas, las enfermedades cardiovasculares, los trastornos neuropsiquiátricos, y la debilidad muscular. Estos últimos más frecuentes en ancianos.

El diagnóstico se establece midiendo las concentraciones de hormona paratiroidea y de calcio en la sangre.

El tratamiento habitual consiste en extirpar una o más glándulas hiperactivas.

La detección de niveles elevados de calcio puede ayudar a diagnosticar pHpt antes de la aparición de los síntomas, reduciendo la morbi-mortalidad y el gasto sanitario. Es interesante implementar estrategias de Gestión de la Demanda para tal fin.

Exposición del caso: Mujer de 85 años que se realiza una analítica en su centro de salud. En el laboratorio donde se procesa la muestra se observa un calcio de 11,9 mg/dL (VN: 8,4-10,2)), con un resultado previo de 11,2mg/dL hace 6 meses. El valor de fósforo es normal. Se añade PTH, obteniendo un resultado de 242 pg/mL (VN: 14-80). Consultando historia clínica se encuentra únicamente que la paciente presenta patología cardíaca en estudio.

Informamos de los resultados de calcio y PTH a su médico de Atención Primaria quien la deriva a consulta de Endocrinología. Se le diagnostica de hiperparatiroidismo primario. Dada la edad de la paciente se decide no intervenir quirúrgicamente y pautar tratamiento con cinacalnet para corregir la elevación de PTH y la hipercalcemia.

Discusión: La forma actual más común de presentación del pHpt es como una hipercalcemia asintomática, si bien debe ser sospechado en todos los casos de nefrolitiasis y en osteoporosis o fracturas patológicas.

En el caso de la paciente que se expone, se observa que no solo existe una hipercalcemia sino que se ha elevado de forma significativa en los últimos 6 meses. Excepto la patología cardíaca que está en estudio, aun no se observan consecuencias clínicas del hiperparatiroidismo como nefrolitiasis o fracturas óseas patológicas, ni alteraciones neuropsiquiátricas o debilidad muscular, al tratarse de una mujer anciana, algo que el tratamiento instaurado podrá evitar

Es por esto que desde el laboratorio se está estudiando diseñar una estrategia en consenso con los servicios de Endocrinología y Nutrición y Atención Primaria. La idea es que el Sistema de Información del Laboratorio (SIL), registre de forma automática calcio sérico a todo paciente mayor de 45 años, que provenga de Atención Primaria y que no tenga un resultado previo de calcio en los últimos 3 años. La implementación de la Gestión de la Demanda puede ayudar a evitar morbi-mortalidad y reducir el gasto sanitario.

Bibliografía:

- Salinas,M; López-Garrigós,M; Flores Pardo, E. Gestión de la Demanda. Formación de AEFA 2021.
- Delgado Gómez, M; De la Hoz Guerra, S; Garcia Duque, María; Vega Blanco, M; Blanco Urbaneja,I. Diagnóstico del Hiperparatiroidismo Primario. Rev: ORL, 2020,11, 3, 347-349. DOI https://doi.org/10.12201/orl.21428

272
HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO AL DÉFICIT DE VITAMINA D. ¿CRIBAR ES LA RESPUESTA?

J.J. Perales Afán, M. Fabre Estremera, A. Medrano Pardo, L. García Zafra, D. Aparicio Pelaz, M. Perán Fernández, R. Tejel Puisac, E. Del Castillo Díez.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: La vitamina D (25OHD) y la hormona paratiroidea (PTH) son dos reguladores clave en el metabolismo del calcio. Mientras la 25OHD produce un aumento de la absorción intestinal de calcio, la PTH lo libera directamente del hueso, a la vez que aumenta la producción renal de 25OHD.

Cuando existe un aumento de secreción de PTH por las glándulas paratiroides se habla de hiperparatiroidismo, que, entre múltiples causas, puede ser secundario a hipocalcemia por un déficit de 25OHD (HPS-25OHD). Esta alteración puede provocar situaciones de osteoporosis, cansancio o problemas digestivos, ente otros, por lo que es una situación a controlar.

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar la implantación del cribado universal de HPS-25OHD en pacientes con 25OHD < 10 ng/mL, mediante la ampliación analítica de calcio, fosfato y PTH.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de las peticiones de 25OHD entre enero de 2020 y marzo de 2021.

Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años con peticiones de 25OHD desde atención primaria y valores < 10 ng/mL. Se excluyeron los pacientes con más de una analítica en el periodo de estudio.

Siguiendo las reglas instauradas en el sistema informático del laboratorio (SIL), cuando la 25OHD era igual o menor a 10 ng/mL se amplió la determinación de calcio, fosfato y PTH. Como valor de referencia inferior de calcio se utilizó 8,6 mg/dL, mientras que el límite superior considerado para la PTH fue de 65 ng/L.

Los datos fueron analizados mediante el software SPSSv20.0 y Microsoft Excel 2019.

Resultados: En el estudio se incluyeron un total de 29.106 peticiones de atención primaria que incluían la determinación de 25OHD. De estas, 2.108 (7,24%) contaban con unos valores iguales o inferiores a 10 ng/mL, por lo que se ampliaron las determinaciones de calcio, fosfato y PTH. Se detectaron 68 peticiones con calcio igual o inferior a 8,6 mg/dL, 34 de las cuales mostraron además unos valores de PTH iguales o superiores a 65 ng/L. Por consiguiente, el 1,61% del total de ampliaciones realizadas fueron sugestivas de HPS-25OHD.

Teniendo en cuenta el coste de cada determinación, el cribado de HPS-25OHD en el periodo analizado ha supuesto un gasto de 1758,91€.

Conclusiones: El análisis de los datos recogidos muestra que el cribado universal de HPS-25OHD mediante la ampliación analítica de calcio, fosfato y PTH con valores de 25OHD < 10 ng/mL no es eficiente, ya que solamente el 1,61% de las analíticas ampliadas han sido realmente útiles para detectar casos potenciales de HPS-25OHD.

En este estudio nos centramos en los pacientes con déficit severo de 25OHD y su repercusión clínica. Futuros estudios deberían incluir la eficiencia de los valores de referencia de 25OHD y la adecuación de la demanda de 25OHD según la indicación clínica.

Bibliografía:

- López-Ramiro E, Rubert M, Mahillo I, de la Piedra C. Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2016; 8 (2):55-60.
- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. La suplementación de calcio y vitamina D en el manejo de la osteoporosis. ¿Cuál es la dosis aconsejable de vitamina D?. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021; 13(2):77-83.

273
HIPOFISITIS SECUNDARIA A INMUNOTERAPIA, A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Olivas García, M. López García, B. Martínez Fernández, I. González Hermoso, M.E. Torregrosa Quesada, M.V. González Bueno, M.T. Botella Belda, R. Alfayate Guerra.

Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción: Los fármacos que reactivan el sistema inmunitario han transformado el panorama terapéutico en Oncología. Los inhibidores de la coestimulación inmune (ICI), bloquean los puntos de control PD-1/PD-L1 y CTLA-4 evitando la inhibición de las células T, dando lugar a respuestas antitumorales duraderas mejorando significativamente el pronóstico de varios tipos de cáncer.

A pesar de ser fármacos bien tolerados, tienen un perfil de efectos adversos conocidos como eventos adversos inmunorrelacionados (irAE), caracterizados por manifestaciones de tipo autoinmune contra múltiples órganos, incluidos el tracto gastrointestinal, la piel y las glándulas endocrinas. Entre las endocrinopatías inmunomediadas, se han reportado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis, insuficiencia suprarrenal primaria y diabetes mellitus autoinmune.

Exposición del caso: Paciente de 67 años diagnosticado en 2014 de carcinoma urotelial infiltrante de vejiga, con antecedentes de hipertensión arterial, vasculopatías relacionadas con el síndrome Leriche y aneurisma cerebral intervenido en 1982.

Tras el diagnóstico, el paciente se sometió a cistoprostatectomía radical con linfadenectomía bilateral, detectándose recidiva tres años más tarde. Dados los problemas vasculares, no se consideró quimioterapia con cisplatino. Se pautó inicialmente, tratamiento con Paclitaxel – Gemcitabina ajustando la dosis en base a las comorbilidades y su situación basal, y posteriormente se modificó el tratamiento a Vinflunina. Finalmente, tras 7 ciclos de tratamiento, debido a los signos de progresión, se decidió iniciar inmunoterapia con Pembrolizumab (anti-PD1).

Tras siete meses, el paciente ingresó en el centro por deterioro general con astenia y anorexia de 15 días de evolución. En la analítica, se observaron alteraciones a nivel del eje corticotropo con valores de ACTH 4,3 pg/ml (9-52 pg/ml) y de Cortisol: 2,7 µg/dl (6,7-22,6 µg/dl), con el resto de ejes (tirotropo, gonadotropo y somatotropo), conservados. Las determinaciones se realizaron mediate inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en los analizadores Cobas (Roche Diagnostics).

A su vez, se objetivaron niveles bajos de glucemia

mantenidos (75mg/dl) en ausencia de alteraciones electrolíticas.

Se solicitó una RMN, que no fue viable debido a la presencia de un clip metálico incorporado tras la intervención del aneurisma cerebral.

Las manifestaciones clínicas y, especialmente las alteraciones en los parámetros bioquímicos, permitieron orientar al diagnóstico de hipofisitis secundaria al tratamiento con pembrolizumab, a pesar de la imposibilidad de realizar la RMN en este paciente.

Como tratamiento sustitutivo se prescribió hidroaltesona 20 mg/24 h, observándose mejoría clínica, no obstante, el paciente falleció 10 meses más tarde.

Discusión: La aparición de irAE durante el tratamiento con ICI es frecuente. Generalmente son de sintomatología leve, pero requieren vigilancia y tratamiento rápido para evitar una morbilidad significativa. No requieren el cese del tratamiento con inmunoterapia y rara vez precisan de tratamiento con glucocorticoides a dosis altas, aunque puede ser necesario un tratamiento sustitutivo a largo plazo cuando persiste.

Algunas endocrinopatías, como aquellas que afectan al eje tiroideo, pueden ser transitorias y resolverse espontáneamente. En cambio, otras, como en nuestro caso, son persistentes y requieren un reemplazo hormonal adecuado de por vida.

En el caso expuesto, el papel del laboratorio fue determinante para llegar al diagnóstico final, tras la imposibilidad de realizar pruebas de imagen confirmatorias.

Bibliografía:

- Castinetti F et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy, Endocr Relat Cancer. 2019 Feb;26(2): G1-G18.
- Barroso-Sousa R et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. Cancer. 2018 Mar 15;124(6):1111-1121.
- Higham CE et al. Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. Endocr Connect. 2018 Jul;7(7):G1-G7.

274
HIPOGLUCEMIA FACTICIA POR ANÁLOGOS DE INSULINA: A PROPÓSITO DE UN CASO

R.F. Heredia Molina[1], L.D.M. Rivas Chacón[1], M. García Corbalán[1], Á.P. Pérez Arribas[1], L. Mayor García[1], A. Carrasco Mora[1], V. Benito Zamorano[2], T.J. Pascual Durán[1].

[1]Hospital Universitario de Getafe, Getafe; [2]DIAGNOSLAB, Collado Villalba.

Introducción: Definimos como hipoglucemia facticia al cuadro clínico derivado del descenso de glucosa sanguínea por administración exógena de medicamentos hipoglucemiantes (análogos de insulina o secretagogos) de manera errónea o intencionada. Supone un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico, precisando la realización de numerosas pruebas con la consecuente demora de resultados.

Exposición del caso: Mujer de 86 años con diabetes mellitus tipo II en tratamiento con insulina glargine, que acude en repetidas ocasiones al Servicio de Urgencias por episodios de hipoglucemias (35-42 mg/dL) acompañados de clínica neuroglucopénica. Se extraen muestras de sangre para la determinación de niveles de insulina y péptido C con la finalidad de descartar insulinoma. Los resultados analíticos descartan hiperinsulinismo (Glucosa: 45 mg/dL (74-106 mg/dL); Insulina: 1,39 mU/L (3,00 - 25,00 mU/L) y Péptido C: 1,48 ng/mL (1,10 - 4,40 ng/mL), por lo que se decide su ingreso en Medicina interna para estudio de hipoglucemias. Durante este periodo, se mantienen disminuidos los niveles de glucemia y, tanto las determinaciones de insulina como de péptido C, presentan resultados similares a los anteriores.

Puesto que la paciente continúa con hipoglucemias de repetición en situaciones concretas y, no evidenciamos elevación de insulinemia con nuestro método (Elecsys de Roche), se le restringen las visitas familiares y tras comunicación con el clínico, se decide derivar muestras a dos hospitales para la determinación tanto de insulina como de antidiabéticos orales (sulfonilureas, metformina y repaglinida).

Los resultados obtenidos con la metodología del equipo Advia Centaur (Siemens) y Architect i2000 (Abbott) fueron compatibles con hiperinsulinismo (Insulina: 83,61 µUI/ml y 30,8 µUI /mL (3,00 - 25,00 µUI/ml), respectivamente). Niveles de antidiabéticos orales no fueron detectados.

Discusión: Existe gran diversidad de métodos para la cuantificación de insulina, algunos solo detectan insulina endógena y no exógena, apareciendo en el caso de la hipoglucemia facticia, niveles normales o disminuidos de insulina. Se trata de una limitación analítica que depende de la selectividad del anticuerpo monoclonal utilizado por las distintas casas comerciales.

En nuestro hospital el método utilizado es el inmunoanálisis electroquimioluminiscente (Cobas 8000, Roche) caracterizado por presentar elevada especificidad y baja reactividad cruzada, detectando únicamente insulina producida por el páncreas (endógena).

La gran mayoría de métodos disponibles en el mercado son de menor especificidad y con una mayor reactividad cruzada, detectando ambos tipos. Éstos últimos pueden ser aprovechados para diagnosticar hipoglucemias facticias.

En estos casos, el papel del facultativo de laboratorio es vital, dado que ante la sospecha de hipoglucemia por hiperinsulinismo exógeno se deben enviar las muestras a otros laboratorios que usen una metodología diferente, la cual permita detectar ambos tipos de insulina. La comunicación con el clínico es necesaria para poder orientarle en el diagnóstico del paciente.

Por seguridad del paciente, es importante que los facultativos de laboratorio conozcan las limitaciones de las diferentes técnicas utilizadas en sus laboratorios.

Bibliografía:

- Dayaldasani A. Cross-reactivity of insulin analogues with three insulin assays. Ann Clin Biochem. 2015 May;52(Pt 3):312-8.
- Neal JM. Insulin immunoassays in the detection of insulin analogues in factitious hypoglycemia. Endocr Pract. 2008 Nov;14(8):1006-10.
- Sapin R. Elecsys insulin assay: free insulin determination and the absence of cross-reactivity with insulin lispro. Clin Chem. 2001 Mar;47(3):602-5.

275
IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA

L. Rivera Soria, M.I. Díaz López, A. Puche Candel, R. Cárdenas Gámez, S. Attaibi, M.D. López Abellán, M.T. Orgaz Morales, C. Nieto Sánchez.

Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrinometabólico más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Causa alteraciones como infertilidad, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y frecuentemente está asociado con resistencia a la insulina (RI). Por falta de consenso en su definición durante décadas, es una enfermedad infradiagnosticada. Actualmente el diagnóstico se basa en la presencia de al menos 2 de los siguientes criterios: alteraciones menstruales, hiperandrogenismo (HA) clínico o bioquímico e imagen ecográfica de ovarios multifoliculares.

Objetivo: 1) Evaluar el impacto de la intervención del laboratorio en el diagnóstico del SOP en pacientes de Atención Primaria (AP) mediante ampliación analítica, y 2) Analizar la proporción de casos asociados a RI de entre las que se detectó HA.

Material y métodos: Estudio descriptivo en el que se incluyeron mujeres fértiles, de edad entre 12 y 45 años y estado premenopáusico, que acudieron a su centro de AP y en las que, a criterio clínico, se solicitó la medida de hormonas folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH). Los criterios de exclusión fueron: enfermedad tumoral y tratamiento con anticonceptivos orales (ACHO).

A criterio del especialista en medicina del laboratorio, se amplió la analítica añadiendo Testosterona (T), Proteína fijadora de hormonas sexuales (SHBG), Índice androgénico libre (IAL) e Índice de resistencia a insulina HOMA-IR en aquellas mujeres que cumplieran alguno de los siguientes criterios: motivo de petición compatible con alteraciones menstruales o HA clínico (hirsutismo, alopecia y acné) y/o sospecha bioquímica de HA, definida esta como una relación LH/FSH >2.

Se definió HA por valores de T > 0,4 ng/ml y/o IAL > 4% y la RI por HOMA-IR > 2.

Resultados: La población de estudio incluyó 1211 mujeres con una edad mediana de 29 años, y rango intercuartílico de 17, de las cuales 417 (34.4%) cumplían requisitos para la ampliación analítica. De estas, 245 (59%) presentaron criterios de HA positivo. Los motivos de dicha ampliación se recogen en la tabla siguiente.

Ampliaciones (n=417)	**HA negativo n=172**	**HA positivo n=245**
Alt. Menstruales (n=282)	130 (46%)	152 (54%)
HA clínico (n=55)	15 (27%)	40 (73%)
LH/FSH>2 (n=79)	26 (33%)	53 (67%)

Tabla1. Distribución de casos positivos y negativos según motivo de petición.

La incidencia de RI se evaluó mediante el cálculo del índice HOMA-IR en las 232 mujeres con HA (91 fueron descartadas por interferencia analítica por hemólisis), resultando 186 mujeres (80%) con HOMA > 2.

Conclusiones: Los resultados muestran que una elevada cantidad de mujeres acuden a su centro de AP con manifestaciones clínicas compatibles con SOP, pero las analíticas solicitadas no aportan información suficiente al clínico para realizar el diagnóstico. La intervención del especialista del laboratorio estableciendo la sospecha y la ampliación de la analítica en base a criterios clínicos y bioquímicos, aumenta notablemente el número de diagnósticos, que de otro modo se habrían demorado. Paralelamente, los resultados nos muestran que en la mayoría de los casos, el SOP diagnosticado tiene un importante componente metabólico manifestado como RI subyacente.

Bibliografía:

- Azziz R et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov;91(11):4237-45.
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2018 May;14(5):270-284.
- Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. Clin Chim Acta. 2020 Mar;502:214-221.

276
IMPORTANCIA DE LA DETERMINACIÓN DE ÁCIDO 5-HIDROXIINDOLACÉTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE TUMOR CARCINOIDE.A PROPÓSITO DE UN CASO

C.M. Amor Llamas, G. Bonmatí Torres, M.D. Ibáñez Royo, M.J. Torrejón Martínez, M. Molina Fernández-Posse, M. García González, L. López Verde, C. Pérez Leiva.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: Los tumores neuroendocrinos conforman una familia compleja y heterogénea. Afectan a las células neuroendocrinas secretoras de hormonas y prácticamente pueden originarse en cualquier órgano, principalmente en aparato digestivo, riñón y pulmón. Son relativamente poco frecuentes, con prevalencia significativa debido a su lento crecimiento y la larga supervivencia. Se presentan asintomáticos en etapas iniciales, posteriormente generan diferentes signos y síntomas que pueden confundirse con otras patologías.

Exposición del caso: Paciente de 63 años que ingresó por historia de un año de evolución de ansiedad, náuseas, cefalea y episodios de rubefacción facial. Como antecedentes personales presentaba IAM noQ con stent e hipertiroidismo secundario a nódulo hiperfuncionante. La anamnesis y la exploración física fueron normales. Los resultados analíticos no presentaron alteraciones significativas. En las pruebas de imagen se objetiva una lesión hepática, realizándose una punción aspiración con aguja fina (PAAF). La biopsia, estableció que el paciente presentaba una neoplasia de células neuroendocrinas bien diferenciada de bajo grado. Ante este hallazgo, se solicita al laboratorio la cuantificación

en orina nocturna, de metabolitos de catecolaminas (Ácido Homovalínico, Ácido Vanilmandélico) y Serotonina (5-Hidroxiindolacético). Tras los resultados obtenidos, desde el laboratorio, se recomienda la medida de Cromogranina A en suero.

Creatinina orina nocturna	71 mg/dl
Ácido Homovalínico (HVA) Cociente HVA/creatinina	3.4 mg/L 4.8 mg/g creatinina (0.2-7.5)
Ácido 5-Hidroxiindol acético (5-HIAA) Cociente 5-HIAA/creatinina	84.7 mg/L **119.1** mg/g creatinina (0.2-10)
Ácido Vanilmandélico (VMA) Cociente VMA/creatinina	2.4 mg/L 3.3 mg/g creatinina (0.2-10)
Cromogranina A	**520.8** ng/ml (0-100)

Resultados paciente:

- Creatinina orina nocturna.
- Triple kit kitClinRep® Kit Completo avanzado de Recipe: cuantificación metabolitos de las catecolaminas (ácido homovanílico, ácido vanilmandélico) y el metabolito de la serotonina (ácido 5-hidroxiindolacético). Realizado en orina nocturna. Resultados expresados por gramo de creatinina.
- Cromogranina A en suero.

Los niveles elevados de 5-HIAA en orina, junto con los resultados del PET-TC con GALIO 68 DOTATOC, dirigieron el diagnóstico hacia la presencia de un tumor carcinoide, productor de serotonina. La síntesis excesiva de serotonina junto con otras aminas por parte del tumor, son las causantes del Síndrome Carcinoide, que engloba trastornos vasomotores como rubor, síntomas gastrointestinales, pérdida de peso y trastornos cardiopulmonares, siendo especialmente característica la insuficiencia tricuspídea que posteriormente desarrolla el paciente. El tratamiento quirúrgico se descartó al estar muy extendido el tumor, recibiendo ciclos de Lutathera (Lu177-DOTATATE) y análogos de la Somatostatina.

Discusión:

- El Ácido 5-Hidroxiindolacético, metabolito de serotonina, es de gran interés en el diagnóstico del Síndrome Carcinoide.
- La cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa, nos permite la cuantificación simultánea de VMA, HVA y 5-HIAA en orina. Previa preparación de la muestra y tras su separación (elución) cromatográfica, los analitos son cuantificados mediante un detector electroquímico, utilizando el método del patrón interno. Su cuantificación resulta fundamental en el diagnóstico y seguimiento de diferentes tumores como neuroblastoma, feocromocitoma y tumor carcinoide.
- Un estudio interdisciplinar con un papel importante del laboratorio, es imprescindible para establecer el diagnóstico de este tipo de tumores que pueden presentarse al inicio con sintomatología poco precisa.

Bibliografía:

1. Robertson, R. et al. “Carcinoid tumors.” *American family physician* vol. 74-3,2006: 429-34.
2. Meijer, W. et al. “Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors.” *Clinical chemistry* vol. 46-10,2000: 1588-96.

277
IMPORTANCIA DE LAS REGLAS DE ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE HBA1C POR PARTE DEL LABORATORIO CLÍNICO

I. Huertas García, R. Clarí Mompó, M.A. Guerrero Torregrosa, A. Jimenez García, N. Poveda Ródenas, D. Cañás Bello, A.I. Balbuena Segura, J. Diaz Torres.

Hospital General de Elda, Elda.

Introducción: La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos crónicos con elevada morbilidad y mortalidad, que se caracterizan por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre debido a los trastornos en la secreción de insulina y/o en la acción de la misma. Para evitar las complicaciones a largo plazo, es fundamental realizar un correcto seguimiento analítico de la patología mediante la determinación de pruebas como la glucemia o la hemoglobina glicada (HbA1c). La HbA1c es el producto resultante de la unión de la glucosa a varios grupos amino, de la valina N-terminal y de las lisinas presentes en cualquiera de las cadenas alfa y beta que forman parte de la hemoglobina del adulto. La HbA1c es considerada como el marcador mas importante para el control del estatus glucémico a largo plazo, puesto que su concentración es directamente proporcional a la concentración media de glucosa en sangre y a la vida media de los hematíes (120 días).

Objetivos: Realizar una comparativa tras la implementación en el laboratorio de análisis clínicos de reglas de adecuación de la demanda en las peticiones de la prueba HbA1c y así objetivar el ahorro económico que suponen.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de las peticiones de HbA1c realizadas en un período de estudio de un año antes y después de la implementación de la regla de rechazo automática. Se aplica un criterio de rechazo a aquellas peticiones que se soliciten con una diferencia menor de tres meses (90 días) a la determinación inmediatamente anterior. La determinación de HbA1c se basa en el inmunoensayo turbidimétrico de inhibición (TINIA) para sangre total hemolizada.

Resultados: En el estudio realizado se observó que en el período de un año anterior a la implementación de la adecuación de la demanda se recibieron 31.682 peticiones de HbA1c, de las cuales 1.449 se rechazaron, lo que supone un 4,57% de las peticiones. En el período de un año posterior a la implementación de dicha regla, se recibieron 35.233 peticiones de HbA1c, 4.013 de ellas se rechazaron, lo que se traduce en un 11,39% de las peticiones.

Conclusión: Atendiendo a los resultados obtenidos, se observa un aumento del 6,82% del rechazo en las peticiones de HbA1c, debido a la implementación de esta regla de adecuación de la demanda. Esto se traduce en un ahorro económico para el laboratorio de análisis clínicos, siendo éste uno de los objetivos en la gestión de los recursos para así optimizar la efectividad del laboratorio.

Bibliografía:

- Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. Ann Lab Med. 2013 Nov;33(6):393-400.
- Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. Aust J Gen Pract. 2021 Sep;50(9):628-632.

278
IMPORTANCIA DEL LABORATORIO ANALÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE UN TIROTROPINOMA. A PROPÓSITO DE UN CASO

B. Solano López, A. Hernández Hernández, M. Roxana Padilla, R. Eguren Clemente, A. Vericat Portolés, A.I. López Delgado, E. Capella Blanco, Á. Sánchez Herrero.

Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana.

Introducción: El tirotropinoma es el adenoma de hipófisis menos frecuente (alrededor del 1%). Se suele presentar en pacientes de edad media. Está caracterizado por hipertiroidismo clínico y analítico con TSH no suprimida y elevación de la T4 libre. La TSH es secretada por el adenoma y esta a su vez estimula a la glándula tiroides. El resultado es un aumento en la producción y secreción de hormonas tiroideas: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), las cuales producen el cuadro clínico de hipertiroidismo. El tratamiento de elección es quirúrgico, pero en la mayoría de los casos no se consigue la curación.

Exposición del caso: Paciente varón de 39 años con patrón de hipertiroidismo central. Acude a atención primaria al detectarse un pequeño bulto en el cuello, acompañado de ansiedad y nerviosismo, es derivado al servicio de endocrinología por su médico de familia.

En la historia analítica observamos niveles de TSH estables y fisiológicos desde 2014, de 2,024 - 2,628 mUI/L (0,380 - 5,330 mUI/L) y niveles de T4 libre elevados, 2,21-2,94 ng/dL (0,54 - 1,24 ng/dL). Ambas determinaciones fueron realizadas en el analizador DxI 800 de la compañía Beckman Coulter mediante quimioluminiscencia. Presenta anticuerpos anti-receptores de TSH, anti-microsomales y anti-tiroglobulina normales. Se le realiza en consulta una ecografía que muestra un tiroides ortotópico, de tamaño conservado y ecogenicidad levemente disminuida de forma global con bordes lisos. La historia familiar no revela ninguna disfunción tiroidea.

Ante los hallazgos expuestos, se decide realizar una investigación para descartar posibles interferencias analíticas a la hora de determinar la T4 libre.

Para descartar anti-cuerpos heterófilos, se añadieron a diferentes alícuotas de la muestra varias mezclas de proteínas que bloqueasen la actividad de posibles anticuerpos interferentes. El porcentaje de variación en el resultado obtenido de T4 libre no permitió detectar ninguna interferencia. También se realizó un test de depleción para descartar una interacción por biotina o anticuerpos anti-estreptovidina. Los resultados fueron incompatibles con una interferencia por este motivo.

Posteriormente, se realizó la determinación de la subunidad alfa libre de las glucoproteínas obteniendo de forma relevante un valor elevado. A consecuencia de los resultados obtenidos, se procedió a la realización de una resonancia magnética instantánea, previa y posteriormente a la administración de contraste intravenoso. Esta reveló una lesión focal de 9'5 x 4'5 milímetros en vertiente izquierda de glándula hipofisaria. Los hallazgos son altamente sugestivos de un adenoma hipofisario.

Discusión: El laboratorio de análisis clínicos juega una gran labor asistencial a la hora del diagnóstico de alteraciones tiroideas. Es de gran relevancia, ante la posibilidad de diagnosticar un tirotropinoma, el diagnóstico diferencial con la resistencia selectiva a hormonas tiroideas. Esta cursa también con niveles de TSH no suprimida y niveles de T4 libres normales o altos. A diferencia del tirotropinoma diagnosticado en este caso, esta patología cursa sin clínica hipertiroidea, sin elevación de la subunidad alfa de las glucoproteínas y es acompañada de historia familiar concluyente, muy probablemente con una mutación genética.

Bibliografía:

- Mauri Dot, M. and Alfayate Guerra, R., 2014. *Causas de resultados discordantes entre TSH y hormonas tiroideas*. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Alicante.: Ed Cont Lab Clin; 17: 23-31.

279
IMPORTANCIA DEL LABORATORIO EN EL ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

C.M. Amor Llamas, I. Jeidane, J. Guillén Reyes, M. García González, M.D. Ibánez Royo, M.J. Torrejón Martínez, M.C. Cotarelo Pérez, M.D.M. Fenollar Cortés.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La hipoglucemia neonatal se define como una concentración de glucemia plasmática lo suficientemente baja para producir signos o síntomas compatibles con alteración de la función cerebral, siendo de vital importancia la eficacia y rapidez en su diagnóstico.

Entre las causas que pueden producirla están las que provocan un incremento en la utilización periférica de glucosa, destacando el estrés perinatal o el hiperinsulinismo congénito (HIC) o las debidas a un inadecuado aporte de glucosa como pueden ser los trastornos hereditarios del metabolismo o el hipopituitarismo.

Exposición del caso: Recién nacida a término que ingresó en la UCI neonatal por hipoglucemia sintomática a las 24 horas de vida. Presentó hipotonía, escasa respuesta a estímulos y movimientos clónicos de los miembros inferiores. Durante las 36 primeras horas de vida se solicitó estudio de errores congénitos del metabolismo y varias analíticas cuyos resultados más relevantes se recogen en la siguiente tabla.

	Ingreso	24 horas	27 horas	36 horas
Glucosa (mg/dL)	33 (36-100)	6(36-100)	65(36-100)	31(36-100)
Insulina (µIU/mL)			>300 (2.0-29.1)	292(2.0-29.1)
Péptido C (ng/mL)				12.2 (0.9-7.1)
ACTH (pg/mL)			33.80 (1.0-46.0)	
GH (ng/mL)			16.80 (0.05-8.0)	
Metabolopatías congénitas	Sin hallazgos patológicos			

Como diagnóstico inicial se planteó el hipopituitarismo, descartándose por la ausencia de déficit de corticotropina (ACTH) y hormona de crecimiento (GH). Se descartaron

también metabolopatías congénitas.

Ante la hipoglucemia grave refractaria, y la realización de PET-TAC, se sospechó hacia el HIC, una rara afección pancreática caracterizada por la proliferación celular diseminada y difusa de los islotes de Langerhans, lo que produce una hipoglucemia debido a la secreción inadecuada de insulina. Se realizó estudio genético en sangre periférica mediante NGS (*Next-GenerationSequencing*) detectándose la variante patogénica c.3640del (p.Asp1214Metfs*16) en heterocigosis en el gen *ABCC8*, con herencia autosómica recesiva que no justifica la clínica de la paciente. El estudio de segregación en los progenitores reflejó que la variante era heredada del padre. Se le realizó un estudio mediante MLPA (*Multiplex Ligation-dependentProbeAmplification*) del gen *ABCC8* en sangre, en el que no se detectaron deleciones/duplicaciones. Posteriormente, la paciente se sometió a una pancreatectomía distal laparoscópica.El análisis genético en tejido pancreático mediante MS-MLPA de la región cromosómica 11p15 evidenció hipermetilación en *H19* y desmetilación en *KCNQ1OT*. Estos resultados confirman la pérdida específica en tejido pancreático de la región 11p15 del alelo materno, con duplicación del cromosoma paterno dando lugar a una disomía uniparental paterna en la lesión focal y a la aparición de una hiperplasia, que justifica la clínica presentada.

Las alteraciones encontradas tanto a nivel germinal como somático confirman una forma focal de HIC. Actualmente, la paciente se encuentra en buenas condiciones sin precisar medicación hiperglucemiante.

Discusión: La formación de grupos clínicos interdisciplinares, en donde el laboratorio tiene un papel relevante en la medida de parámetros bioquímicos y hormonales permite establecer el diagnóstico correcto y rápido en casos complicados como el de la paciente que presentamos. Esto resulta de vital importancia ya que permite instaurar el tratamiento más adecuado, mejorando así notablemente la calidad de vida del paciente.

Bibliografía:

1. Stanley, C.“Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders.” *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol.101-3, 2016: 815-26.
2. Fournet, J C et al. “Unbalanced expression of 11p15 imprinted genes in focal forms of congenital hyperinsulinism: association with a reduction to homozygosity of a mutation in ABCC8 or KCNJ11.” *The American journal of pathology* vol. 158-6,2001: 2177-84.

280
INDICADORES DE ADECUACIÓN PARA UNA CORRECTA DEMANDA DE HORMONAS TIROIDEAS

A.M. Rodrigo Valero, C. Rabanal Álvarez, L. López Montoro.

Hospital Universitario, Guadalajara.

Introducción: Las disfunciones tiroideas (DT) son la segunda causa de enfermedad endocrina tras la diabetes mellitus. Resulta crucial detectar las DT tempranamente en su evolución clínica, ya que el tratamiento oportuno evita daños y complicaciones al paciente y, por tanto, mejora la evolución de la enfermedad. En la actualidad, el diagnóstico y la monitorización de las DT se realiza principalmente en atención primaria (AP). La tirotropina (TSH) es la prueba de laboratorio clave para el diagnóstico de las DT. Distintos estudios y guías clínicas recomiendan procesar o no procesar las pruebas de hormonas tiroideas en función de los niveles de TSH a través de algoritmos consensuados, existiendo una serie de recomendaciones para su correcta demanda. Para verificar la adecuación de la demanda, existen indicadores de adecuación descritos en la literatura como son T4L/TSH < 0,25 y T3L/TSH < 0,1.

Objetivos: Analizar si el algoritmo utilizado en nuestro hospital para la validación de hormonas tiroideas es suficiente para alcanzar los indicadores de adecuación T4L/TSH, T3L/TSH y analizar el ratio anticuerpos antitiroglobulina/antiperoxidasa (TgAb/TPOAb).

Material y método: Se llevó a cabo una extracción de datos del sistema informático de laboratorio (SIL) de las analíticas de atención primaria con TSH junto con T4L y/o T3L y/o TPOAb y/o TgAb y/o tiroglobulina en un periodo de un año (01/01/2020 - 31/12/2020) obteniéndose 43.271 analíticas. Todos los parámetros se realizaron en el analizador ARCHITECT i2000 de Abbott mediante un inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes.

El algoritmo para la validación en nuestro hospital es el siguiente: si TSH suprimida (<0,35 mUI/L) o elevada (>4,5 mUI/L) realizar T4L y TPOAb, en casos de TSH elevada realizar TgAb si TPOAb negativos (< 5,61 U/mL) y en casos de TSH suprimida realizar T3L si T4L es normal (0,7-1,5 ng/dL) y anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI) si T4L elevada.

Resultados: Tras el análisis de los datos, de las 43.271 analíticas con TSH, en 7.092 se determinó la T4L y en 411 la T3L. Respecto a los anticuerpos antitiroideos, en 1.518 se determinaron los anticuerpos TPOAb y en 1.216 los anticuerpos TgAb. Sólo 4 de ellas tenían realizado a la vez la tiroglobulina.

Los ratios que obtuvimos para las hormonas tiroideas fueron T4L/TSH= 0,16 y T3L/TSH=0,01, ratios menores a 0,25 y 0,1 respectivamente, cumpliendo así con el objetivo de adecuación de la demanda. El ratio para los anticuerpos TgAb/TPOAb fue de 0,80 lo que indica que se realizan más TPOAb que TgAb, sin embargo, no existe un valor recomendado.

Conclusión: El estudio pone de manifiesto que el algoritmo de validación de nuestro hospital es eficaz para alcanzar la meta descrita por los indicadores de adecuación de la demanda de hormonas tiroideas. Sin embargo, respecto a los anticuerpos antitiroideos, todavía se debate sobre la utilidad de los TgAb para evaluar la presencia de autoinmunidad tiroidea. Sólo está indicado en las áreas deficientes de yodo, en especial para pacientes con bocio nodular y para el control del tratamiento con yodo para el bocio endémico, por lo que podría estar sobreutilizado.

Bibliografía:

- Salinas M. Solicitud de pruebas de función tiroidea desde Atención Primaria en España. Endocrinol Nutr. 63-1,2016,19-26.
- Bergoglio L.M. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. Acta Bioquím Clín Latinoam. 40-3,2006, 399-418.

281
INFERTILIDAD POR HIPERPLASIA SUPRARRENAL NO CLÁSICA, A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Valera Núñez, S. Torres Mateos, E. De Rafael Gonzalez, M.Á. Ruiz Ginés.

Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Introducción: La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una familia de trastornos autosómico recesivos, debidos a defectos en uno de los cinco pasos enzimáticos para la síntesis del cortisol en la glándula suprarrenal. En alrededor del 95% de los casos, la 21-hidroxilación está alterada, de modo que la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) no se convierte en 11-desoxicortisol. Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas severas y moderadas, en función del grado de afectación de la actividad enzimática. En las formas severas o clásicas, el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal o neonatal, mientras que en las formas moderadas o no clásicas el déficit es parcial y se manifiestan en la infancia o adolescencia, y pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta o incluso permanecer asintomáticas.

Exposición del caso: Mujer de 36 años remitida desde la unidad de reproducción asistida por progesterona elevada tras estimulación ovárica en tratamiento por infertilidad primaria. Antecedentes personales: Menarquia 10 años, no hirsutismo ni acné, reglas regulares y un aborto. Pubertad ligeramente adelantada con talla final por debajo de la media. Abuelo con hiperplasia adrenal detectada radiológicamente. Estudio hormonal:

RESULTADOS	VALORES REFERENCIA
Estradiol 10 pg/mL	• Fase folicular: 21-251 pg/mL • Mitad del ciclo: 39- 649 pg/mL • Fase lútea: 21-312 pg/mL
Progesterona 4.8 ng/mL	• Fase folicular:< 0.3ng/mL • Fase lútea:1.2 - 15.9ng/mL • Menopausia:0.1 - 0.2ng/mL
Testosterona * 0.86 ng/mL	0.09- 0.57 ng/mL
Testosterona libre calculada * 34.83 pmol/L	3.20- 29.50 pmol/L
Globulina fijadora de hormonas sexuales(SHBG)113.3 nmol/L	19.8 - 155.2 nmol/L
Prolactina 18.84 ng/mL	8.70 - 30.00
Sulfafo de dehidroepiandrosterona (SDHEA) 177.6 µg/dL	Premenopáusicas: 65,1- 407 µg/dL
ACTH 57.91 pg/mL	7.20 - 63.30 pg/mL
Cortisol 17.2 µg/dL	3.7 - 19.4 µg/dL

Los datos analíticos refieren elevación de progesterona y testosterona. Se amplió el estudio y realizándose el test de estimulación con ACTH para medir los niveles de 17-OHP: basal 30.6 ng/mL, 30 min 55.2 ng/mL y 60 min >60.0 ng/mL. El diagnóstico se establece por una 17-OHP basal superior a 5 ng/mL o por una respuesta exagerada tras el test de ACTH. El diagnóstico es definitivo si el pico es superior a 15 ng/mL.

Dado el actual deseo reproductivo se solicitó estudio genético para confirmar y completar el diagnóstico. Se encontró que la paciente poseía la mutación en homocigosis que cambiaba el aminoácido Valina en el codón 821 por un Leucina. Dicha mutación está descrita, confirmando la sospecha de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica. Completado el estudio se inicia tratamiento con prednisona.

Discusión: Es importante diagnosticar este tipo de enfermedades genéticas para poder realizar un adecuado consejo genético a la pareja. En el contexto de la reproducción asistida, la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica no debe ser olvidada ya que puede asociar infertilidad y hay una elevada frecuencia de portadores en la población general. En nuestro caso, dado que la mujer es homocigota para la mutación V821L el 100% de su descendencia será portadora de la mutación pudiendo ser afectos si heredan otro alelo mutado del padre.

Bibliografía:

• Llano R. y cols. Hiperplasia suprarrenal congénita y esterilidad: A propósito de un caso. Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción humana. Vol. 36 nº2, 2019, páginas 3-10.

282
INFLUENCIA DE LA GESTACIÓN EN LOS VALORES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

E. Jiménez-Varo, C. Casto Jarillo, A. López-Ceres.

Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción. Instituto de Investigación Biomédica e Innovación de Cádiz (INIBICA)., La Línea de Concepción.

Introducción: La glucohemoglobina A1c (HbA1c) se usa en el control de diabetes mellitus (DM) [1] y desde 2009 también en el diagnóstico.

En embarazadas, el uso de la HbA1c se recomienda solo en DM previa conocida [2]. Según Benaiges y cols. [3] los niveles de HbA1c del primer trimestre funcionan como un predictor adecuado de complicaciones del embarazo.

Actualmente, el diagnóstico de DM gestacional se realiza con pruebas de sobrecarga oral de glucosa. La Hb1Ac podría utilizarse como un marcador predictivo de DM gestacional, evitando así las molestias causadas por el cribado. Para ello es necesario establecer los valores de referencia de Hb1Ac en el embarazo.

Objetivos: Los objetivos de este estudio han sido:

1. Determinar la influencia de la gestación en el valor de HbA1c.
2. Diferenciar HbA1c entre el primer y segundo trimestre de gestación.
3. Medir HbA1c en función de la edad.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se han recogido todas las determinaciones de HbA1c realizadas en mujeres entre 15 y 45 años desde enero de 2020 hasta 31 de diciembre de 2021.

La cohorte total se ha clasificado en tres grupos: mujeres no gestantes (0M), gestantes en primer trimestre (1T) y gestantes en segundo trimestre (2T). Por otro lado, se ha realizado una estratificación según grupo de edad: mujeres con edad entre 15-24 años (G15), entre 25-34 años (G25) y, entre 35-45 años (G45), independientemente del estado gestacional.

La normalidad de las variables se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos cuantitativos para las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media ± desviación estándar, mientras que

para las variables cuantitativas con distribución no normal se expresan como mediana y percentiles (25 y 75). Para el análisis de los datos se ha utilizado el SIL de Modulab, Microsoft Excel y el programa estadístico MedCalc v21.

Resultados: Se han realizado 3.285 determinaciones de HbA1c a 2.475 mujeres entre 15-45 años. De éstas, 875 (35%) estaban embarazadas mientras que las 1.607 (65%) restantes no lo estaban. Según grupo de edad, del total de las determinaciones, 529 (21%) pertenecían al grupo G15, 936 (38%) al grupo G25 y 1.008 al grupo G35 (41%).

El valor de la mediana para HbA1c fue de 5,3 [$IC_{95\%}$ 5,1-5,5] para el grupo 0M, 5,1 [$IC_{95\%}$ 5,0-5,3] para el grupo 1T y 5,0 [$IC_{95\%}$ 4,8-5,2] para el grupo 2T (p<0,001).

Según grupo de edad, el valor de la HbA1c fue de 5,1 [$IC_{95\%}$ 4,9-5,3] para el grupo G15, 5,2 [$IC_{95\%}$ 5,0-5,4] para el grupo G25 y 5,3 [$IC_{95\%}$ 5,1-5,5] para el grupo G35 (p<0,001).

Conclusiones: El valor promedio de la HbA1c es menor en gestantes en comparación con las no embarazadas. El valor de HbA1c en el primer trimestre es mayor comparado con el del segundo trimestre. El valor de la HbA1c aumenta con la edad.

Es necesario realizar estudios posteriores para establecer los valores de referencia adecuados de Hb1Ac en los tres trimestres del embarazo y así lograr evitar el cribado.

Bibliografía:

- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care. 1 de enero de 2018;41(Supplement 1):S13-27.
- Forcada-Falcón,, Mercedes (coordinación) ... et al.]. Junta de Andalucía - Diabetes MellitusGestacional [Internet]. 2017 [citado 27 de julio de 2018]. Disponible en:http://www.juntadeandalucia.es/orianismos/salud/areas/calidad-investiacion-conocimiento/iestonconocimiento/paiinas/pai-diabetes-iestacional.html
- Benaiges D, Flores-Le Roux JA, Marcelo I, Mañé L, Rodríguez M, Navarro X, et al. Is first-trimester HbA1c useful in the diagnosis of gestational diabetes? Diabetes Res Clin Pract. noviembre de 2017;133:85-91.

283
INFLUENCIA DEL CONFINAMIENTO EN LOS NIVELES DE VITAMINA D EN NUESTRA ÁREA DE SALUD

C. Rabanal Álvarez, L. López Montoro, G. Calero Rodríguez, I. González García, A. Magai Barallobre, A.M. Rodrigo Valero, A. Oliva Sánchez, A. Barranco Almohalla.

Hospital Universitario, Guadalajara.

Introducción: La vitamina D es considerada como un nutriente esencial. A través de la dieta podemos obtenerla suponiendo entre un 10% y un 20% del aporte diario, sin embargo, la principal fuente de vitamina D es la síntesis cutánea debido a la exposición solar. Por lo tanto, tanto los trastornos malabsortivos como la falta de sol van a ser las principales causas de déficit de esta vitamina.

La principal consecuencia del déficit severo de vitamina D es el raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos.

Objetivo: Evaluar el grado de afectación del confinamiento y de los cambios en las salidas que se produjeron sobre los niveles de vitamina D en la población que atiende nuestra área de salud.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo y observacional de los niveles de vitamina D entre el 1 de enero y el 31 de marzo del 2019 como periodo pre-confinamiento y el 1 de enero y el 31 de marzo del 2021 como periodo post-confinamiento en pacientes de Atención Primaria.

Las mediciones de vitamina D se realizaron en equipos i2000 Architec (Abbott, mediante inmunoquimioluminiscencia). Los resultados se extrajeron del programa informático SIGLO y se recogieron y analizaron en una hoja Excel. Se dividió a la población en 2 grupos en función de la edad: 0-16 años y >16 años.

Se consideraron valores por debajo de 20 ng/mL como déficit de vitamina D según la literatura.

Resultados: Se obtuvieron 16591 determinaciones de vitamina D, de las cuales 7335 correspondían con el primer trimestre del 2019 y 9256 con el del 2021. Los valores medios de vitamina D en ng/mL fueron:

	2019 (n=7335)	2021 (n=9256)	Reducción %
0-16 años	19	18	5,3
>16 años	20	20	0

En la siguiente tabla se recogen los pacientes con déficit de vitamina D (<20 ng/mL) en el periodo pre y post confinamiento:

	Determinaciones totales		Determinaciones déficit VitD		% determinaciones déficit VitD		% aumento de los casos
	2019	**2021**	**2019**	**2021**	**2019**	**2021**	
0-16 años	127	231	66	151	52,0	65,4	56,3
>16 años	7208	9025	4191	5172	58,1	57,3	19,0

Conclusiones: A la vista de los datos recogidos, parecen existir diferencias entre los periodos estudiados, no tanto en cuanto a los valores medios obtenidos, ya que se mantienen parecidos en ambos periodos, pero sí es más relevante la diferencia de déficit de vitamina D detectada en nuestra población durante los 3 primeros meses del 2021 en comparación con el mismo periodo de tiempo del 2019, obteniendo un aumento de casos del 56,3% en el grupo de edad de 0-16 años y un 19,0% en el grupo de >16 años.

La pandemia de la COVID-19 ha modificado en gran medida los hábitos de la población por lo que es lógico que esto se vea reflejado en muchos parámetros analíticos, sobre todo aquellos relacionados con la alimentación y el déficit de exposición solar.

Bibliografía:

- Abella, C. C. (2019). Vitamina D: indicaciones para el cribado y tratamiento. Formación médica continuada en atención primaria, 26(8), 441-447. doi:10.1016/j.fmc.2019.04.002 Retrieved from https://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2019.04.002
- Sevillano, A (2016). Vitamina D: el mayor déficit vitamínico en España. Casos prácticos que lo relacionan con distintas patologías. Trabajo Fin de Grado Facultad de Farmacia, Universidad Complutense.

284
INFORME CLÍNICO DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

M. Pacheco Delgado, N. González Pereira, C. Sánchez Hernández, S. Prieto Menchero.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Introducción: El hiperaldosteronismo primario (HAP) se caracteriza por un aumento en la secreción de aldosterona independiente del sistema renina-angiotensina, que cursa con hipertensión arterial (HTA) e hipopotasemia.

La causa más frecuente es la hiperplasia suprarrenal idiopática de la glándula suprarrenal, (60 %) seguida del adenoma productor de aldosterona o síndrome de Conn (30- 40 %).

Una vez confirmado el diagnóstico de HAP, es importante realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades, ya que el tratamiento es diferente: tratamiento médico con antialdosterónicos o quirúrgico (suprarrenalectomía).

Exposición: Dos consultas interpuestas al laboratorio, donde se solicita descartar secundarismo, en el contexto clínico de paciente joven, con HTA refractaria al tratamiento e hipopotasemia.

Se gestionan los estudios desde el área de Pruebas Funcionales del Laboratorio, de forma escalonada, controlando las variables preanalíticas, según el protocolo establecido.

	PRUEBAS	VALORES REFERENCIA	CASO 1	CASO 2
ESTUDIO BASAL	**K (s)** (mmol/L)	3,5-5,1	**3,13**	**2,83**
	Na (s) (mmol/L)	135-145	145,5	145,7
	H_2CO_3(s) (mmol/L)	21-31	**31,0**	**33,0**
	K 24 horas (o) (mmol/24h) (%)	(25-125) (5,2-11,7)	**83,8 (12,67%)**	**91,2 (14,49%)**
	Na 24 horas (o) (mmol/24h) (%)	(40-220) (0,42-0,84)	173,8 (0,56%)	91,2 (0,28%)
	ALD (ng/dL)	1,8-23,2	22,5	18,1
	REN (µUI/mL)	2,8-39,9	1,4	<0,5
	Cociente A/R (ng/dL)/(µUI/mL)	0-2,5	**16,07**	**Muy elevado**
TEST DE CAPTOPRIL	**ALD basal** (ng/dL)	1,8-23,2	34,2	31,8
	REN basal (µUI/mL)	2,8-39,9	1,6	<0,5
	Cociente A/R basal (ng/dL)/(µUI/mL)	0-2,5	**21,38**	**Muy elevado**
	ALD tras captopril (ng/dL)		24,9	55,7
	REN tras captopril (µUI/mL)		1,8	<0,5
	Cociente A/R tras captopril (ng/dL)/µUI/mL)		**13,83**	**Muy elevado**
TEST DE DEAMBULACIÓN	**ALD basal** (ng/dL)	1,8-23,2	30,1	
	REN basal (µUI/mL)	2,8-39,9	0,8	
	Cociente A/R basal (ng/dL)/(µUI/mL)	0-2,5	**37,62**	
	ALD tras deambulación (ng/dL)		59,3	NP
	REN basal tras deambulación (µUI/mL)		11	NP
	ALD/REN basal tras deambulación (ng/dL)/ µUI/mL)		**5,39**	NP

K: Potasio, Na (sodio),
ALD: Aldosterona, REN: Renina, (s): suero, (o): orina NP: No procede

	CASO 1	CASO 2
INFORME CLÍNICO DEL LABORATORIO	Hipopotasemia con excreción de potasio elevada y bicarbonato elevado. Concentración de aldosterona elevada con renina baja y cociente A/R elevado. Tras supresión con captopril: disminución de aldosterona (27%) sin modificación de renina y A/R elevado. Tras deambulación: aumento de renina con incremento de aldosterona (97%). **Los resultados sugieren hiperaldosteronismo primario por <u>hiperplasia suprarrenal idiopática</u>.** Se aconseja TAC abdominal	Hipopotasemia con excreción de potasio elevada y alcalosis metabólica. Concentración de aldosterona elevada con renina indetectable, que no se suprime tras frenación con captopril. **Los resultados sugieren hiperaldosteronismo primario por a<u>denoma suprarrenal (Síndrome de Conn)</u>** Se aconseja TAC abdominal
TAC abdominal	Normal	Nódulo suprarrenal.
	Se presentan los casos en el Comité de HTA	
DIAGNÓSTICO	**Hiperplasia suprarrenal idiopática**	**Síndrome de Conn**
Tratamiento	Olmesartan/hidroclorotiazida lercanidipino y **espironolactona**	**Adrenalectomía**
Evolución	**Control tensional y metabólico**	**Normalización tensional y suspensión de antihipertensivos**

Discusión: La gestión global de las pruebas funcionales endocrinológicas en el Servicio de Laboratorio Clínico, así como la **emisión de un informe clínico con la interpretación de los resultados**, simplifica el proceso mejorando su calidad, se reducen consultas innecesarias y peticiones inadecuadas y permite establecer una sugerencia diagnóstica: **se genera conocimiento dirigido a solucionar el problema de salud del paciente.**

Bibliografía:

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 May;101(5):1889-916. doi: 10.1210/jc.2015-4061. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26934393.
- Prieto Menchero S, Pacheco Delgado MS, Castañeda de la Mata, A. Informe fisiopatológico del laboratorio I.S.S.N.- 1988-7477.Título: Actualizaciones en el Laboratorio Clínico.Editor: Asociación Española de Biopatología Médica. Fecha de Distribución: Mayo de 2010

285
INFUNDIBULONEUROHIPOFISITIS COMO CAUSA DE DIABETES INSÍPIDA CENTRAL SECUNDARIA AL SARS-COV-2: UNA COMPLICACIÓN TARDÍA DE LA INFECCIÓN POR COVID-19 PERSISTENTE

M.Á. Ruiz Ginés[1], J.A. Ruiz Ginés[2], M.P. Picazo Perea[1], M. Agudo Macazaga[1], J. Sastre Marcos[1], V. Portillo Maestre[1], M.C. Gutiérrez Meléndez[1], S. Ballesteros Morón[1].

[1]Hospital Universitario de Toledo, Toledo; [2]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: El síndrome respiratorio agudo severo presente en la enfermedad por coronavirus (COVID-19), ha causado más de 500 millones de contagios y más de 6 millones de muertes a nivel mundial. En pacientes sintomáticos, la presentación principal es la neumonía viral, pudiendo complicarse con un síndrome de distrés respiratorio agudo. Complicaciones bien documentadas asociadas con COVID-19 incluyen miocarditis, pericarditis, enfermedad pulmonar restrictiva y eventos tromboembólicos. Sin embargo, las complicaciones endocrinas, especialmente la disfunción hipotálamo-hipofisaria, siguen sin explorarse en gran medida. La COVID-19 utiliza la enzima convertidora-angiotensina-2 (ACE-2) como receptor. Existe gran posibilidad que a medio/largo plazo descubramos alteraciones endocrinológicas debido a que diferentes órganos (páncreas, tiroides, testículos, ovario, suprarrenales, hipófisis) expresan la ACE-2. Sin embargo, son escasos los datos publicados sobre complicaciones endocrinas de la COVID-19, en particular anomalías hipofisarias aisladas.

Presentamos un raro caso de diabetes-insípida-central (DIC) con evidencia de neurohipofisitis como probable complicación a largo plazo tras infección por SARS-CoV-2.

Exposición del caso: Niña de 6 años, previamente sana, trasladada al Servicio de Urgencias-Pediátricas por presentar cefalea, vómitos e intensa astenia. Diagnosticada de COVID-19 por exudado nasofaríngeo (RT-PCR positiva). Con tratamiento ambulatorio, su clínica mejoró tras dos semanas. Ocho semanas después, presentó polidipsia y poliuria progresiva de hasta 6-8L/día. La evaluación bioquímica reveló hipernatremia (162mmol/L) y osmolalidad sérica y urinaria de 341mOsm/kg y 158mOsm/kg, respectivamente, sugiriendo diagnóstico de diabetes-insípida. La RMN-cerebral reveló hipófisis agrandada con ausencia de la señal hiperintensa neurohipofisaria y engrosamiento del tallo hipofisario (3,9mm) sugestivo de infundíbulo-neurohipofisitis. El estudio endocrinológico adicional (TSH, T4L, ACTH, cortisol, IGF-1, prolactina) fue normal. En vista de la RMN, se realizó una evaluación exhaustiva para diagnosticar la etiología de hipofisitis (germinoma, linfoma, enfermedad granulomatosa o hipofisitis linfocítica), siendo todos los estudios normales, incluido la AFP y B-HCG en LCR. Ante los hallazgos clínicos, analíticos y de imagen, se realizó el diagnóstico de DIC. Se instauró tratamiento con desmopresina oral (30µg/mañana y 60µg/noche) con excelente respuesta. Diuresis mantenida de 2-3L/24h con normalización de natremia, osmolalidad sérica y urinaria (sodio 132,5mmol/L, Osm-suero 277mOsm/Kg, Osm-orina 523mOsm/Kg).

Discusión: La relación temporal entre el inicio de DIC con la infección COVID-19, y la exclusión de las causas más frecuentes de hipofisitis nos hacen creer, firmemente, que la DIC se debió a una hipofisitis inducida por COVID-19. Leow et al. en 2005, informaron por primera vez del compromiso hipotálamo-hipofisario en el SARS. Actualmente, solo hay tres casos publicados de DIC relacionados con COVID-19. Al igual que nuestra paciente desarrollaron DIC 4-5 semanas tras infección. Esto implicaría que la DIC podría ser una secuela tardía de infección por COVID-19. Los dos posibles mecanismos fisiopatológicos de disfunción hipotálamo-hipofisaria incluirían una hipofisitis reversible mediada por inflamación (trastorno autoinmune, tormenta citoquínica, disfunción endotelial) o un daño hipotalámico directo (toxicidad viral, activación neuronal GABAérgica). El SARS-CoV-2 puede dirigirse hacia el tejido hipotálamo-hipofisario debido a la elevada expresión de receptores ACE-2. De hecho, las autopsias han informado de la degeneración neuronal hipotalámica mediada por el genoma del SARS, por tanto, la DIC aislada podría considerarse una complicación tardía de la COVID-19 persistente.

Bibliografía:

- Misgar RA et al. Central diabetes insipidus (Infundibuloneuro hypophysitis): A late complication of COVID-19 infection. J Endocrinol Invest. 2021 Dec;44(12):2855-2856. doi: 10.1007/s40618-021-01627-z. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34215999; PMCID: PMC8253675.
- Rajevac H et al. (2020) Diabetes insipidus as asymptom of covid-19 infection: case report. Chest 158:A2576
- Sheikh AB et al. (2021) Diabetes insipidus and concomitant myocarditis: a late sequelae of COVID-19 infection. J Investig Med High Impact case Rep 9:1–4

286
INSULINA COMO AGENTE AUTOLÍTICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Salgado Barbado, I.M. Pérez Lucendo, E. Varela Piñón, I. Mateos Jaime.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La insulina es el fármaco reductor de glucemia más eficaz, siendo tratamiento fundamental para pacientes con diabetes mellitus tipo1 (DM1).

La auto-dosificación puede estar asociada a mayor riesgo de sobredosis, tanto accidental como deliberada. Su uso en dosis supra-terapéuticas puede provocar hipoglucemia (glucosa<70mg/dL) con umbral de aparición de síntomas multifactorial e individual, como: confusión/somnolencia, parestesias, alteraciones de coordinación, visuales, coma y muerte.

Típicamente aparece asociada hipopotasemia: la insulina reduce las concentraciones séricas de potasio (K+) al impulsarlo hacia el interior celular mediante aumento de actividad de la bomba sodio/potasio/adenosina-trifosfatasa (Na-K-ATPasa), generando alteraciones de voltaje de membrana que derivan en complicaciones cardiacas, nerviosas y debilidad muscular, entre otros.

La hipoglucemia por insulina causa aproximadamente 100.000 visitas/año a Urgencias; el inicio, duración y nivel de la hipoglucemia dependen de su dosis y tipo. No se han determinado dosis exactas tóxicas/letales, variables según diversos factores, como glucemia basal propia del paciente.

Exposición del caso: Mujer, 63 años, DM1 de 40 años de evolución en tratamiento con bomba de insulina con buen control glucémico (administrándose 14.5UI de insulina basal + 1-2UI de rápida), complicada con retinopatía proliferativa, gastroparesia y nefropatía diabéticas, y neuropatía periférica. Acude al Servicio de Urgencias (SU) al ser encontrada en domicilio con bajo nivel de consciencia tras haberse inyectado 15 plumas de insulina rápida. Durante traslado por SAMUR se administra ampolla de glucagón y suero glucosado al 10%(SG10%), pasando de ausencia de respuesta a estímulos dolorosos en domicilio a un estado de obnubilación a su llegada al SU, recuperando reactividad. A la exploración: consciente, orientada, sin alteraciones neurológicas significativas. Admite finalidad autolítica.

Se extrae analítica destacando valores críticos de potasio (ver tabla). Desde laboratorio informamos inmediatamente al clínico responsable. Se inicia perfusión de cloruro potásico sumado al SG10% y se administra BoiK (Hidrogenocarbonato de potasio/Ácido ascórbico).

Tabla: Evolución de valores de glucosa y potasio en SU.

Valores normales	15/03/2022 15:10horas(h)	17:40h	21:10h	22:20h	16/03/2022 2:00h
Glucosa (74-106mg/dl)	218	230	176	936	145
K+ (3.4-4.5mEq/L)	2.3	2.6	7.5	2.4	4.7

La monitorización analítica se acompaña de realización cada 30 minutos de Blood-Monitoring-Test (BMTest), ratificándose muy mal control glucémico con importantes oscilaciones (mínima:22mg/dl, máxima: nivel HIGH).

Dada la inestabilidad de cifras de glucemia se ingresa en UCI, con adecuada evolución clínica, manteniéndose alerta, orientada y sin focalidad. Tras glucemias estables durante 24h, sumado a riesgo autolítico y necesidad de vigilancia endocrinológica, se decide alta a planta de Psiquiatría con interconsulta a Endocrino.

Discusión: El suicidio por sobredosis intencional de insulina se describe como poco común en la literatura, pero los datos indican subestimación significativa, dada la dificultad para distinguir sobredosis accidentales de deliberadas.

La enfermedad crónica es un factor que aumenta la tasa de suicidio. En comparación con la población general, los pacientes diabéticos son 2-3 veces más propensos a desarrollar depresión, con riesgo de suicidio 2-4 veces mayor. La sobredosis de insulina es el método de suicidio más común en pacientes DM1. El 75-95% de los casos terminan en recuperación total, 1-3% en déficits neurológicos permanentes y 1-3% en muerte.

Bibliografía:

- Rzepczyk S, Dolińska-Kaczmarek K, Uruska A, Żaba C. The Other Face of Insulin—Overdose and Its Effects. Toxics. 2022;10(3):123.
- Miyakuni Y, Nakajima M, Kaszynski R, Tarui T, Goto H, Yamaguchi Y. A Case Involving Massive Insulin Overdose: Direct and Indirect Conditions Requiring Extended Management of Serum Potassium. American Journal of Case Reports. 2020;21.
- Palmer B, Clegg D. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. American Journal of Kidney Diseases. 2019;74(5):682-695.

287
LA COPEPTINA COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO DE DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA, A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Olivas García, M. López García, P. Sirera Sirera, I. González Hermoso, M.E. Torregrosa Quesada, M.V. González Bueno, M.T. Botella Belda, R. Alfayate Guerra.

Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción: La diabetes insípida nefrogénica (DIN), es una entidad caracterizada por un cuadro de poliuria y polidipsia junto con alteraciones de la osmolaridad sérica y urinaria, provocado por la resistencia parcial o total al efecto de la hormona antidiurética (ADH) a nivel del tubo colector.

Existen formas primarias y adquiridas, siendo esta última la forma más frecuente y menos severa. Con mayor frecuencia es causada por efectos adversos de fármacos como el litio o trastornos electrolíticos como hipercalcemia o hipopotasemia.

La medición de copeptina basal, puede resultar de utilidad en el diagnóstico diferencial de DI sin necesidad de recurrir al test de restricción hídrica.

Exposición del caso: Varón de 40 años con antecedentes de trastorno obsesivo compulsivo, que ingresa por intento autolítico tras la ingesta de múltiples fármacos, entre los que se incluye el litio.

A su llegada a urgencias, el paciente presenta somnolencia y episodios de vómitos y diarrea.

Tras la determinación del nivel de litio en sangre y el análisis toxicológico en orina, se confirmó la intoxicación por litio y la presencia de benzodiacepinas en orina. Se procedió a la realización de lavados con carbón activo por sonda nasogástrica junto con fluidoterapia y una dosis de flumazenilo.

Ante la clínica del paciente y la persistencia de litemia elevada a pesar de la expansión con fluidoterapia, se inició hemodiálisis.

Tras el descenso de la litemia, se decidió suspender

Tabla 1. Litemia y parámetros bioquímicos.

	12/02/21					13/02/21			14/02/21	15/02/21
	Pre-Diálisis		Diálisis						Post-Fluidoterapia	
	19:05h	23:15h	01:36h	10:00h	14:00h	0:50h	9:10h	17:30h	7:49 h	11:00h
Litio	1,7	2,1	3,87	3,64	4,88	2,65	2,48	2,07	1,32	0,75
Creatinina	1,38	1,35	1,32	1,11	1,28	1,32	1,38	1,46	1,58	1,29
Sodio	138	137	138	143	140	135	139	143	141	142
Osm_U					267			**179**	**208**	**186**
Copeptina										**44,9**

Litio, VR: 0,6-1,2 mmol/L
Creatinina, VR: 0,7-1,2 mg/dL
Sodio, VR: 136-145 mmol/L
(Osm_U) Osmolalidad en orina, VR: 50-1400 mOsm/Kg
Copeptina, VR: 1,0-13,8 pmol/L
(Comunicación 287)

la fluidoterapia. A pesar de ello, se observaron episodios de poliuria mantenidos (3000 cc) junto con osmolalidad urinaria disminuida, lo cual, orientó hacia DIN secundaria al tratamiento con litio. Ante esta sospecha diagnóstica, se solicitó al laboratorio la medición de copeptina sérica, cuyo resultado (44,9 pmol/L), determinado mediante inmunofluorescencia en el analizador BRAHMS KRYPTOR (Thermo Scientific Biomarkers), confirmó el diagnóstico (Tabla 1).

Se ajustó el tratamiento y se pautó hidroclorotiazida 25mg/día. Finalmente, se remitió a la unidad de salud mental para continuar el seguimiento.

Discusión: La DI pertenece a un grupo de enfermedades caracterizadas por poliuria y polidipsia.

Clásicamente se ha utilizado la prueba de restricción hídrica para el diagnóstico diferencial, pero requiere ingreso hospitalario y presenta dificultades en la interpretación.

Como biomarcador serológico, se propuso la medición de ADH plasmática tras la estimulación osmótica. Actualmente ha sido reemplazado por la copeptina, ya que, presenta mayor estabilidad y se puede medir mediante técnicas con buen rendimiento diagnóstico.

La disponibilidad de medir copeptina en nuestro laboratorio ha permitido con una única medición establecer el diagnóstico de DIN, siguiendo el algoritmo recomendado por Fenske.

Bibliografía:

- Kavanagh C et al.Nephrogenic Diabetes Insipidus. Pediatr Clin North Am. 2019 Feb;66(1):227-234.
- Refardt J et al.Copeptin-based diagnosis of diabetes insipidus. Swiss Med Wkly. 2020 May 6;150:w20237.
- Fenske W et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. N Engl J Med. 2018 Aug 2;379(5):428-439.

288
LA IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO Y ABORDAJE DE ALGUNAS PRESENTACIONES DEL SÍNDROME DE CUSHING (SC) ACTH DEPENDIENTE

E. Cuadrado Galván, J.A. Rosado Sierra, M.D.L.C. Rodríguez-Bobada González De La Aleja, L. García Díaz, C. Blanco Barros.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: El diagnóstico de algunas presentaciones del SC ACTH-dependiente puede representar un reto diagnóstico, sobre todo con pruebas de imagen sin hallazgos definitivos.

Exposición: Paciente con dislipemia, hipertensión arterial y macroadenoma hipofisario no funcionante diagnosticado 5 años antes, que tras cirugía inicial conserva indemne la función hipofisaria. Tras cirugía se diagnosticó Diabetes Mellitus tipo 2. Tres años después se detectó crecimiento progresivo de resto tumoral tratado con cabergolina sin respuesta. Se decidió reintervención, con aspiración de material sugestivo de restos de tumor hipofisario, sin otros restos adyacentes a seno cavernoso izquierdo.

En postoperatorio desarrolló clínica compatible con hipercortisolismo (Tabla 1 con resultados de ACTH/cortisol desde entonces):

En Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se encuentran restos tumorales en margen izquierdo selar, en contacto con seno cavernoso izquierdo sin signos de invasión.

Al mes del inicio del tratamiento con Ketoconazol para control de hipercortisolismo, se realiza cateterismo bilateral y simultáneo de senos petrosos (SP) inferiores y de ambas venas femorales. Se obtienen muestras de sangre basal de ambos SP inferiores y de vía periférica (VP). Tras estímulo con 100 µg de CRH en bolo intravenoso, se toman

	TRAS SEGUNDA INTERVENCIÓN	+2 Meses	+2 Semanas	+1 S (tras 1 mg DXM)	+2 días	+1 d (tras 8 mg DXM)	+18 d (tras inicio Ketoconazol)	+3 Meses	+2 Meses
CORTISOL (µg/dL)	**33.6**	**37.2**	**31.4**	**30.3**	**30.2**	5.15	**23.9**	15.2	9.99
ACTH (pg/mL)			**72.3**		**113**	25.5			

Tabla 1. Resultados de cortisol y ACTH. (En negrita valores por encima del rango de referencia). DXM= Desametaxona. *(Comunicación 288)*

muestras a los 3, 5 y 10 minutos por parte del Servicio de Endocrinología. Los resultados de ACTH (pg/mL) y Prolactina (ng/mL) obtenidos aparecen en las tablas 2 y 3.

PRUEBA	BASAL	TIEMPO TRAS ESTÍMULO CON CRH		
		3 MINUTOS	5 MINUTOS	10 MINUTOS
ACTH VP	96.1	117	143	124
PROLACTINA VP	19.5	21.8	21.4	21.2
ACTH SP IZQUIERDO	382	3696	2899	834
PROLACTINA SP IZQUIERDO	23.6	44.6	25.3	23.6
ACTH SP DERECHO	626	817	1221	1307
PROLACTINA SP DERECHO	84.7	62.3	80.5	62.0

Tabla 2. Resultados del cateterismo bilateral de SP.

	BASAL	TIEMPO TRAS ESTÍMULO CON CRH		
		3 MINUTOS	5 MINUTOS	10 MINUTOS
Gradiente central/ periférico	6.51 (central)	31.59 (central)	20.27 (central)	10.54 (central)
Gradiente central/ periférico corregido PRL	1.5	15.43 (central)	16.83 (central)	3.60 (central)
Gradiente interpetroso	1.64 (izquierdo)	4.52 (izquierdo)	2.37 (izquierdo)	1.57 (derecho)
Gradiente interpetroso corregido PRL	2.19 (derecho)	6.32 (izquierdo)	7.55 (izquierdo)	1.68 (izquierdo)

Tabla 3. Gradientes del cateterismo bilateral de SP.

Discusión: La diferenciación del origen entre SC ACTH-dependiente hipofisario y ectópico y su localización es fundamental para el abordaje, siendo muy útil para ello el cateterismo de los SP cuya interpretación es: un valor de gradiente petroso-periférico mayor a 2 en situación basal o a 3 tras estímulo con CRH indica origen hipofisario. Un gradiente interpetroso superior a 1,4 indica lateralización hacia una de las dos hemihipófisis.

En nuestro caso el diagnóstico fue SC ACTH-dependiente de origen hipofisario, con datos sugerentes de hipersecreción izquierda, confirmando hallazgos de RMN realizada un mes antes.

Los resultados de laboratorio fueron determinantes.

289
MARCADORES GLUCÉMICOS EN COVID-19, HABLEMOS SOBRE ELLOS

A. Valle Rodriguez, A. Navarro Murillo, J. Rodriguez Garcia.

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Introducción: Estudios epidemiológicos indican que la presencia de diabetes es un marcador de mal pronóstico en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con COVID-19. La literatura científica reciente sugiere una asociación causal entre el COVID-19 y el inicio de la diabetes, asumiendo la hipótesis de un potencial efecto diabetogénico del COVID-19, más allá del ya bien conocido estrés oxidativo que produce y que esté relacionado con una mayor severidad de la enfermedad. Sin embargo, hay un cierto grado de discusión, ya que otros estudios sugieren que la asociación entre el COVID-19 y el inicio de la diabetes es poco probable.

Objetivos: Nuestro objetivo es estudiar si la enfermedad por COVID-19 puede causar cambios permanentes en los marcadores glucémicos.

Material y método: Hemos estudiado 215 pacientes ingresados en nuestro hospital por COVID-19. Hemos seleccionado aquellos que no tenían un diagnóstico previo de diabetes y, a estos, en el primer día de admisión les hemos realizado un perfil analítico que incluía la determinación de glucosa en ayunas y de HbA1c, entre otros parámetros. El mismo perfil analítico fue repetido de nuevo entre 3-6 meses tras el alta hospitalaria.

Los pacientes se categorizaron como normoglucémicos, prediabéticos o diabéticos utilizando los umbrales de diagnóstico de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Hemos realizado una prueba de Chi-cuadrado para ver si existen diferencias significativas entre estas diferentes categorías.

Resultados: Los pacientes tienen una media (rango intercuartílico (IQR)) de edad de 68 (58-79).

CRITERIO	INGRESO (%)	3-6 POST-ALTA (%)	p
HbA1c			
< 5,7% (Normoglucemia)	45 (20,9)	102 (47,4)	<0,01
5,7-6,4% (Prediabetes)	148 (68,8)	98 (45,6)	<0,01
≥ 6,5 % (Diabees)	22 (10,2)	14 (6,5)	0,27
Glucosa en ayunas			
< 100 mg/dL (Normoglucemia)	163 (75,8)	147 (68,4)	0,09
100-125 mg/dL (Prediabetes)	40 (18,6)	56 (20)	0,07
≥ 126 mg/dL (Diabetes)	12 (5,6)	12 (5,6)	1

Tabla 1: comparación del número total de pacientes (porcentaje (%)) en función de su status glucémico según el ADA entre el primer día de ingreso y 3-6 meses tras el alta hospitalaria.

Los resultados muestran que en el momento del ingreso, los pacientes que se consideran normoglucémicos por la HbA1c son un 21% mientras que, en relación a la glucosa en ayunas, son normoglucémicos un 76% de ellos. A los 3-6 meses existen 2,3 veces más pacientes con HbA1c normal que en el momento del ingreso.

Paralelamente, el porcentaje de pacientes con prediabetes a los 3-6 meses es de 1,5 veces menor que en el momento del ingreso.

Conclusión: En resumen, estos resultados sugieren que pueden existir factores no-glucémicos que expliquen la desconexión entre la glucosa en ayunas y la HbA1c que se observa en el momento del ingreso hospitalario en pacientes con COVID-19.

Bibliografía:

1. García de Guadiana-Romualdo, Luis et al. “Characteristics and laboratory findings on admission

to the emergency department among 2873 hospitalized patients with COVID-19: the impact of adjusted laboratory tests in multicenter studies. A multicenter study in Spain (BIOCOVID-Spain study)." *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* vol. 81,3 (2021): 187-193. doi:10.1080 /00365513.2021.1881997.

2. Wang, Zhenzhou et al. "Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients." *Diabetes research and clinicalpractice* vol. 164 (2020): 108214. doi:10.1016/j. diabres.2020.108214.

290
OPTIMIZACIÓN DEL PUNTO DE CORTE DEL COCIENTE ALDOSTERONA/RENINA CON QUIMIOLUMINISCENCIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

M.L. Martinez-Triguero, A. Alba Redondo, L.S. Tofan, O. Fuster Lluch, J. Tortosa Carreres, R. Andreu Escrivá, C. Aguado Codina, B. Laiz Marro.

Hospital La Fe, Valencia.

Introducción: El hiperaldosteronismo primario se considera la causa más frecuente de hipertensión arterial. La enfermedad se caracteriza por la secreción inapropiadamente alta de aldosterona de manera autónoma y no suprimible por la infusión de sodio. La prevalencia de la enfermedad es difícil de conocer por la gran variabilidad de los estudios realizados.

Es importante diagnosticar el hiperaldosteronismo primario porque los pacientes aun estando tratados y controlados sus factores de riesgo cardiovasculares, presentan un aumento en sus complicaciones tanto cardiovasculares, como metabólicas.

La Sociedad de Endocrinología es sus guías clínicas recomienda el uso del cociente aldosterona/renina (ARR) como cribado diagnóstico en pacientes con sospecha de hiperaldosteronismo primario. Clásicamente se ha utilizado el radioinmunoanálisis para la determinación de aldosterona y renina, pero recientemente se han desarrollado métodos basados en quimioluminiscencia, donde el punto de corte para el cociente no está todavía bien definido.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido evaluar la utilidad y el punto de corte del cociente aldosterona/renina llevado a cabo por quimioluminiscencia en pacientes con sospecha de hiperaldosteronismo primario, a los que se les ha solicitado esta determinación al Laboratorio de Análisis Clínicos.

Material y métodos: En el periodo junio 2017 – marzo 2022 se determinaron los niveles de aldosterona (ng/dL) y renina (mUI/L) por quimioluminiscencia en un equipo Maglumi 2000 (Snibe Diagnostic) en 723 pacientes con sospecha de hiperaldosteronismo primario (HAP). Se calcularon los cocientes aldosterona/renina (AAR) y se reevaluó el punto de corte para la prevalencia obtenida en nuestra población. El análisis estadístico se realizó en SPSS.

Resultados: En 159 pacientes obtuvimos un resultado positivo de AAR>2, que posteriormente se analizaron para confirmar el diagnóstico. Las pruebas confirmatorias establecieron el diagnóstico en 28 pacientes, obteniendo una prevalencia de la enfermedad de 3.9%.

Retrospectivamente, se calculó la curva ROC para AAR (área bajo la curva=0,9267, p<0,001, IC95%: 0,90521-0.94461). Actualmente, con el punto de corte de 2 y teniendo en cuenta la prevalencia del hiperaldosteronismo en nuestra población obtuvimos un valor predictivo negativo de 99.5% El valor de corte óptimo que mejora el valor predictivo positivo sin perder capacidad de predictibilidad negativa, para diagnóstico presuntivo de HAP fue de 3.49.

Cociente Aldosterona/Renina	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
2	89.3	82.4	17	99.5
2.23	89.3	84.2	18.5	99.5
3.02	82.1	89.4	23.7	99.2
3.49	82.1	90.9	26.7	99.2

Conclusiones: Consideramos que el punto óptimo de corte del cociente de renina/aldosterona con nuestro método de quimioluminiscencia y en nuestra población para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario es de 3.49, con el que mantendríamos el valor predictivo negativo (99.2%) ganando valor predictivo positivo. Mejoraríamos la especificidad hasta 91%, perdiendo solo 7% de sensibilidad.

Bibliografía:

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 May;101(5):1889-916.
2. Ma L, Song Y, Mei M, He W, Hu J, Cheng Q, et al; the Chongqing Primary Aldosteronism Study (CONPASS) Group. Age-Related Cutoffs of Plasma Aldosterone/Renin Concentration for Primary Aldosteronism Screening. Int J Endocrinol. 2018 Jul 16;2018:8647026.
3. Rehan M, Raizman JE, Cavalier E, Don-Wauchope AC, Holmes DT. Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis. Clin Biochem. 2015 Apr;48(6):377-87.

291
OPTIMIZACIÓN MEDIANTE FIB-4 DE UN ALGORITMO DE CRIBADO DE FIBROSIS HEPÁTICA

F. Berga Montaner, M.A. Ballesteros Vizoso, P. Argente Del Castillo Rodríguez, G. Costa Petit, I. Bejar Martí, C. Gómez Cobo, D. Morell García, A. Barceló Bennàssar.

Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: El uso de biomarcadores séricos indirectos (FIB-4) en pacientes con sospecha de hígado graso no alcohólico (EHGNA), se ha recomendado como método de cribado para la detección de pacientes con alta probabilidad de fibrosis hepática (FH). El algoritmo utiliza Fibrosis-4 (FIB-4) como primer test, valores de FIB-4 <1.3 indican bajo riesgo y >3.25 alto riesgo. En los pacientes con riesgo intermedio (valores de FIB-4 entre 1.3 y 3.25)

se ha propuesto el uso de biomarcadores séricos directos (BSD) como el Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) score para optimizar el algoritmo de cribado.

Objetivos: Aplicación de un algoritmo de cribado por FIB-4 en pacientes endocrinológicos para la estimación de la indicación de BSD (ELF™score).

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo realizado entre enero y febrero de 2022, en pacientes que acuden a consultas de Endocrinología de un hospital terciario. Se incluyeron pacientes con determinaciones analíticas que permitiesen el cálculo de FIB-4 (AST, ALT y recuento plaquetar). Siendo FIB-4=[Edad(años)*AST(U/L)]/[Plaquetas(10^9/L)*ALT$^{1/2}$(U/L)]. Se excluyeron pacientes con diagnósticos conocidos de cirrosis hepática, hepatitis crónica, discrasias hemáticas y alcoholismo.

Se estratificó la muestra según resultados de FIB-4: valores <1,3, valores >3,25 y valores entre 1,3 y 3,25, considerados de riesgo intermedio, en los cuales se indicaría la determinación de ELF™score, para el diagnóstico de FH. Además, el grupo de riesgo intermedio se estratificó en dos subgrupos: valores de FIB-4 entre 1,3 y 1,99 y de 2 a 3,25, según consta en bibliografía.

Se analizaron los datos según sexo y edad, se compararon los diferentes grupos mediante análisis bivariante utilizando el test U de Mann-Whitney, Chi cuadrado o test exacto de Fisher, considerando una significación estadística del 5%.

Resultados: Se incluyeron 261 pacientes. La descripción de los grupos por edad (años), sexo y FIB-4 se realizó en mediana(p5-p95) y porcentajes mostrándose en las siguientes tablas:

	Hombres	Mujeres	p
N=261	91(35%)	170(65%)	**<0.00001**
Edad	62(19-78)	56(30-77)	0.06
FIB-4	1.23(0.31-2.48)	1.05(0.37-1.94)	**0.036**

FIB-4<1.3	**Hombres**	**Mujeres**	**p**
N=162(62.1%)	47(29%)	115(71%)	**<0.00001**
Edad	51(18-72)	51(28-70)	0.6
FIB-4	0.76(0.28-1.2)	0.88(0.34-1.19)	0.49
1.3≤FIB-4≤ 3.25			
N=96(36.8%)	43(45%)	53(55%)	0.15
Edad	69(55-84)	65(49-83)	0.37
FIB-4	1.66(1.35-2.88)	1.57(1.34-2.34)	0.62
FIB-4>3.25			
N=3(1.1%)	1	2	-
Edad	66	82	-
FIB-4	4.03	4.23	-

Se estratificó el grupo de riesgo intermedio según edad, sexo y FIB-4:

Edad<65	**Hombres**	**Mujeres**	**p**
N=35(37%)	12 (34%)	23(66%)	**<0.00001**
1.3<FIB-4<1.99	9(28%)	23(72%)	**<0.00001**
Edad	57⁺	57	ns
FIB-4	1.53#	1.46	ns
1.99<FIB-4<3.25	3(100%)	0	-
Edad	61⁺	-	-
FIB-4	2.42#	-	-

#(p<0.00001); +(p=0.18); ns (no significación).

Edad≥65	**Hombres**	**Mujeres**	**p**
N=61(63%)	31(51%)	30(49%)	0.68
1.3<FIB-4<1.99	22(48%)	24(52%)	0.28
Edad	72⁺	72	ns
FIB-4	1.59#	1.59	ns
1.99<FIB<3.25	9(60%)	6(40%)	0.28
Edad	77⁺	77	ns
FIB-4	2.44#	2.44	ns

#(p<0.00001); +(p=0.04); ns (no significación).

Conclusiones: Independientemente de la edad, parece útil un punto de corte de 2 en FIB-4 para subestratificar a los pacientes del grupo de riesgo intermedio para FH a los que se indicaría ELF™score. Este cribado mediante FIB-4 reduciría en un 30% la indicación de ELF™ score, optimizando su uso. Se precisan estudios prospectivos que validen esta estrategia diagnóstica.

Bibliografía:

- Caballeria, L., et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. Med Clin (2019); 153(4):169-177

292
OSTEÍTIS FIBROSA QUÍSTICA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN EN PACIENTE CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

J. Martínez Mayordomo[1], M.L. González Moral[2], J.Á. López Albaladejo[1], F. Macho Carballido[1], L. Restrepo Carvajal[1], H. Alabort Ayllón[1], C. Andrés Fernández[1].

[1]Hospital General Universitario de Albacete, Albacete; [2]Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introducción: El hiperparatiroidismo primario (HPP) es un trastorno endocrino caracterizado por una elevación de calcio debido a una alteración propia de la glándula paratiroides que conduce a un aumento de la secreción de PTH. El HPP evolucionado o grave puede conducir a la osteítis fibrosa quística (OFQ), enfermedad ósea que produce lesiones conocidas como tumores pardos y que, histológicamente, dan lugar a la sustitución de osteocitos por tejido fibroso como consecuencia de la activación de los osteoclastos.

Se presenta el caso de una paciente de 60 años con OFQ, forma de presentación clínica muy poco frecuente de HPP en países desarrollados, en la que el laboratorio jugó un papel relevante en su diagnóstico diferencial.

Exposición del caso: Mujer de 60 años consulta al servicio de urgencias por coxalgia derecha. Como antecedentes de interés, padre fallecido por ca próstata y hermana en seguimiento por HPP.

En la analítica destacan: creatinina 0,76 mg/dL; calcio 14,5 mg/dL; hemoglobina 10,0 mg/dL; fosfatasa alcalina (FA) 924 U/L, PTH 1131 pg/mL, fósforo 2,3 mg/dL.

Asimismo, en el TC abdomino-pélvico se objetivan lesiones líticas múltiples: fémur derecho, calota craneal, clavícula izquierda y crestas iliacas.

Se decide ingreso de la paciente para completar estudio

iniciándose tratamiento con corticoides, bifosfonatos y sueroterapia.

Se completa estudio analítico con: índice Ca/Cr (orina 24 horas) 0,31; fosfaturia 707 mg/día; calciuria 252 mg/día; betacrosslaps 3,79 ng/mL; vitamina D 14,4 ng/mL; dihidroxi-vitamina D 123 pg/mL, TSH 1,32 microU/mL y beta-hCG 16,1 mUI/mL.

Respecto a los estudios de imagen, el TC óseo confirma lesiones líticas sugestivas de tumores pardos y objetiva litiasis caliciales renales bilaterales. La ecografía de cuello muestra hallazgos compatibles con carcinoma versus adenoma paratiroideo inferior izquierdo; y la gammagrafía orienta a lesiones compatibles con adenoma extenso paratiroideo en lóbulo izquierdo tiroideo.

Se interviene quirúrgicamente a la paciente con exéresis de paratiroides inferior izquierda y reducción de PTH intraoperatoria de 1927 pg/mL a 58,9 pg/mL. El análisis histológico llevó al diagnóstico de adenoma paratiroideo gigante.

Tras recuperación de la paciente y normalización de niveles de calcio y PTH, se procede al alta.

Discusión: La particularidad del caso estriba en la infrecuencia de diagnóstico de HPP a partir de lesiones líticas por OFQ, cuya prevalencia se estima inferior al 5 % en países desarrollados.

A pesar de que esta complicación ósea es característica del HPP, las manifestaciones clínicas de la paciente (anemia, calcio > 14 mg/dL, FA elevada, gravedad de afectación ósea) podían inducir un solapamiento entre el HPP benigno y el carcinoma de paratiroides (CP) en el diagnóstico diferencial.

Previa intervención quirúrgica, es difícil distinguir entre ambas entidades clínicas dado que no hay unos criterios definidos establecidos. Entre los marcadores que pueden ayudar a diferenciarlas en preoperatorio es la subunidad beta de la hCG, aumentada en situación de malignidad y que, en nuestra paciente se hallaba en rango.

Aunque llegar a un diagnóstico que permita descartar CP pueda ser complejo, resulta fundamental dado que la morbimortalidad de esta patología depende considerablemente del mismo.

Bibliografía:

- Vega, EM. Hiperparatiroidismo primario. Separata Montpellier. 2011 Vol.19 Nº 8.
- Revert Marrahí, P. et al. Hiperparatiroidismo primario por carcinoma de paratiroides. Endocrinol Nutr. 2008; 55 (2): 97-101
- Stock, J. et al. Human chrorionic gonadotropin subunit measurement in primary hyperparathyroidism. JCEM. 1982; 54: 57-63.
- Ruipérez Moreno, M. et al. Osteítis fibrosa quística en paciente con hipercalcemia asintomática. Rev. Clín. Med. Fam. 2019; 12 (2): 101-104.
- Riestra Fernández, M. et al. Hiperparatiroidismo primario: una forma infrecuente de presentación. Reumatología Clínica. 2017; 13 (4): 246-247.

293
PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DE MACRO-TSH EN PACIENTE CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO DE DIFÍCIL MANEJO

M. Fernández-Rufete Lozoya, A.M. López Martos, M. Torres Fernández, M.Á. Ruiz Ginés.

Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo.

Introducción: Se denomina hipotiroidismo subclínico a la elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH), manteniéndose las hormonas tiroideas (T3 y T4 libres) dentro de los valores de referencia. Esta situación ocurre, principalmente, en tiroiditis crónicas o tras administración inicial de tratamiento sustitutivo en hipotiroidismo. Más raramente, pueden observarse concentraciones anormalmente elevadas de TSH como consecuencia de interferencias analíticas, como las producidas por macro-TSH, anticuerpos heterófilos o anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA).

El presente caso fue remitido al laboratorio al tratarse de una paciente con niveles persistentemente elevados de TSH, pese a encontrarse en tratamiento sustitutivo.

Exposición del caso: Mujer de 79 años, con antecedentes de patología cardiopulmonar y neoplasia de mama, en seguimiento endocrinológico por diabetes-mellitus tipo-2 e hipotiroidismo. Se interconsulta al laboratorio ante resultados discordantes en perfil tiroideo, encontrándose la paciente en tratamiento con levotiroxina: TSH=75.548µU/mL (0.500- 4.000); T4Libre=0.820ng/dL(0.800-2.000); T3Libre=2.100pg/mL(1.700-4.000); Ac.IgG antiperoxidasa (TPO)=0.66UI/mL(0.00- 5.61). Las determinaciones fueron realizadas en el analizador Architect-i4000SR(Abbott®) mediante inmunoensayo quimioluminiscente con micropartículas (CMIA).

Ante la falta de respuesta al tratamiento, se sospecha de la existencia de un factor interferente, por lo que se decide determinar los niveles de TSH tras precipitación con polietilenglicol (PEG-6000), obteniéndose una recuperación de TSH monomérica del 23,62%. Posteriormente, se realizaron diluciones seriadas (1:2, 1:5, 1:10) de la muestra con el diluyente *Architect-multi-assay*, obteniéndose los resultados de TSH: 78.429µU/mL, 80.532µU/mL y 76.263µU/mL, respectivamente. Al mantenerse la proporcionalidad en las diluciones, la interferencia por HAMA resulta poco probable, por lo que se solicitó al Laboratorio de Referencia el estudio de anticuerpos-heterófilos, obteniéndose un resultado negativo.

Ante los resultados obtenidos, en el informe de laboratorio se señala la existencia de macro-TSH con elevada probabilidad, y se solicita nueva muestra de confirmación, obteniéndose resultados concordantes de TSH monomérica.

	TSH(µU/mL)	TSH tras PEG-6000(µU/mL)	%recuperación tras PEG-6000
1º muestra	75.548	17.857	23.62
2º muestra	54.582	15.944	29.21

En base a los niveles de TSH tras PEG-6000, el clínico decide ajustar la dosis de levotiroxina y realizar seguimiento

de la paciente según la clínica y los niveles de hormonas tiroideas, puesto que los niveles de TSH no resultarían fiables para el seguimiento.

Discusión: Se denomina "macro-TSH" a un complejo de elevado peso molecular (>150kDa) formado por moléculas de TSH unidas a autoanticuerpos IgG. Su escasa filtración glomerular promueve su acumulación en suero, pudiendo ser detectada como interferencia por técnicas inmunoquímicas, obteniéndose valores de TSH falsamente elevados. Este complejo carece de actividad biológica por lo que estos pacientes no presentan clínica de hipotiroidismo y los niveles de hormonas tiroideas están dentro de los valores de referencia. La precipitación con PEG-6000 nos orienta sobre la existencia de macro-TSH aunque el *gold standard* es la cromatografía de filtración en gel, no disponible en la mayoría de centros hospitalarios.

A pesar de su baja prevalencia, se deben considerar este tipo de interferencias ante resultados discrepantes clínico-bioquímicos. Como se muestra en este caso, resultaría necesario recurrir a los especialistas de laboratorio clínico en hipotiroidismos subclínicos de manejo complicado, para evitar diagnósticos erróneos, sobredosificaciones y mal seguimiento de estos pacientes.

Bibliografía:

- Hattori N. Macro-TSH in patients with subclinical hypothyroidism. Clinical Endocrinology. 2015; 83:923-930
- Bøgelund Larsen C. Macro-TSH: a diagnostic challenge. European Thyroid Journal. 2021; 10:93-97

294
PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DE UN PROLACTINOMA. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Perojil Jiménez, L. Garre Morata, M.T. González Cejudo, F.J. Villanova Ruiz, T. De Haro Muñoz.

Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

Introducción: Los prolactinomas son los tumores secretores más comunes de hormonas hipofisarias, siendo más frecuente en mujeres entre 20 y 50 años de edad con una relación de género de 10 a 1. En mujeres, la mayoría de los prolactinomas son microadenomas (menos de 10 mm) presentándose con la triada amenorrea, galactorrea e infertilidad, mientras que en el varón la mayor parte son macroadenomas (mayor de 10 mm) que provocan disminución de la libido, disfunción eréctil, reducción del fluido seminal, oligospermia y en algunos casos ginecomastia. En ambos sexos, la presencia de un tumor hipofisario puede causar defectos del campo visual y cefalea por efecto de la masa intracraneal.

Esta comunicación describe como el laboratorio puede tener una función importante a la hora de ayudar en el diagnóstico precoz de macroprolactinoma.

Exposición del caso: Nos encontramos ante el caso de un varón de 51 años sin antecedentes que acudió a consulta de Atención Primaria refiriendo insomnio crónico y disfunción eréctil. En el momento de la consulta niega consumo alguno de medicación.

Se solicita analítica básica junto con la determinación de varias hormonas, destacando los resultados de Prolactina: 863 ng/mL (2.6 - 13.1 ng/mL) y Testosterona: 130 ng/dL (150 - 684 ng/dL) con un valor de TSH dentro de la normalidad.

Ante estos valores, y ante la alta sospecha de presencia de un prolactinoma el paciente es tratado de forma precoz con Dostinex® (Carbegolina) disminuyendo su nivel de prolactina en una determinación posterior hasta los 125 ng/mL.

De forma posterior, al paciente se le realizo una resonancia magnética nuclear de contraste que confirmó la presencia de un macroadenoma pituitario de 23 mm que remodelaba la silla turca y comenzaba a invadir el seno cavernoso derecho.

Conclusión: La hiperprolactinemia es uno de los trastornos neuroendocrinos más comunes, el cual consiste en una elevación de los niveles séricos de prolactina cuya causa puede ser de origen fisiológico (estrés, insomnio, gestación o ejercicio), farmacológico (antagonistas del receptor de dopamina, antipsicóticos o antidepresivos) o patológico (prolactinoma, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica y cirrosis hepática).

Uno de los estimulos más importantes en su liberación es la hormona liberadora de tirotropina, que explica que en pacientes con hipotiroidismo primario exista un aumento conjunto de esta hormona así como de la prolactina. Como consecuencia, se recomienda descartar hipotiroidismo primario en personas con hiperprolactinemia.

Las guías clínicas recomiendan que la determinación de prolactina en una extracción única es suficiente para el diagnóstico de hiperprolactinemia si la venopunción no ha sido traumática. Aunque el gold standard sigue siendo la resonancia magnética, el laboratorio puede orientar hacia el diagnóstico teniendo en cuenta que concentraciones de prolactina comprendidas entre 25-100 ng/mL, pueden indicar un probable aumento de causa funcional pero concentraciones superiores a 200 ng/mL indican como causa probable la presencia de un tumor hipofisario productor de prolactina o prolactinoma.

Bibliografía:

- Halperin Rabinovich, I. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. Endocrinol Nutr. 2013;60(6):308-319.
- Moreno B, et al. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. Endocrinol Nutr. 2005;52(1):9-17.

295
PARAGANGLIOMA PARAVERTEBRAL MEDIASTÍNICO SECRETOR NO OPERABLE

A. Guillamón Seoane, C. Montero Domínguez, D. Navarro Calderón, V.D.A. Moral Ortiz, A. Pérez Rodríguez, A. Verdejo González, M. Fernández Ruano.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: Los paragangliomas son neoplasias poco frecuentes, forman parte de los tumores neuroendocrinos y se originan en el tejido cromafín extraadrenal del sistema nervioso simpático. Solo entre un 1 y un 10% se encuentran localizados en el tórax. Las dos localizaciones mediastínicas más frecuentes son: el mediastino anterosuperior, en relación con los grandes vasos (paraganglios aorticopulmonares), y el mediastino posterior, en relación con la cadena simpática

(paraganglios aorticosimpáticos). En su localización aorticopulmonar, raramente son secretores, mientras que los de localización aorticosimpática secretan catecolaminas en aproximadamente un 50 % de los casos. De las manifestaciones clínicas consecuencia del exceso de catecolaminas, la más frecuente es la hipertensión arterial (HTA), bien sostenida, o bien paroxística en forma de crisis hipertensivas que pueden llegar a ser graves.

El tratamiento de elección de estos tumores es la resección quirúrgica completa, siempre que su localización lo permita.

Exposición del caso: Mujer de 65 años remitida a nuestro hospital desde otro centro para estudio de masa torácica sugestiva de paraganglioma detectada en tomografía axial computarizada (TAC) en contexto de una crisis hipertensiva. Como antecedentes personales de interés, la paciente presenta diabetes mellitus tipo 2, HTA, dislipemia, obesidad y miocardiopatía dilatada. Se completa el estudio mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT-TC) en la que se visualiza captación focal en nódulo paravertebral izquierdo de 2 cm de diámetro a la altura de D9.

Ante estos hallazgos se solicita la determinación de metanefrinas y otros metabolitos de catecolaminas en orina 24h mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en el equipo Agilent® 1260 Infinity acoplado a un detector electroquímico, empleando los Kit ClinRep® para VMA, HVA y metanefrinas en orina (RECIPE®). Se detecta una elevación de:

- Normetanefrina **6656 nmol/24h** (885-2880).
- Ácido vanilmandélico (VMA) **9,8 mg/24h** (1,8-6,7).
- Ácido homovanílico (HVA) **6,9 mg/24h** (0-6,2).

Los resultados confirman el diagnóstico de paraganglioma. Dada la importancia de un diagnóstico precoz que suponga una rápida intervención, bien quirúrgica o bien farmacológica, nuestro laboratorio dispone de un proceso ágil y personal técnico especializado para un rápido procesamiento de las muestras y emisión de resultados.

Se realiza una angiografía medular previa a la intervención y, dado el riesgo de lesión de la arteria de Adamkiewicz y de producir una paraplejia, se decide descartar el tratamiento quirúrgico y ofrecer a la paciente tratamiento farmacológico con alfa y beta bloqueantes.

Discusión: A pesar de que los paragangliomas mediastínicos son tumores muy infrecuentes, es importante tenerlos en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de una masa mediastínica, debido a la relevancia clínica del síndrome por secreción de catecolaminas, y a la mayor frecuencia de malignidad y de multicentricidad. El laboratorio desempeña un papel muy importante para realizar este diagnóstico diferencial mediante el estudio de metabolitos de las catecolaminas en orina.

Bibliografía:

- Srivastava, S. Secretory Paravertebral Paraganglioma of the Lumbar Spine: A Case Report and Review of Literature. Journal of Orthopaedic Case Reports 9(5), 2019, pp 39-42
- Arrabal, R. Paraganglioma en mediastino posterior resecado quirúrgicamente. Neumosur 16(3), 2004, pp 210-212
- Beltrán, J. Paraganglioma metastásico maligno positivo a somatostatina: presentación de un caso y revisión de la literatura. Anales de Radiología México 17, 2018, pp 132-139.

296
POLIURIA EN NIÑO DE 11 AÑOS. A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Ferriz Vivancos, M. Morales Garcés, C. Hernández Hernández, A. Sierra Rivera, C. Guallart Noguera.

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

Introducción: La diabetes insípida es una enfermedad producida por déficit de hormona antidiurética (ADH), o un fallo en su acción, y se caracteriza por una marcada poliuria y polidipsia. La ADH, también conocida como vasopresina, se sintetiza en la hipotálamo y se almacena en la hipófisis posterior, liberándose ante un aumento de osmolalidad y actuando en los riñones a través de receptores V2-AMPc, donde incrementa la reabsorción de agua. Existen dos tipos de diabetes insípida: central, cuando la hipófisis no es capaz de generar ADH, y nefrogénica, cuando los riñones no responden a esta hormona.

Las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la diabetes insípida son la osmolalidad urinaria y plasmática, la natremia y el nivel de ADH. La realización de determinadas pruebas funcionales, como el test de restricción hídrica (o test de Miller), es determinante en el diagnóstico de la enfermedad.

Exposición del caso: Paciente varón de 11 años que acude a su centro de salud por cuadro de polidipsia de mes y medio de evolución. La familiar refiere ingesta de líquidos aproximada de 10-12 L/día (previo al cuadro ingesta máxima 1 L/día) asociado a diuresis de 10 L/día (8.5 ml/kg/h), nicturia, disminución de apetito y pérdida de peso. No antecedentes patológicos, quirúrgicos, farmacológicos ni familiares de interés. Glucemias capilares dentro del rango de normalidad.

Ante la sospecha de diabetes insípida es remitido a su hospital de referencia para completar estudio mediante Test de restricción hídrica: se somete al paciente a una privación hídrica de 8h, en la que no ingerirá ningún alimento ni bebida, y tras la cual se administra 1 µg Desmopresina IV, análogo de la vasopresina.

Se observan en la Tabla 1 los resultados analíticos más destacados obtenidos durante la prueba:

Tabla 1. Osmolalidad y natremia durante el Test de Miller

	Ingreso hospitalario	Tras restricción hídrica	Tras desmopresina IV (+4h)
Osm plasmática (VN: 280-300 mOsmol/Kg)	289 mOsmol/Kg	298 mOsmol/Kg	281 mOsmol/Kg
Osm urinaria (VN: 500-800 mOsmol/Kg)	69 mOsmol/Kg	100 mOsmol/Kg	551 mOsmol/Kg
Na+ sérico (VN: 136-146 mEq/L)	143 mEq/L	147 mEq/L	144 mEq/L

Con los resultados de la prueba funcional, y tras una RMN cerebral donde se observa una adenohipófisis de aspecto hipoplásico, se diagnostica al paciente con diabetes insípida de origen central. Se envió a laboratorio externo un tubo de plasma para la determinación de ADH, previo a la prueba de restricción hídrica, obteniendo valores indetectables (<1,9 pg/mL).

Discusión: El test de restricción hídrica con posterior administración de desmopresina confirma el diagnóstico de diabetes insípida central, ya que tras la restricción hídrica el paciente tiene una osmolaridad sérica elevada y una osmolaridad urinaria inferior a la plasmática. En cambio, tras la administración de desmopresina ya concentra la orina, elevándose la osmolaridad urinaria más del 50% y superando a la osmolaridad sérica.

Bibliografía:

- Torregrosa, M.E. & Casamitjana, R. "Guía de pruebas funcionales en el laboratorio clínico". Publicación online por la SEQC, 2014. p.26.
- Mejorado, F.J. "Diabetes insípida. Enfoque diagnóstico y terapéutico". Rev Esp Endocrinol Pediatr 2021; 12 (Suppl 2).
- García García E. "Diabetes insípida". Protoc diagn ter pediatr. 2019;1:49-62.

297
PRESENCIA DE MACRO VITAMINA B12 EN NUESTRA POBLACIÓN

R. Rubio Sánchez, M. Giménez Blanco, M.D.C. Esteban De Celis, M. Zárate Bertolini, J. Bobillo Lobato, M.D.M. Viloria Peñas.

Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Introducción: La vitamina B12 o cobalamina es una vitamina hidrosoluble sintetizada por microorganismos cuya absorción en el tracto gastrointestinal depende principalmente del factor intrínseco, sintetizado por las células parietales gástricas.

Esta vitamina es importante para la síntesis de ADN y para el desarrollo y mantenimiento del sistema nervioso central. El déficit de B12 afecta principalmente a la síntesis de eritrocitos, causando anemia megaloblástica, y a la función neurológica, originando neuropatía periférica, deterioro cognitivo y depresión.

Objetivos: Evaluar la presencia de macroformas de vitamina B12 en nuestra población.

Material y método: Se recogieron muestras de suero de 50 voluntarios sanos que no estaban tomando suplementos dietéticos y cuyos resultados de laboratorio no mostraron ninguna anomalía. Además, se seleccionaron muestras de suero de 80 pacientes con B12 elevada (entre 2000 y 4000 pg/mL).

La vitamina B12 se determinó en el analizador Cobas 8000 (Roche Diagnostics), siendo el principio del método la competencia de la B12 sérica con la B12 biotinilada exógena por los sitios de unión al factor intrínseco marcado con rutenio.

A continuación, todas las muestras se trataron con el procedimiento de precipitación con PEG antes de volver a medir la B12. Para ello, se mezclaron 300 µL de solución de PEG con 300 µL de suero, se agitaron y se centrifugaron durante 5 min a 3500 rpm; la solución de PEG se preparó al 25% con PEG 6000 y agua destilada.

Se calculó la recuperación clásica (en %) de B12 utilizando: ([B12 con PEG × 2 / B12 sin PEG] × 100), y luego se determinó el intervalo de referencia en los voluntarios sanos. El límite de referencia inferior se utilizó como punto de corte de recuperación para determinar la presencia de macro-B12.

Resultados: La media de la B12 en los voluntarios sanos fue 402 pg/mL (95% IC=187-618 pg/mL) y la recuperación con PEG se encontraba entre 72,8% (90% IC=69,9-75,6%) y 95,7% (90% IC=92,9-98,6%).

De los 80 pacientes estudiados, 45 (56,3%) presentaban una recuperación de B12 inferior a 72,8%, por lo que se considera que presentaban macro-B12. La media de recuperación en los pacientes estudiados era de 53,6%, siendo el rango 8,4-99,4%.

Conclusión: Las macroformas están compuestas por complejos de inmunoglobulina (IgG) y se consideran formas inactivas. Aunque el procedimiento de precipitación con PEG no es específico, puede utilizarse para identificar indirectamente macro-B12, al igual que se hace en los laboratorios con la macroprolactina.

Los niveles muy elevados de B12 pueden estar relacionados, en algunos casos, con neoplasias malignas hematológicas. En pacientes con sospecha y niveles muy elevados de B12 pueden realizarse procedimientos invasivos como aspiración o biopsia de médula ósea, por lo que es muy importante confirmar desde el laboratorio que los niveles de B12 informados se corresponden con formas activas de esta vitamina.

La prevalencia de macro-B12 en nuestra población es bastante alta, siendo necesario detectar sistemáticamente su presencia para evitar posibles decisiones clínicas erróneas, derivaciones innecesarias a Hematología y extracciones de sangre adicionales para confirmar los primeros resultados.

Bibliografía

- Soleimani R, et al. Macro vitamin B12: an underestimated threat. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(3):408-15.
- Ermens AAM, et al. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem* 2003;36(8):585–90.
- Arendt JF, et al. Unexpected high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(3):489–96.

298
PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE ACTH-SIADH. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.V. González Bueno, P. Sirera Sirera, M.E. Torregrosa Quesada, R. Alfayate Guerra, I. González Hermoso, J. Martínez Olivares.

Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

Introducción: Los síndromes paraneoplásicos son un grupo heterogéneo de síndromes clínicos asociados con enfermedades neoplásicas (1) principalmente el cáncer de pulmón, siendo el de células pequeñas (CPCP) el subtipo más frecuente.

Los síndromes paraneoplásicos neuroendocrinos más comunes relacionados con CPCP son el síndrome de Cushing ectópico (SCE) y el síndrome de liberación inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

El exceso de producción de ACTH por su efecto mineralcorticoide conduce a hipernatremia e hipopotasemia. Por otra parte, la estimulación continua de los receptores de vasopresina en el SIADH da lugar a retención hídrica que conducirá a hiponatremia con osmolaridad urinaria elevada

(2). Actualmente nuestro laboratorio dispone de la medición de copeptina, péptido consecretado con la ADH y que refleja su concentración, resultando de gran utilidad para el diagnóstico de SIADH.

Exposición del caso: Varón de 45 años diagnosticado de CPCP. Como antecedentes personales destacan: ex dependiente a drogas de abuso (heroína), en tratamiento con metadona, fumador, e HTA.

En las pruebas de laboratorio destacaron un sodio sérico de 121 mmol/L, un potasio de 2,93 mmol/L y osmolaridad urinaria de 927 mOsm/Kg. En este contexto clínico se solicitó ACTH y cortisol libre urinario (CLU). Los resultados de las pruebas de laboratorio se muestran en la tabla 1.

Debido al cuadro de persistencia de hiponatremia euvolémica hipoosmolar con la osmolaridad en orina aumentada, se sospechó la presencia de un SIADH en el contexto del CPCP, por lo que se midió copeptina.

La concentración de ACTH sérica se cuantificó en un analizador Cobas e801 de Roche Diagnóstics mediante un ECLIA no competitivo. La concentración de CLU se midió tras extracción con diclorometano en un analizador Cobas 411 mediante un ECLIA competitivo. Los niveles de copeptina sérica, se determinaron con un ensayo de inmunofluorescencia automatizado (BRAHMS KRYPTOR, Thermo Scientific).

Tabla 1. Resultados de los parámetros de laboratorio

Prueba	Resultado (Intervalo referencia)
CLU	2879, 8 µg/24h (10-120)
ACTH basal	244,8 pg/mL (9-52)
Osmolaridad suero	272 mOsm/Kg (270-310)
Osmolaridad orina	927 mOsm/Kg (50-1400)
Potasio	2,93 mmol/L (3,5-5,8)
Sodio	121 mmol/L (136-145 mmol/L)
Copeptina	793,3 pmol/L (1-13,8)

Los niveles de CLU elevados y los resultados de ACTH confirmaron un SC ACTH dependiente probablemente de origen ectópico asociado al CPCP.

Por otro lado, los niveles de copeptina basal 793,3 pmol/L con un sodio sérico de 121 mmol/L, confirmarían la sospecha de un SIADH.

El paciente finalmente en la UCI evoluciona a shock refractario, hipoxemia severa y anuria, presentando una parada cardiorespiratoria siendo exitus a las pocas horas.

Discusión: El SC paraneoplásico ocurre en el 5% de los CPCP y el SIADH en el 10%, sin embargo la presentación de dos síndromes paraneoplásicos en un mismo paciente es muy rara con pocos casos comunicados en la literatura (3).

La coexistencia de SCE y SIADH es poco frecuente probablemente debido a la dificultad diagnóstica dado los efectos antagónicos de la ACTH y la ADH.

La copeptina como medida indirecta de la concentración de ADH ha sido determinante en el diagnóstico de SIADH.

Bibliografía:

1. Soomro Z, et al. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2020 Oct;12(10):6253-6263.
2. Yasir M, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
3. Wang X, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion: A Poor Prognosis in Small-cell Lung Cancer. Arch Med Res 2016;47:19-

299
PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO 1B, A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Carbonell Prat[1], D. Benaiges Boix[2], R. Jiménez Lobato[1], A. Cebollero Agustí[1].

[1]CLILAB Diagnòstics, Vilafranca del Penedès; [2]Hospital Comarcal de l´Alt Penedes, Vilafranca del Penedès.

Introducción: El pseudohipoparatiroidismo (PHP) engloba un grupo heterogéneo de trastornos endocrinos causados por alteraciones genéticas y/o epigenéticas en el locus del gen GNAS, que codifica la subunidad α de la proteína G estimuladora implicada en la vía de señalización de la hormona paratiroidea (PTH). En este grupo se incluyen los subtipos PHPIa, PHPIb, PHPIc, PHPII y pseudopseudohipoparatiroidismo.

Los pacientes afectos presentan una resistencia a la PTH que se manifiesta con hipocalcemia, hiperfosfatemia y PTH elevada en ausencia de insuficiencia renal, pudiendo presentarse también resistencia a otras hormonas como la TSH, GHRH, gonadotropinas y calcitonina entre otras

Los subtipos Ia y Ic presentan unos rasgos fenotípicos característicos que conjuntamente se conocen como Osteodistrofia Hereditaria de Albright (OHA): braquidactilia, baja estatura, cara redondeada, cuello corto, obesidad, calcificaciones/osificaciones en tejidos blandos y en algunos casos retraso mental, además de una resistencia multihormonal.

Los pacientes con PHPIb, que inicialmente se definió como una resistencia aislada de PTH, pueden presentar uno o más rasgos clínicos de la OHA, siendo la braquidactilia el más frecuente, así como resistencia a la TSH (en más de un 30% de los pacientes).

Exposición del caso: Paciente de 45 años sin antecedentes patológicos de interés, controlado por Endocrinología en centros privados por presentar desde hace 5 años (2017-2021) niveles de PTH elevados (entre 200-700 pg/mL; VR: 10-88 pg/mL) con hipocalcemia (entre 7.1-8.4 mg/dL; VR: 8.6-10.2 mg/dL) y leve déficit de vitamina D (entre 9.87-26.5 ng/mL; VR: Suficiencia ≥30 ng/mL).

Al paciente se le realizaron entre los años 2020-2021 varias pruebas de imagen: dos gammagrafías, una ecografía y resonancia magnética de cuello, radiografía de tórax y un PET/TAC 4D con 18-Fluorocolina, en las que no se objetivó ningún foco/adenoma paratiroideo hiperfuncionante. Aun así, el caso se orientó como un Hiperparatiroidismo primario candidato a paratiroidectomía. De hecho, se le programó la cirugía, aunque no se llegó a realizar.

A finales del 2021 el paciente acude al servicio de Endocrinología de nuestro hospital, donde se orienta como un posible PHPIb y que se confirma genéticamente. El informe genético especifica que el paciente presenta hipermetilación en GNAS-NESP:TSS-DMR, hipometilación en GNAS-AS1:TSS-DMR, hipometilación parcial en GNAS-XL:Ex1-DMR y hipometilación en GNAS A/B:TSS-DMR sin alteración del número de copias, compatible con la clínica de PHPIb.

Discusión: La presencia de hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles muy elevados de PTH en ausencia de déficit de calcidiol y función renal conservada debe hacer sospechar de una resistencia a la PTH. El diagnóstico diferencial debe incluir principalmente el hipoparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario y el déficit de vitaminaD.

En el contexto de un PHPIb también deberá diferenciarse de otras formas de PHP en función de la ausencia/presencia de OHA, resistencia plurihormonal y expresión normal de proteína G estimuladora (disminuida en PHPIa, normal/levemente disminuida en PHPIb, normal en PHPIc), aunque en la práctica clínica ésta última no se determina.

En el caso de nuestro paciente, los niveles de PTH no se normalizaban tras corregir los niveles de calcemia y calcidiol post-tratamiento, además presentaba hipocalciúria y no presentaba rasgos clínicos de OHA ni disfunción tiroidal.

Bibliografía:

- Mantovani G. *Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement*. Nature Reviews Endocrinology. 2018 Aug;14(8):476-500.

300
PUBERTAD PRECOZ CENTRAL VS PERIFÉRICA: IMPORTANCIA DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SU ORIGEN

M. Fernández-Rufete Lozoya, M.P. Picazo Perea, E. Martín Torres, M.Á. Ruiz Ginés.

Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo.

Introducción: La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad no fisiológica: antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños. Tiene relación con la activación del eje hipotálamo-hipofisario y una red neuroendocrina compleja, aún no completamente elucidada. En función de la dependencia de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), se clasifica como pubertad precoz central (PPC) o periférica (PPP). La primera es dependiente de GnRH, produciéndose la activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG), mientras que la segunda está mediada por una secreción autónoma de esteroides sexuales a nivel suprarrenal o gonadal, principalmente. Aunque es infrecuente, puede existir una forma mixta, donde la causa de la PPP desencadena una activación central (maduración del eje HHG).

El presente caso demuestra la importancia de las pruebas de laboratorio, junto con una adecuada anamnesis y exploración física, para establecer un correcto diagnóstico diferencial etiológico de esta patología.

Exposición del caso: Niña de 7 años y 2 meses remitida a Pediatría por pubarquia desde los 5 años. Se realizó exploración física, presentando un estadio puberal II de Tanner y percentil> 90 en talla y peso. Se objetivó edad ósea adelantada de 3 años respecto a su edad cronológica. Ante la sospecha de PP se realizó estudio hormonal completo, incluyendo el test de LHRH:

Test LHRH				
	Basal	*30 minutos*	*60 minutos*	*90 minutos*
LH(U/L)	0.05	0.93	1.32	1.08
FSH(U/L)	1.3	4.9	7.4	7.7
LH/FSH	0.038	0.189	0.178	0.140

No se detectó pico de LH>5U/mL ni cociente LH/FSH>0.6, tal como indican las últimas actualizaciones de las guías clínicas, descartando origen central de la PP. Posteriormente, se realizó test de estimulación con ACTH (*Synacthen* iv 0.25mg/mL®), determinando 17-OH-Progesterona y cortisol, cuyo resultado, dada la edad ósea, orientó hacia origen suprarrenal, concretamente, hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) no clásica. No se detectaron hallazgos patológicos en ecografía abdomino-pélvica, lo que permitió descartar posible origen tumoral.

Test ACTH			
	Basal	*30 minutos*	*60 minutos*
Cortisol(µg/dL)	7.6	9.9	10.9
17-OH Progesterona(ng/mL)	15.0	50.5	63.5

El estudio molecular del gen CYP21A2 confirmó la presencia de las mutaciones P30L/V281L en heterocigosis, estando ambos alelos asociados a una actividad enzimática residual de 21-hidroxilasa inferior al 60%. Se confirmó el diagnóstico de pubertad precoz periférica a causa de una HSC en forma no clásica y se inició tratamiento con hidrocortisona.

Discusión: La HSC se debe, en la mayoría de casos, a mutaciones en el gen CYP21A2, ocasionando un déficit total o parcial en la síntesis de la enzima 21-hidroxilasa, lo que provoca alteraciones en la producción suprarrenal de hormonas esteroideas. Tal como presentamos con este caso, esta alteración puede desencadenar la aparición de PPP independiente de GnRH.

Ante la sospecha de PP, se debe confirmar que se trate de una pubertad precoz verdadera y discriminar entre un origen central o periférico, para poder administrar el tratamiento más apropiado. Para orientar el diagnóstico, resultan fundamentales las pruebas de laboratorio, especialmente las pruebas dinámicas, siendo necesaria la colaboración entre los diferentes Servicios y el Laboratorio Clínico.

Bibliografía:

- Martínez-Aedo MJ. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 1:239-52.
- Soriano Guillén L. Pubertad precoz periférica: fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. An Pediatr (Barc. 2012;76(4): 229.e1-229.e10.
- Labarta Aizpún JI. Hiperplasia suprarrenal congénita. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 1:141-56.

301
RESULTADOS DEL CRIBADO Y DIAGNÓSITCO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL TRAS LA VUELTA AL PROTOCOLO EN DOS PASOS

L. Navarro-Casado, C. Serrano-López, R. Martínez-López, L. Zafrilla-García, J.Á. Jiménez-García, M.F. Lopez-Marín, J. Torres-Hernández, P. Juan-Garcia.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: Tras la normalización de la situación post SARS-Cov 2 en nuestro área se retomó el protocolo en dos pasos de detección de diabetes mellitus (DMG). Primero sobrecarga oral con 50 g de glucosa (SOG-50) y si positiva con 100 g (SOG-100). Para minimizar el riesgo para las pacientes se les instruyó para que tomaran la glucosa (50g) en su domicilio y acudir a su centro de salud para la extracción de sangre. Se les advirtió de guardar reposo. Se obtuvo la muestra con tubo citrato fuoruro (CF) para evitar la glucolisis durante el transporte.

Las curvas SOG-100 se realizaron en el hospital utilizando los tubos de CF.

Objetivo: Analizar el impacto del cambio de protocolo (glucosa en domicilio y tubo CF). Evaluar la utilidad de la hemoglobina glicada (HG) para la detección de DMG dado que durante la pandemia se cuestionó su utilidad, comparando con SOG-100.

Material y métodos: Se extrajeron los resultados de las pruebas SOG-50, SOG-100 y HG realizadas a embarazadas durante los años 20021-Abril 2022 del SIL del laboratorio Omega 3000. Se ha utilizado EpiINfo para los análisis descriptivo y comparativo de ambas estrategias. Se compararon los datos frente a los obtenidos durante los años 20018-21 previos a la pandemia (resultados presentados en Labclin 2021).

Resultados: Durante el periodo enero 2021 hasta abril 2022 se realizaron:

Resultados SOG					
SOG-50 (PACIENTES)	RANGO	P2.5	P97.5	MEDIANA	% POSITIVOS
2526 (2076)	44-307	69	199	122	731 (28.93%).
SOG-100 (PACIENTES)	4 puntos	3 puntos	2 puntos	1 punto	0 puntos
1043 (668)	9 (1.3%)	75 (11.2%)	88 (13.2%)	131 (19.6%)	365 (54.6%)

Se comparó los porcentajes de positividad de SOG-50 observados en 2018 y 2019 (LABCLIN 2021) respecto a 2021. Se observó diferencias significativas respecto a 2018 (P=0.008), no significativas (NS) respecto a 2019.

Evolución Incidencia Diabetes				
año	**gestaciones**	**SOG-50 N (+)**	**SOG-100 N (+)**	**DMG% (IC95)**
2018	2104	2697(677)	566(93)	4.42 (3.6-5.36)
2019	1990	2460(713)	570(101)	5.07(4.17-6.10)
2021	1708	1588(533)	496(108)	6.3(5.23-7.61)
2022 (abr)	425*marzo	639(181)	216(52)	

El porcentaje de pacientes DMG detectada en 2021 (6.3%) estuvo acorde a la blibliografía(3-9%) y no se produjo cambio significativo respecto a 2019 (p=0.1).

Respecto al segundo objetivo: utilidad de HG comparado SOG-100 se calculó tabla de contigencia: asumiendo como punto de corte para HG= 5.7%. De 156 pacientes tuvimos SOG-100 completa y HG. Los resultados fueron sensibilidad (S):**24% especificidad (E):** 90.8%. p=0.024. Tras realizar curva ROC el área bajo la curva fue: 0.658. El punto de corte para HG 5.05 % tendría S :75.7% E: 52.1%.

Conclusiones:

1. A pesar de los cambios en el protocolo de SOG-50 (recogida en los centros de salud, toma de la glucosa en domicilio, empleo de tubo con inhibidor de glucolisis) no observamos diferencias significativas en el cribado ni en el % de DMG detectadas.
2. En la comparación de SOG-100 y HG. concluimos que no parece que la utilidad HG sea similar a la SOG-100 en embarazadas.
3. Se necesitarían nuevos estudios incluyendo variables de resultado como: macrosomía, hipoglucemias en lactante etc en la comparación de ambos parámetros.

Bibliografía:

- Resultados del cribado de diabetes gestacional durante los años 2018-2020. Estudio descriptivo". L. NAVARRO-CASADO, C. SERRANO-LÓPEZ, R. MARTINEZ-LÓPEZ, J. TORRES-HERNANDEZ, J.A. LÓPEZ-ALBADALEJO, M.F. LÓPEZMARÍN, F. MACHO-CARBALLIDO, B. DA SILVA-CABAÑERO, M.M. JARABO BUENO Congreso nacional XV LABCLIN nov-21 On-line.
- J.L. Bartha, P. Martinez-del-Fresno, R. Comino-Delgado. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. Am J Obstet Gynecol., 182 (2000), pp. 346-350.
- J.J. Jiménez-Moleón, A. Bueno-Cavanillas, J.D. Luna-del-Castillo, M. Garciá-Martín, P. Lardelli-Claret, R. Gálvez-Vargas. Prevalence of gestational diabetes mellitus: Variations related to screening strategy used. Eur J Endocrinol., 146 (2002), pp. 831-837.

302
REVISIÓN DEMOGRÁFICA Y ESTADÍSTICA DE LAS DETERMINACIONES DE VITAMINA D

C. Laffitte Redondo[1], O.M. Diz Mellado[2], S. Arjona Hernández[1], M.D.L.M. Calero Ruiz[1], A. Sáez-Benito Godino[1].

[1]Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; [2]Hospital Alta Resolución de Puente Genil, Córdoba.

Introducción: El origen de la vitamina D se debe mayoritariamente a la fototransformación producida por la luz solar, y una minoría (~20%) a la dieta.

A sus ya más que estudiadas funciones hipercalcemiante e hiperfosfatemiante, se ha añadido en los últimos años su papel inmunomodulador y antineoplásico(1). Es por todo esto su alta demanda en el laboratorio clínico, incluyéndose en numerosos perfiles.

A pesar de su fácil adquisición, gracias a la abundante luz solar en nuestra zona y su presencia en numerosos alimentos, sospechamos un déficit anormalmente alto.

Objetivos: El objetivo de este trabajo es recopilar los

resultados de vitamina D realizados en nuestro laboratorio durante 2021, comprobar la media de las determinaciones, y su variación a lo largo del año.

También, estudiar la relación entre muestras pareadas de un mismo paciente en dos periodos diferentes del año.

Material y métodos: Para la extracción de datos se utilizó la aplicación del sistema informático de laboratorio Modulab (Werfen®).

Para el estudio de muestras pareadas, dividimos el año en dos periodos (junio-noviembre y diciembre-mayo), coincidiendo con los meses de mayor y menor exposición al sol, y posteriores. Para realizar este análisis seleccionamos solamente aquellos pacientes que tenían una determinación en cada periodo.

Para el estudio estadístico se utilizó el programa R-commander, realizándose test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (modificación de Liliefors), y test de Wilcoxon para muestras pareadas.

Resultados: Se recibieron un total de 39165 solicitudes; 26594 mujeres y 12571 hombres. La media de los valores fue de 27,24 ng/mL para mujeres, y 25,36 ng/mL para hombres ($p<0,05$).

Realizamos la media de las determinaciones por mes, observándose un marcado aumento durante los meses de mayor exposición solar.

Por rango de edad, obtuvimos que la fracción de población con mayor déficit eran los mayores de 70 años.

Estableciendo 20 ng/ml como valor discriminante, encontramos un 30,6% de determinaciones deficitarias.

Comprobamos también si había diferencias significativas entre los pacientes que tuviesen al menos dos determinaciones en diferentes épocas del año. El test de Kolmogorov-Smirnov señaló que ninguno de nuestros grupos seguía una distribución normal. En el caso de los meses más expuestos a la luz solar la media fue de 31,82 ng/mL, y la de los meses menos expuestos fue de 24,09 ng/mL. El resultado del test de Wilcoxon fue de $p<2.2e-16$.

Conclusiones: Las mujeres tienen de media, unos valores significativamente mayores que los hombres. Esto podría deberse a una suplementación por mayor riesgo de osteoporosis durante la menopausia.

A pesar de obtener resultados similares al resto del país(2), consideramos un 30% de déficit como alto, teniendo en cuenta que se trata de una zona con muchas horas de sol al año. Según guías clínicas europeas(3), estamos considerando sólo los déficits (niveles <20ng/ml), pero deberían tenerse en cuenta también aquellos pacientes con niveles insuficientes (<30 ng/ml).

Hay diferencias significativas entre las determinaciones de un mismo paciente realizadas en los periodos de mayor y menor exposición. Esto podría considerarse para la posible suplementación oral en determinados meses del año en pacientes vulnerables.

Bibliografía:

- Jeon SM. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. Exp Mol Med. 2018 Apr 16;50(4):1-14.
- Varsavsky M. Recomendaciones de vitamina D para la población general. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64(S1):7-14.
- Holick MF. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 96, Issue 7, 2011, Pages 1911–1930.

303
SEUDOHIPOPARATIROIDISMO FAMILIAR: A PROPÓSITO DE UN CASO

D. Casanova Expósito, P.L. Estela Burriel, B. Del Olmo Mora.

Hospital de la Ribera, Alzira.

Introducción: La hormona paratiroidea (PTH) es una hormona peptídica secretada por las glándulas paratiroides, situadas detrás de la glándula tiroides. Su liberación está regulada por un mecanismo de *feed-back,* siendo estimulada por el déficit de calcio y vitamina D, y por el aumento de fosfato en sangre.

La PTH colabora en el mantenimiento de los niveles normales de calcemia, promoviendo su liberación desde el hueso hacia la sangre, estimulando la activación de la vitamina D en el riñón e impidiendo la eliminación de calcio a nivel urinario, estimulando a la vez la excreción de fosfato.

En condiciones normales, una vez que el calcio alcanza niveles óptimos en sangre produce la inhibición de la PTH.

Exposición del caso: Adolescente de 12 años con sobrepeso que acude a consulta de endocrinología pediátrica. Desde hace tres meses presenta dolor articular en el tercer dedo del pie izquierdo. En análisis se evidencia leve hipocalcemia de 8,4 mg/dL [VN: 8,7–10,4 mg/dL] con hiperfosfatemia de 6,4 mg/dL [VN: 2,4–5,1 mg/dL] y una creatinina de 0,57 mg/dL [VN: 0,55–1,02 mg/dL]. Inicia estudio de hipocalcemia y presenta PTH de 779 pg/mL [VN: 10–80 pg/mL].

Nunca ha tenido calambres, ni espasmos musculares. No ha tenido fracturas ni problemas dentales.

Se le realiza densitometría, con resultado normal. En analítica se objetiva también hipotiroidismo con aumento de TSH.

Ante estos hallazgos, se sospecha posible seudohipoparatiroidismo (SHPTH), se le solicita estudio genético y se le pauta tratamiento con calcio, vitamina D y tiroxina.

En el estudio genético se ha hallado el exón A/B de GNAS1 desmetilado, mientras que NESP55 presenta un patrón de metilación normal con un alelo metilado y el otro desmetilado. Este resultado corresponde al patrón de metilación que se halla en casos de microdeleción heterocigota de la región STX16. Se ha identificado una posible deleción de 3 exones en el gen STX16, causante de seudohipoparatiroidismo tipo IB, con herencia autosómica dominante.

Con este resultado, el diagnóstico probable es SHPTH IB con fenotipo normal y resistencia hormonal a PTH y TSH.

Meses después, acude a consulta la hermana pequeña por dolor en el pie. Ante antecedentes familiares, se le realiza estudio genético con resultados iguales a los de la hermana mayor.

Discusión: El SHPTH IB es la variante más leve de seudohipoparatoridismo I de las 3 conocidas (IA, IB, IC). Está caracterizada por resistencia a la PTH, que cursa con aumento de PTH y fosfato y con disminución de vitamina D y calcio, y, en algunos casos, resistencia moderada a la TSH. No existen signos de osteodistrofia hereditaria de Albright (baja estatura, cara redondeada, retraso en el desarrollo, braquidactilia), que si presentan los tipos IA y IC. Desde el punto de vista clínico se pueden diferenciar dos tipos de SHPTH IB, la de herencia autosómica dominante

y la esporádica. Con los resultados del estudio genético y con el hecho de que ambas hermanas presentan el mismo patrón, podemos sospechar que se trata de una herencia autosómica dominante, por lo que sería recomendable realizar un estudio genético también a sus padres.

Bibliografía:

- Gilsanz Fernández, C. Clínica y diagnóstico diferencial de los hiperparatiroidismos. REEMO; 18 (4), 2009, 70–76.
- Pérez de Nanclares, G. Genética del seudohipoparatiroidismo: bases para el consejo genético. Endocrinología y nutrición; 50 (10), 2008, 476–483.

304
SÍNDROME DE ADDISON: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

T. Viñambres Sánchez, S. Muñoz Peña, Z. Corte Arboleya, A.C. Rodríguez Dehli, R. Venta Obaya.

Hospital San Agustín, Aviles.

Introducción: En la hipofunción suprarrenal primaria o enfermedad de Addisón se produce una disminución en la producción de hormonas glucocorticoides y mineralocorticoides y un aumento de ACTH (corticotropina) como medida compensatoria de la hipófisis. En población pediátrica la hiperplasia suprarrenal congénita es la causa del 72% de los casos mientras que la de origen autoinmune un 10-15%.

Exposición: Paciente de 13 años que acude a urgencias por astenia severa persistente y vómitos biliosos ocasionales. No presenta antecendentes personales ni familiares de interés salvo que infección por COVID 9 meses antes. LLama la atención el bajo peso así como la hiperpigmentación cutánea.

En el estudio bioquímico solicitado al ingreso por el servicio de pediatría se observa una marcada hiponatremia que asciende ligeramente durante su estancia hospitalaria (129-133 mmol/L; Intervalo de referencia IR=135-145mmol/L). Se realiza radiografía de tórax y ecografía abdominal que descartan patología orgánica. Al presentar el paciente una cierta mejoría clínica se decide continuar con el estudio ambulatoriamente.Durante la semana posterior al ingreso se monitoriza la concentración sérica de sodio y la osmolalidad (IR=280-295 mOsm/Kg) que van disminuyendo de 133mmol/L-125mmol/L y 286mOsm/Kg-271mOsm/Kg respectivamente. Ante la hiponatremia persistente, se establecen dos posibles sospechas diagnósticas: hiponatremia dilucional por síndrome de hipersecreción inadecuada de vasopresina (ADH) o alteraciones en el eje renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, la concentración de ADH era de 7pg/mL (normal hasta 7.6 pg/mL) y los niveles de aldosterona en posición supina de 4.8ng/dL (IR=1.17-23.6 ng/dL).

Descartadas las dos principales sospechas diagnósticas se decide realizar un estudio del eje hipotalámico-suprarrenal del paciente, observándose una concentración sérica de cortisol a.m. de 1.8 µg/dL (IR=6.0-18.4µg/dL). Este hipocortisolismo se confirma con la determinación de la concentración de cortisol en saliva a las 08:00, que fue indetectable. Para completar el estudio del eje se determinan los niveles de ACTH, observándose una concentración de 895 pg/mL (IR=5.2-40.3 pg/mL), lo que orienta el diagnóstico a un fallo suprarrenal y no hipotalámico. Tal y como recomiendan las guías se inicia tratamiento hormonal de choque con hidrocortisona y fludrocortisona lo que consigue normalizar, pasada una semana, los valores de sodio (141mmol/L), la osmolaridad (291 mOsm/Kg) y el cortisol a.m. (14.3 µg/dL). Transcurrido un mes desde el primer ingreso desaparece la astenia y la hiperpigmentación cutánea.

Por último se busca la presencia de anticuerpos que pudieran estar implicados en mecanismo autoinmune. El resultado es negativo para todos ellos (antitransglutaminasa IgA, antigliadina deaminada IgG, anticélulas parietales, antiglutámico dscarboxilasa, antitirosin fosfatasa, antiLKM, antitransportador 8 del Znc, antimitocondriales, antimúsculo liso, antiinsulina) siendo revelador el resultado positivo para los anticuerpos anti-21-hidroxilasa, específicos de insuficiencia suprarrenal primaria.

Discusión: La etiología de las enfermedades autoinmunes no está del todo esclarecida. Estando sujetas a factores genéticos y ambientales pueden desencadenarse por diversas causas entre las que han sido estudiadas las infecciones víricas que, mediante mecanismos como el mimetismo molecular, pueden provocar la producción de autoanticuerpos. Es por ello que estudiando la historia clínica del paciente postulamos que la crisis hipertensiva causada por anticuerpos anti-21 hidroxilasa pudiera ser consecuencia de la infección por coronavirus de los meses previos.

Bibliografía:

- Betterle, C., & Morlin, L. (2010). Autoimmune Addison's Disease. In Pediatric Adrenal Diseases (pp. 161–172). S. Karger AG.
- Vojdani, A., & Kharrazian, D. (2020). Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. In Clinical Immunology (Vol. 217, p. 108480). Elsevier BV.
- Ehrenfeld, M., Tincani, A., Andreoli, L., Cattalini, M., Greenbaum, A., Kanduc, D., Alijotas-Reig, J., Zinserling, V., Semenova, N., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2020). Covid-19 and autoimmunity. In Autoimmunity Reviews (Vol. 19, Issue 8, p. 102597). Elsevier BV.

305
SÍNDROME DE ALLAN-HERNDON-DUDLEY

P. Ocón Sánchez, I. Rueda Fernández, A. Dayaldasan Khialani, P. Mayor Zapatero.

Hospital General Universitario de Málaga, Málaga.

Introducción: La deficiencia del transportador MCT8 (Monocarboxylate transporter 8), o Síndrome de Allan-Herndon-Dudley, es un trastorno muy infrecuente ligado al X que se presenta como un cuadro neurológico grave de inicio precoz. El MCT8 es un trasportador de hormonas tiroideas especialmente importante en el cerebro, su alteración impide la entrada de hormonas tiroideas fundamentales para el correcto desarrollo neurológico.

Caso clínico: Varón de 4 meses de edad derivado desde su Centro de Salud al hospital por aumento del perímetro cefálico (PC). Hasta entonces había presentado una evolución normal. Como antecedentes presentaba

embarazo controlado, y el parto fue eutócico, vaginal con 2 circulares de cordón, con líquido amniótico claro y sin incidencias, en semana 41^{+3}. El recién nacido pesó 3280 g, con PC de 36cm, y talla de 50 cm, presentando un APGAR de 9-10. La lactancia era mixta con ganancia ponderoestatural adecuada y vacunación correcta.

A la exploración presentaba opístotonos, desviación de la mirada hacia arriba, trismus, hipertonía de miembros superiores e inferiores con postura en tijera, hiperexcitabilidad, e hipotonía axial. Resto de exploración normal.

Se ingresó para estudio, realizándose estudio metabólico amplio con ácidos orgánicos, glucosaminoglicanos, oligosacáridos, acido siálico, siendo todo normal. El estudio del LCR con lactato, piruvato, neurotransmisores, pterinas, aminoácidos, ácidos orgánicos y folatos, también fue normal. Se halló un perfil tiroideo con TSH normal para su edad: 0,663 µUI/mL; (VR para su edad 3,53 +/-2,69 µUI/mL) y T_4L baja (8,19 pmol/L; VR 11-22 pmol/L) por lo que se derivó a endocrinología por sospecha de hipotiroidismo central, y se solicitó estudio genético con NGS dirigida a tetraparesia espástica-distónica.

Comenzó tratamiento sustitutivo con Levotiroxina.

En la NGS se encontró una variante en hemicigosis p.Ala150Val en el gen SCL16A2 asociado a Síndrome de Allan-Herndon-Dudley con un patrón de herencia ligado al X.

Ante este hallazgo se solicitó un nuevo perfil tiroideo con T_3 total y libre con los siguientes resultados:

TSH 0,562 µUI/mL; T_4L 12,93 pmol/L; T_3L 10,84 pmol/L (VR: 3,10-6,80 pmol/L); T_3 Total 3,87 ng/mL (VR: 1,17 – 2,30 ng/mL hasta 2 años).

Conclusiones: A pesar de ser un síndrome poco frecuente, ante cuadros de hipotonía, retraso del desarrollo y alteraciones neurológicas en un varón se debe solicitar un perfil tiroideo completo con TSH, T_4L y T_3L, y la presencia de T_4L baja y T_3L elevada puede orientar a la secuenciación del gen SCL16A2.

La fácil accesibilidad de estas pruebas justifica realizar el perfil en el primer escalón diagnóstico en todos los retrasos neurológicos y sospechas de hipotiroidismos centrales ya que el fenotipo puede ser muy variable. Y aunque aun no exista un tratamiento eficaz, el diagnóstico precoz evita pruebas innecesarias complejas y permite la identificación de portadores.

Bibliografía:

- Noorian S, Hamzehlou S, Rabbani A, Sotoudeh A, Pour Rostami K, Savad S. The Role of Thyroid Function Tests in Diagnosing Allan-herndon-dudley Syndrome Revisited: A Novel Iran-based Mutation. *Basic Clin Neurosci*. 2021;12(4):563-568. doi:10.32598/bcn.2021.1924.1
- Groeneweg S, Visser WE, Visser TJ. Disorder of thyroid hormone transport into the tissues. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):241-253. doi:10.1016/j.beem.2017.05.001

306
SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Guerrero Llobregat, E. Colastra Ugena, S. Serrano Martinez, A. Peña Cabia, A. García Narbon, M. Chilet Sáez, I. Pereira González, E. Prada De Medio.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introducción: El síndrome de Cushing ectópico (SCE) es una forma de síndrome de Cushing (SC) ACTH-dependiente causada por un exceso de secreción de ACTH por un tumor no hipofisiario. Es una patología poco frecuente con prevalencia de 1/26.000 y responsable de aproximadamente el 15% de los casos de SC endógeno.

Los pacientes desarrollan síntomas del SC junto con la propia sintomatología del tumor.

El primer escalón diagnóstico, es confirmar el SC, es decir, el estado hipercortisolémico mediante diferentes opciones (cortisol libre en orina de 24 horas y/o prueba de supresión débil con 1 mg de dexametasona).

El segundo paso es el diagnóstico etiológico y localización. La detección de ACTH en plasma es necesario para diferenciar el SC ACTH-dependiente del SC ACTH-independiente.

Y como tercer escalón, localizar el lugar de la hipersecreción de ACTH mediante estudios de imagen y bioquímicos (test de supresión fuerte).

Presentamos un caso de nuestro centro.

Exposición del caso: Mujer de 37 años, presenta edemas en cara y miembros inferiores de 15 días de evolución, hipertensión arterial, cara de media luna e hipertricosis facial. Los resultados de las pruebas de laboratorio iniciales reflejan alcalosis hipopotasémica con valores de 2.9 mEq/L (VR: 3,3-5,1 mEq/L.), pH de 7,57 mmHg (VR: 7,35-7,45 mmHg) e hiperglucemia de 177 mg/dl (VR: 74-106 mg/dL).

Ante la sospecha de SC se solicita estudio:

	1er día ingreso
Cortisol libre orina (mcg/dL)	50,4
Cortisol libre orina 24h (VR: 4.3-176.0 mcg/24h)	1260

Posteriormente se realiza estudio de supresión tras dexametasona que permite diagnóstico de SC ACTH-dependiente:

Cortisol libre orina tras supresión fuerte dexametasona (mcg/dL)	462,4
Cortisol libre orina 24h tras supresión fuerte con dexametasona (VR: 4.3-176.0 mcg/24h)	18496
ACTH (VR: 7-63 pg/mL)	317

Se realiza estudio de imagen evidenciándose tumoración polipoidea en fosa nasal y etmoidal. No realización de cateterismo de senos pedrosos. El estudio anatomo-patológico informa de neuroblastoma olfatorio.

Se realiza cirugía donde se realiza exéresis completa del tumor con resolución del SC.

En los controles posteriores a la cirugía, los resultados de laboratorio fueron:

Cortisol libre orina (mcg/dL)	2,7 → <1 → 1,7
Cortisol libre orina 24h (mcg/24h)	52,6 → 25,5

Discusión: Los pacientes con SCE presentan progresión rápida de los síntomas, y el grado de hipercortisolemia se correlaciona con la intensidad de los síntomas. En el SCE predominan manifestaciones metabólicas por el exceso de glucocorticoides.

Asocia debilidad muscular, alcalosis metabólica con hipopotasemia severa, edemas, hipertensión e intolerancia a la glucosa.

En nuestra paciente, el síndrome clínico se desarrolló en un tiempo inferior a dos meses.

El diagnóstico precoz y la localización de la fuente ectópica de ACTH son cruciales, ya que el tratamiento en estos casos suele ser la extirpación completa del tumor. El diagnóstico del SCE dependiente de ACTH se centra principalmente en la diferenciación de la producción de ACTH hipofisiaria frente ACTH ectópica mediante estudios de supresión hormonal y/o de estímulo con CRH, orientando los estudios de imagen necesarios para localizar el tumor.

En estos casos los estudios bioquímicos ayudan a la localizar el origen tumoral y guiar los estudios de imagen.

Bibliografía:

- Araujo Castro M. Síndrome de Cushing ectópico: descripción de 9 casos. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018; 65(5):255-264.
- Lynnette Kaye Nieman. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. Endocrinol Metab Clin North Am 2018 Jun;47(2):259-273.

307
SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 1: A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Colastra Ugena, M. Guerrero Llobregat, I. Pereira González, A. García Narbon, E. Prada De Medio.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introducción: El síndrome poliglandular autoinmune (SPA) es una enfermedad poco frecuente (1-9/1.000.000) que se caracteriza por la presencia de al menos dos alteraciones endocrinas, mediadas por mecanismos autoinmunes.

Se han descrito cuatro tipos de síndromes poliglandulares autoinmunes, siendo el tipo 1 (SPA tipo 1) característico de la edad pediátrica. Se trata de una patología de origen genético y se define por la existencia de al menos dos alteraciones de las tres principales, candidiasis mococutánea, hipoparatiroidismo primario e insuficiencia suprarrenal. Estos síntomas se suelen presentar de forma progresiva, siendo el hipoparatiroidismo la manifestación más frecuente (79-96% de los casos), aunque también se pueden asociar otros trastornos endocrinos como hipogonadismo hipergonadotropo o hipotiroidismo. Además, se han descrito diferentes patologías no endocrinas como anomalías ectodérmicas, anemia perniciosa o vitíligo.

El SPA tipo 1 presenta una herencia de tipo autosómica recesiva, asociada a diversas mutaciones en el gen regulador autoinmune AIRE, localizado en el cromosoma 21 (21q22.3). Este gen codifica para el factor de transcripción AIRE, el cual participa en la tolerancia inmune y en la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos en el timo, ganglios linfáticos y bazo.

Exposición del caso: Mujer de 20 años de edad que a los 16 meses de vida ingresa de forma urgente en nuestro hospital por convulsiones, reflejándose en estudio analítico un hipoparatiroidismo [calcio= 3,9 mg/dL (8,4-10,2 mg/dL), fósforo=11,4 mg/dL (2,5-4,8 mg/dL); hormona paratiroidea (PTH)=1,4 pg/mL (15,0-70,0 pg/mL)].

A los 6 años, se le realizan ecografías renales que confirman signos de nefrocalcinosis.

La paciente muestra inmadurez con dificultades de psicomotricidad fina e inatención, con cariotipo sin anomalías.

Acude de forma recurrente al servicio de urgencias por presentar clínica de dolor abdominal y dolor en fosa iliaca.

A los 11 años, se le diagnostica de hipogonadismo hipergonadotropo en analítica de control, y de distrofia ectodérmica debida a defectos en el esmalte dentario y fragilidad ungueal. Se descarta insuficiencia suprarrenal primaria mediante test de ACTH.

Se sospecha de SPA tipo 1, el cual se confirma mediante estudio genético. Se observan dos mutaciones en heterocigosis compuesta en el gen AIRE, una duplicación C.818_840dup(p.Ala281ThrfsX377), que da lugar a un codon de parada que produce una proteína truncada con pérdida del 48% de actividad de la misma, se trata de una variante no descrita. Y una deleción c.967_979del(p. Leu327SerfsX377), que da lugar a un codon de parada que produce una proteína truncada con pérdida del 40% de su actividad.

En la actualidad, se le ha diagnosticado de Enfermedad de Addison con una hormona adrenocorticotropa (ACTH) de 1008 pg/mL (7-63 pg/mL).

La paciente se encuentra en seguimiento por parte del Servicio de Endocrinología.

Discusión: El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 es una patología de baja prevalencia que se pone de manifiesto durante la infancia.

El pronóstico puede variar dependiendo de la precocidad de su diagnóstico, el cual debe ser corroborado con la presencia de alteraciones hormonales y confirmado con un estudio genético que muestre mutaciones en el gen AIRE.

Bibliografía:

- Navarrete-Tapia U. Síndrome poliglandular autoinmune. Revista Médica del Hospital General de México. 2013;76(3):143-152.
- Prieto Checa I. Síndromes poliglandulares autoinmunes: Diagnóstico y seguimiento en Atención Primaria. Medifam. 2001;11(10).
- RESERVADO I. Orphanet: Poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 [Internet]. Orpha.net. 2022 [citado el 13 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=3453

308
SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2. A PROPÓSITO DE UN CASO

R.M. Sosa García, M.D. Martín Martínez, M.C. Martín Fernández De Basoa, D. Almeida González, M.T. Concepción Massip.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Introducción: Los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA) engloban un conjunto de patologías de origen autoinmune, caracterizadas por la coexistencia de, al

menos, 2 insuficiencias glandulares endocrinas. En adultos, la presentación más frecuente es el SPA tipo 2, en la que suelen asociarse dos de las siguientes endocrinopatías: diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune y/o insuficiencia suprarrenal autoinmune (ISRR o enfermedad de Addison). Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de SPA tipo 2.

Exposición del caso: Hombre de 46 años, con antecedentes de vitíligo, es diagnosticado de hipotiroidismo subclínico al detectarse en analítica de control, TSH de 13.200 µUI/L y T4L de 1.10 ng/dl. 3 años después, se solicitan los anticuerpos antiperoxidasa tiroideos (AcTPO) resultando positivos (AcTPO: 1586.6 UI/mL (valores de referencia (VR): positivo ≥ 50), por lo que es diagnosticado de hipotiroidismo autoinmune.

A los 53 años, el paciente acude de nuevo a consulta por astenia, pérdida de peso y datos analíticos de hiperpotasemia y acidosis metabólica crónica. En la exploración física, presenta hipotensión, coloración cetrina con hiperpigmentación mamaria y escaso vello corporal. En la revisión de un TAC previo, destaca la presencia de glándulas suprarrenales de pequeño tamaño. Estos datos hacen sospechar de una posible ISRR, que se confirma al obtenerse los siguientes resultados:

Cortisol: 1,17 µg/dl (VR: 6,24-18,00); ACTH 422,1 pg/ml (VR: 7,2-63,3); Aldosterona plasmática < 1.1 ng/dl (VR:1.3-14.5); Renina >320.0 pg/ml (VR: 3.0-16.0); Aldosterona urinaria < 2.2 µg/24h (VR: 2.8-30.0).

Como parte del estudio etiológico, se solicita estudio de autoinmunidad, resultando positivos los anticuerpos anti-21Hidroxilasa (26,2 UI/ml (VR: 0,0-1,0)) y los anticuerpos anti-cápsula suprarrenal (positivos, a título 1:20) por lo que se confirma el origen autoinmune y se inicia tratamiento con hidrocortisona y acetato de fludrocortisona.

Tras la identificación de esta segunda patología autoinmune, el paciente es diagnosticado de SPA tipo 2.

A los 55 años, el paciente acude a consulta por alteración de los niveles de glucemia en las últimas analíticas. Ante el antecedente autoinmune, se solicitan anticuerpos anti-GAD65 y anticuerpos anti-IA2, siendo ambos positivos (Ac. anti-GAD65 >2000,00 UI/ml (VR: positivo ≥ 5) y ac. anti-IA2: 2747,00 UI/ml (VR: positivo ≥ 7,5)). El paciente es diagnosticado de diabetes mellitus tipo 1, iniciando tratamiento con insulina y permaneciendo estable hasta día de hoy, sin aparición de nuevos cuadros autoinmunes asociados.

Discusión: El SPA es una patología de alta complejidad y difícil diagnóstico, ya que los signos y síntomas pueden ser insidiosos y poco específicos. La presencia de un periodo de latencia en el debut entre las distintas endocrinopatías aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones graves, por lo que es necesario un diagnóstico precoz. El laboratorio juega un papel muy importante en esta patología, siendo fundamental para el diagnóstico etiológico y la valoración del grado de afectación hormonal en pacientes sintomáticos, pero también, para detectar alteraciones analíticas en pacientes sin clínica sugestiva, lo que ayudará a realizar un mejor seguimiento de los mismos.

Bibliografía:

- Husebye ES et al. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med. 2018 Mar 22;378(12):1132-1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301. PMID: 29562162; PMCID: PMC6007870.
- Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. Eur J Endocrinol. 2009 Jul;161(1):11-20. doi: 10.1530/EJE-09-0044. Epub 2009 May 1. PMID: 19411300.

309
TESTOSTERONA BIODISPONIBLE, UN PASO MÁS ALLÁ DE LA LIBRE

A. Vericat Portolés, A. Hernandez Hernandez, M.R. Padilla Segura, B. Solano López, R. Eguren Clemente, A.I. López Delgado, M. Arasa Pla, Á. Sanchez Herrero.

Hospital General Universitario de Castellón, Valencia.

Introducción: La testosterona circula unida a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), la albúmina y, en pequeño porcentaje, libre en plasma (1-3% del total). La fracción realmente activa es la testosterona libre (TL), pero se considera biodisponible (TB) al conjunto de esta con la fracción unida a la albúmina. La determinación de la TL puede realizarse por diálisis en equilibrio ("gold standard") y la biodisponible por un método basado en la precipitación de SHBG con sulfato de amonio. Sin embargo, estos métodos no están disponibles en la mayoría de los laboratorios. Por ello, se suele recurrir alternativamente al cálculo de estas mediante fórmulas basadas en la ley de acción de masas, como la fórmula de Vermeulen, o desarrolladas a partir de mediciones realizadas con los métodos de referencia. Se recomienda la determinación de la testosterona libre y/o la biodisponible para evaluar posibles alteraciones androgénicas especialmente en aquellos pacientes con manifestaciones clínicas y que presentan valores de testosterona total (TT) dentro los límites de normalidad. Sin embargo, no hay evidencia que recomiende de forma clara el uso sistemático de la TL o la TB de forma individual o conjunta.

Objetivos: Comprobar si el cálculo de la TB pudo haber aportado información adicional en algún caso sobre el estado androgénico de una serie de pacientes remitidos a nuestro laboratorio para determinar la TL.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Para ello se incluyeron un total de 131 pacientes, consecutivos y no seleccionados, que fueron remitidos a nuestro laboratorio para la determinación de TL, entre enero de 2021 y abril de 2022. El grupo estuvo conformado por 48 mujeres con una edad media de 26 años (10 - 50) y 83 hombres con una media de 51 años (14 - 92). La TL y la TB se calcularon a partir de la fórmula de Vermuelen. La SHBG y la TT se determinaron por inmunoanálisis quimioluminiscente en un Immulite 2000 (Siemens) y en un DXI 800 (Beckman Coulter) respectivamente. La albúmina fue determinada por el método verde de bromocresol en un AU5800 (Beckman Coulter).

Resultados: De los 131 casos, se han observado alteraciones en la TB compatibles con las manifestaciones clínicas de 13 pacientes (10%), 11 hombres y 2 mujeres, en los que la TT y la TL se encontraban en rangos de normalidad. En los hombres, los niveles de TB se encontraban disminuidos, siendo la manifestación clínica predominante la disfunción eréctil (8 pacientes), seguida de unos casos asociados a infertilidad (2 pacientes) y ginecomastia (1 paciente). En las mujeres, los niveles de TB se encontraban elevados y estuvieron asociados a hirsutismo y síndrome de

ovario poliquístico. En el resto de los casos, las alteraciones en la TL se correspondieron con las observadas en la TB.

Conclusión: El cálculo de la TB puede aportar información complementaria en ciertos casos en los que tenemos resultados no concluyentes con las demás pruebas y una alta sospecha clínica, sin añadir coste adicional.

Bibliografía:

- Lunenfeld, B. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *The Aging Male*, *18*(1), (2015), 5–15.
- Bassas Arnau, L. . Exploración de la función testicular. *Endocrinología y Nutrición*, *56*(1), (2009), 18–31.
- Kacker, R. Free testosterone by direct and calculated measurement versus equilibrium dialysis in a clinical population. *The Aging Male*, *16*(4), (2013),164–168.

310
TRASTORNOS ENDOCRINOS Y METABÓLICOS COMO PRINCIPALES COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DE CRANEOFARINGIOMA. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.A. El Hadi Barghout[1], P. Lesmes-García Corrales[2], J. Gálvez Remón[1].

[1]Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción, La Línea de Concepción; [2]Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: El craneofaringioma es un tumor encefálico infrecuente(incidencia 0,5-2 casos millón personas/año) caracterizado por su naturaleza agresiva e infiltrativa. Sus importantes repercusiones endocrinas y metabólicas son consecuencia de efecto tumoral directo (proximidad hipotálamo-hipófisis) o secundarias al tratamiento (cirugía o radioterapia).

Representa 5-10% de los tumores cerebrales de la infancia, con máxima prevalencia en niños de 5-14 años. La presentación clínica depende de múltiples factores (volumen tumoral, ubicación, edad...), pero los principales síntomas son neurológicos: cefalea, vómitos, trastornos intelectivos así como alteraciones visuales y endocrinas. El tratamiento de elección es quirúrgico.

Exposición del caso: Varón de 6 años, sin antecedentes personales, que acude a urgencias con cefalea frontal intensa de tres días de evolución que le despierta por la noche y empeora con movimientos. Sono y fotofobia asociada a vómitos. Diagnosticado de hipermetropía 3 meses atrás. Fondo de ojo normal. Afebril. Padres sanos, no cosanguíneos. A la exploración 30 kg, 116 cm.

Ante persistencia de cefale que no cesa a tratamiento, se realiza TAC craneal que evidencia lesión ocupante de espacio, diagnosticándose de craneofaringioma de tipo adamantinomatoso. Se intervienen quirúrgicamente para resección del tumor cerebral.

En días posteriores a la intervención, se objetiva problema hidroelectrolítico secundario a la cirugía (Naplasmático 150 mEq/L, Naorina 78mEq/L y Korina 14mEq/L) presentando inicialmente diabetes insípida que requiere desmopresina intranasal y posteriormente síndrome “pierde sal” que se resuelve aumentando aporte de sodio. Se realiza control analítico postquirúrgico.

HORMONA RESULTADO	INTERVALO REFERENCIA
Prolactina 15,9ng/mL	4,04-15,20ng/mL
Folitropina 0,4mUI/mL	1,5-12,4mUI/L
Lutropina 0,1mUI/L	1,7-8,6mUI/L
Testosterona 0,1nmol/L	0,29-1,67nmol/L
Hormona de crecimiento <0,05ng/mL	0,00-8,00ng/mL
Tirotropina 0,1µUI/mL	0,4-4,0µUI/mL
Tiroxina libre 0,65ng/dL	0,89-1,80ng/dL
Triyodotironina libre 0,80pg/mL	2,3-4,2pg/mL

Tras la extirpación completa presenta panhipopitutarismo, hipotiroidismo secundario, insuficiencia suprarrenal secundaria, epilepsia, diabetes insípida e insomnio. Recibe tratamiento con levotiroxina, hidrocortisona, desmopresina intranasal, levetiracetam, ácido.valproico y melatonina.

En consulta para seguimiento analítico de las alteraciones endocrinas y eficacia del tratamiento, se evidencia obesidad, desorden alimentario e hiperfagia (alteraciones comunes presentes en afectaciones hipotalámicas), por lo que se decide realizar estudio lipídico:

- Colesterol 203mg/dL;VR:150-200mg/dL.
- Colesterol HDL 28mg/dl;VR:39-60mg/dL.
- Colesterol LDL(medido)111 mg/dl;VR:80-140.
- Cociente LDL/HDL:4.0;VR:0-3.
- Trigliceridos:321mg/dL;VR:70-170 mg/dL.

Discusión: El craneofaringioma es una patología crónica y discapacitante en la que en un alto porcentaje de pacientes prevalece el déficit hormonal(73-100%). Las complicaciones postoperatorias más frecuentes son: diabetes insípida, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hipernatremia, deterioro visual, hiperpirexia y coma.

La afectación hipotalámica secundaria puede producir hiperfagia y obesidad, trastornos en la regulación de la sed y el balance hidroelectrolítico, trastornos del comportamiento y la función cognitiva, alteraciones en el control de la temperatura, así como excesiva somnolencia diurna. La obesidad está presente en el 26-61%.

El hipopituitarismo contribuye a una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular, por lo que es importante el seguimiento y el tratamiento específico según el eje hormonal comprometido. La afectación del eje adrenal y tiroideo, además de la diabetes insípida, generan condiciones clínicas potencialmente mortales y requieren una terapia de sustitución emergente.

Por eso, este tipo de pacientes requieren manejo multidisciplinario, donde es imprescindible la actuación del laboratorio clínico..

Bibliografía:

- Nares-López, F.E. et al. “Craneofaringioma en paciente pediátrico. Reporte de un caso”. Lux Médica. 47. 2021. 51-59.
- Venegas, E. et al. “Guía práctica del manejo y tratamiento de los craneofaringiomas y otras lesiones paraselares”. Endocrinología y Nutrición. 62(1). 2015. e1-e13.
- Pazos, Maribel Baraquiso, Luisana Guier Bonilla, and Ariel Mendelewicz Montero. "Actualización en craneofaringioma, revisión de tema."Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos. 4.6. 2020.7-13.

311
UTILIDAD CLÍNICA DE LA PROTEÍNA TAU-TOTAL Y EL RATIO CON SU FRACCIÓN FOSFORILADA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

B. Nafría Jiménez, A. Garrido Chércoles, M.J. Izquierdo Vicente, R. Cabezón Vicente, B. Álvarez Iturregui, C. Lallave Hernández, N. López Barba, M. Echeverría Urroz.

Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.

Introducción: La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ) es la principal encefalopatía espongiforme transmisible humana que se caracteriza por depósitos neuronales de la proteína priónica en su conformación aberrante cursando con una demencia de progresión rápida y evolución fatal (1). En las estrategias diagnósticas se incluyen los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) utilizando los denominados subrogados (proteínas 14-3-3, Tau, α-sinucleína) como pruebas de primera línea, seguidos de otra específica y confirmatoria (RT-QuIC, *Real-Time Quaking-Induced Conversion)* (2).

La reciente automatización de la proteína Tau total (t-Tau) y su variante fosforilada (p-Tau_{181}) en LCR, junto con su creciente demanda para el diagnóstico de otras enfermedades neurodegenerativas, hace que sea una prueba de interés ante una sospecha clínica de CJ (3).

Objetivos: Estudiar la utilidad diagnóstica de la proteína Tau y el ratio t-Tau/p-Tau_{181} en pacientes con sospecha de CJ estableciendo los puntos de corte con mejor rendimiento diagnóstico.

Material y método: Diseño del estudio: se seleccionaron 191 pacientes de forma retrospectiva (2018-2021) con sospecha clínica de CJ, a los que se les había solicitado las siguientes pruebas en LCR: Proteína 14-3-3, t-Tau y p-Tau_{181}. La definición de caso de CJ se realizó siguiendo los siguientes criterios de certeza diagnóstica: 1-confirmado (por autopsia o biopsia cerebral), 2-probable (demencia, mioclonías y disfunción neurológica multifocal, con neuroimagen típica y/o proteína 14-3-3 positiva) y 3-posible (cambios neurológicos sin neuroimagen ni proteína 14-3-3 positivas).

Determinaciones analíticas: la cuantificación de t-Tau y p-Tau_{181} se realizó en la plataforma Elecsys, Cobas e-602, Roche®. La proteína 14-3-3 mediante SDS-PAGE/*Western blot*.

Análisis estadístico (programa SPSS v.26): mediante la prueba U de Mann-Whitney se realizó la comparación no paramétrica de las variables demográficas y parámetros analíticos en dos muestras independientes. Además, el análisis de curvas ROC permitió calcular el punto de corte de t-Tau y el ratio t-Tau/p-Tau_{181} con el mejor rendimiento diagnóstico de CJ.

Resultados:

Tabla 1. Demográficos y valores de biomarcadores en LCR de los pacientes del estudio. Valores de p<0,005 indican diferencias estadísticamente significativas.

Diagnóstico	**No-CJ (n= 173)**		**CJ (n= 18)**		***p***
			Confirmados= 12, probables= 5, posible= 1		
	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)	68,07	10,77	69,5	10,93	0,669
Hombres (%)	100 (57,8%)		8 (44,4%)		0,278
Proteína 14-3-3 positiva (%)	3 (1,7%)		14 (77,8%)		<0,0001
t-Tau (pg/mL)	273,69	260,27	1210,84	517,93	<0,0001
p-Tau_{181} (pg/mL)	26,36	22,66	24,35	16,13	0,899
Ratio t-Tau/p-Tau_{181}	11,34	4,82	58,98	30,88	<0,0001

El análisis de curvas ROC mostró para t-Tau un área bajo la curva (AUC) de 0,927 con un punto de corte óptimo de 800 pg/mL (sensibilidad 89% y especificidad 70%). Asimismo, valores de t-Tau/p-Tau_{181} por encima de 27 muestran un AUC de 0,996 (sensibilidad 99% y especificidad 97%) para la detección de CJ.

Conclusión: El ratio t-Tau/p-Tau_{181} es un marcador con elevado rendimiento diagnóstico para la enfermedad de CJ. Su automatización en plataformas de inmunoensayo mejora el tiempo de respuesta, facilita su estandarización y permite incluirlo como enfoque inicial efectivo y precoz en la estrategia diagnóstica de CJ, previo a la prueba RT-QuIC.

Bibliografía:

1. Hermann P. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. The Lancet Neurology. 2021 Mar;20(3):235–46.
2. Figgie MP. Clinical Use of Improved Diagnostic Testing for Detection of Prion Disease. Viruses. 2021 Apr 28; 13(5):789.
3. Fayolle M. 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 (Vienna). 2022 Feb;129(2):133–139.

312
UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA EN LAS TIROIDITIS AUTOINMUNES

A.M. Rodrigo Valero, L. López Montoro, C. Rabanal Álvarez.

Hospital Universitario, Guadalajara.

Introducción: La enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) engloba un conjunto de patologías tiroideas que se caracterizan porque los autoanticuerpos frente a estructuras tiroideas participan de manera directa en la aparición de estas enfermedades. Los anticuerpos principales son los antitiroglobulina (TgAb), antiperoxidasa (TPOAb) y estimulantes de tiroides (TSIAb). Tanto los TgAb como los TPOAb se han encontrado en un elevado porcentaje en la población general eutiroidea, especialmente en las mujeres, sin embargo, los TgAb no son tan sensibles ni específicos

como biomarcador tiroideo comparado con los TPOAb. Por lo tanto, en áreas suficientes de yodo, no es necesario ni coste-efectivo solicitar los TgAb para la evaluación de AITD debido a que los pacientes con los TPOAb negativos y los TgAb detectables raramente presentan una disfunción tiroidea. Su principal utilidad es asegurar la fiabilidad de la prueba de Tg en suero en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT).

Objetivos: Estudiar la relación entre la positividad única de anticuerpos TgAb al diagnóstico y enfermedad tiroidea autoinmune.

Material y método: Se llevó a cabo una extracción de datos del sistema informático de laboratorio (SIL) de las analíticas de atención primaria con TSH junto con TPOAb y/o TgAb y/o tiroglobulina en un periodo de un año (01/01/2020 - 31/12/2020) obteniéndose 1584 analíticas. Se eliminaron cuatro por presentar simultáneamente pedidas TgAb y Tg para el seguimiento del CDT, por lo que la muestra final a estudio fue de 1580.

Todos los parámetros se realizaron en el analizador ARCHITECT i2000 de Abbott mediante un inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes.

Resultados: De los 1580 pacientes, 596 (37,72%) presentaban autoinmunidad tiroidea positiva. De los pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva, 133 (22,32%) presentaban anticuerpos TgAb positivos y TPOAb negativos a su diagnóstico. De ellos sólo 51 (38,35%) se encontraban en tratamiento, 47 de ellos en tratamiento con levotiroxina por considerarse hipotiroidismo autoinmune (tiroiditis de Hashimoto) y 4 de ellos en tratamiento con metimazol por considerarse hipertiroidismo autoinmune (enfermedad de Graves). Por tanto, de todos los pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva, sólo un 8,56% presentan una disfunción tiroidea autoinmune con positividad TgAb.

Conclusión: La positividad TgAb respecto a la de TPOAb es minoritaria. Además, en pocos casos se asocia con disfunción tiroidea, lo que nos hace plantearnos el coste-efectividad de realizar los anticuerpos TgAb cuando existe sospecha de enfermedad tiroidea autoinmune.

Bibliografía:

1. Shui-Boon Soh. Laboratory Testing in Thyroid Conditions – Pitfalls and Clinical Utility. Ann Lab Med. 39, 2019,3-14.
2. Bergoglio L.M. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. Acta Bioquím Clín Latinoam. 40-3,2006, 399-418.

313
UTILIDAD CLÍNICA DEL CROMATOGRAMA OBTENIDO POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA EN LA DETERMINACIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA: A PROPÓSITO DE UN CASO

I. Domínguez Pascual, M. Conde Sánchez, J.M. Guerrero Montávez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: En la actualidad la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se ha convertido prácticamente en un parámetro de rutina, debido a su utilidad tanto para monitorizar la glucemia del paciente diabético como para el diagnóstico de diabetes mellitus.Existe una diversidad de métodos con ventajas e inconvenientes entre ellos.Una de las principales ventajas de la determinación de la hemoglobina glicosilada por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), es que la separación, detección y cuantificación de las diferentes fracciones de la hemoglobina se visualizan a través de un cromatograma, por lo que las variantes estructurales de la hemoglobina pueden ser normalmente detectadas en el análisis visual del cromatograma.

Existen mas de 1500 variantes de hemoglobinas pero no todas tienen significación clínica. Las hemoglobinopatías mas relevantes son las talasemias, en las que hay un deficit de síntesis de cadenas de globinas, y las hemoglobinopatias estructurales, y de ellas la mas importante es la Hemoglobinopatía S homozigota, drepanocitosis o anemia de células falciformes.

Exposición del caso: Durante la validación de la determinación rutinaria de la hemoglobina glicosilada en el laboratorio mediante HPLC de intercambio iónico (TOSHO G8, Horiba), se observa un cromatograma con un pico de hemoglobina fetal del 25,96% (valor normal < 6%) y un pico H-V1 que eluye a un tiempo de retención mayor que el pico A0 de 43,42%(valor normal< 0%) indicativo de un paciente que presenta una variante S, y no siendo capaz de cuantificar elvalor de la HbA1c, valor de SA1C de 0,00% (valor normal :4-6 %). En la siguiente tabla se muestran los datos obtenidos en el cromatograma:

PARÁMETRO	VALOR%	TIEMPO RETENCIÓN	ÁREA
A1A	24,53	0,24 (0,23)	77,29
F	25,96	0,42 (0,39)	267,21
SA1C	0,00	0,57 (0,57-0,61)	13,98
A0	71,03	0,87 (0.88-0,92)	223,79
H-V1	43,42	1,15 (1,07-1.25 posible S)	446,86

Para confirmar los resultados y siguiendo el protocolo de confirmación de resultados establecidos en el laboratorio, procesamos la muestra por otro equipo inmunoquímico (Cobas b101, Roche Diagnostics), no obteniéndose valor de HbA1c, valor inferior al 4%.

Debido a los resultados obtenidos, se decide leer la historia clínica del paciente, tratándose de un paciente senegalés de 38 años de edad, afecto de anemia falciforme homocigota, HbSS más alfa-talasemia.

Discusión: Los pacientes afectos de enfernedad de la hemoglobina SS, se caracterizan por anemia crónica, causada por una excesiva destrucción de los glóbulos rojos anómalos. Este tipo de anemia tiene un impacto significativo en la determinación de la hemoglobina glicosilada falseando los resultados de HbA1c. En nuestro caso, se advierte al médico solicitante, de la imposibilidad de realizar la determinación solicitada explicando la causa, debido a la información obtenida en el cromatograma. En el caso de no disponer del cromatograma, hubiera pasado desapercibida, con un resultado de muestra artefactada, ya que se desconocería la situación clínica que justifican los resultados. Gracias a la participación del laboratorio, se consigue evitar una nueva extracción sanguínea.

Bibliografía:

- Sacks DB, Arnold M, Barkis GL, bruns DE, Hovath AR, Kirkman MS, er al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management

of diabetes mellitus.Clin Chem 2011;57:e1-e47.
- Interference of Thalassemias on Hemoglobin A1c Measurement by Ion-Exchange High-Performance Liquid Chromatography Method Tosoh HLC-723 G8. Chao Y, Wan Z, Wu X, Qiu F, Wang Y, Ke P, Wu X, Xu J, Zhuang J, Huang X.Clin Lab. 2018 Jul 1;64(7):1171-1175. doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180119.
- Challenges in HbA1c Analysis and Reporting in Patients with Variant Hemoglobins. Sultana TA, Sheme ZA, Sultana GS, Sultana B, Mishu FA, Khan NZ, Sarkar BC, Muttalib MA, Khan SA, Choudhury S, Mahtab H.Mymensingh Med J. 2016 Apr;25(2):248-54.

314
UTILIDAD DE AMH COMO PREDICTOR DE RESPUESTA OVÁRICA EN FECUNDACIÓN IN VITRO

A. Maiztegi Azpitarte, M. Iturralde Ros, M.V. Jimenez Moreno, C. Fernandez Sobaler, A. Fernandez Martin, M. Reguera Cabezas, P. Muñoz Cacho, B. Lavin Gomez.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: La hormona antimülleriana (AMH) es una glicoproteína homodimérica perteneciente a la familia de factores de crecimiento transformantes ß. En las mujeres, juega un papel importante en la foliculogénesis ovárica. Los niveles de AMH son apenas detectables después del nacimiento en niñas, alcanzan su punto máximo después de la pubertad y disminuyen lentamente a lo largo de la vida.

Su determinación sirve para evaluar la reserva ovárica y predecir la respuesta a la estimulación.

Objetivos: Describir los datos demográficos, clínicos y analíticos de un grupo de mujeres que asistieron a nuestra Unidad de Reproducción Asistida (URA). Evaluamos los niveles de AMH en relación con la edad y parámetros foliculares.

Material y método: Análisis retrospectivo que incluye a un grupo de mujeres a las que se les midió el nivel de AMH basalmente antes de iniciar su proceso de fecundación in vitro. Dentro del grupo, 22 fueron no seleccionadas para punción por indicación clínica. Se registró nivel de AMH y número de folículos (en toda la muestra) y los ovocitos extraídos, ovocitos maduros y ovocitos fecundados (en las mujeres puncionadas).

Las mediciones de AMH se realizaron en muestras de suero almacenadas a -20ºC y se analizaron mediante inmunoensayo automatizado (Cobas e411, Roche Diagnostics).

El análisis de datos (variables no parámetricas) se realizó mediante SPSS. Las diferencias entre grupos se evaluaron con la prueba de Mann-Whitney. La correlación entre variables se estudió mediante correlación Spearman. Valores de p<0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 193 mujeres con una mediana de edad de 37 (26-42) y AMH 1,6 ng/mL (0,05-11,69 ng/mL). Decidimos excluir dos casos outlayer en los que la AMH era superior a 10 ng/mL para el análisis (tabla 1).

No sólo existe diferencia significativa en el número de folículos entre las mujeres puncionadas y las bajas respondedoras, sino que encontramos también diferencias claramente significativas en el nivel de AMH. En las bajas respondedoras, no puncionadas, destaca un valor de AMH bastante más bajo 0,29 ng/mL (0,05-0,70 ng/mL).

Sin embargo, no se vieron diferencias respecto a la edad de las mujeres en ambos grupos, dato que no nos extraña ya que todas las pacientes que acuden a la URA, independientemente de la edad, tienen problemas para quedarse embarazadas.

En el grupo de las mujeres puncionadas encontramos correlaciones significativas del nivel de AMH con el número de folículos, ovocitos recuperados, ovocitos en metafase II y con los ovocitos fecundados (p<0.001 en todos los casos).

Conclusión: Dado el nivel de AMH en las mujeres respondedoras, claramente diferenciado de las no respondedoras, y su correlación significativa con los parámetros foliculares analizados, podemos decir que la AMH es un predictor útil en el proceso de fecundación in vitro.

Bibliografía:

- C. Peluso, AMH: an ovarian reserve biomarker in assisted reproduction, Clinica Chimica Acta, 437 (2014), 175-182.
- Özcan P, The cutoff values of serum AMH levels and starting recFSH doses for the individualization of IVF treatment strategies. Gynecol Endocrinol, 2017, ISSN: 0951-3590, 1473-0766.

315
UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE MACROPROLACTINEMIA EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

M.D.L.M. Calero Ruiz, J.M. Gutierrez Romero, I. López Pelayo.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: La PRL en plasma se puede encontrar de 4 formas: monomérica (23 KDa), glicosilada (25 KDa), dimérica o “big PRL” (45-60 KDa) y monomérica formando agregados con inmunoglobulinas o “big-big PRL” (> 100 KDa).

En condiciones normales, el 80-90% de la PRL circulante corresponde a la forma monomérica y en pequeña proporción se encuentran las formas big-PRL y big-big PRL

Tabla 1. Análisis descriptivo (N=191) de las mujeres puncionadas y no puncionadas (bajas respondedoras).

	Edad	AMH (ng/mL)	Foliculos	Ovocitos recuperados	Ovocitos maduros	Fecundados
No puncionadas (N=22)	38 (29-40)	0,29 (0,05-0,70)	0,8±1,0	-	-	-
Puncionadas (N=169)	37 (26-42)	1,28 (0,12-7,04)	9,7±4,2	7 (0-24)	6 (0-24)	4 (0-14)
p	ns	<0.001	<0.001			

menos activas.

Sin embargo, en algunos pacientes se ha detectado macroprolactinemia (macroPRL) con altas proporciones de estas formas pesadas.

Objetivo: El objetivo de este estudio es poner de manifiesto la utilidad de la determinación de macroprolactinemia en nuestra área sanitaria

Material y métodos: Se incluyen 269 pacientes que durante el año 2021 presentaron niveles altos de prolactina (Valores de referncia en varon: 3-19ng/mL y en mujeres: 5-26ng/mL)

Posteriormente a todas ellas se realizó detección de macroPRL mediante método de precipitación con PEG 6000 y posterior medición de PRL en sobrenadante, calculando el porcentaje de recuperación.

El punto de corte para la detección de macroPRL corresponde al porcentaje de recuperación de PRL en

el sobrenadante inferior al 40% de la original, mientras que el punto de corte para la detección de hiperprolactinemia se situó en un porcentaje mayor al 60%. La zona entre 40-60% de recuperación corresponde a zona gris o indeterminada.

La determinación de prolactina se realizó con el autoanalizador Alinity (Abbott Diagnostics).

Resultados: 59 pacientes (21,9%) presentaron macroprolactinemia con niveles de prolactina inicial de 75,2 ± 53,3 ng/mL y tras precipitación de 31,6 ± 25,6 ng/mL.

180 pacientes (66,9%) presentaron hiperprolactinemia monomérica con niveles de prolactina inicial entre 85.1± 43,3 ng/mL y tras precipitación de 69,2± 35,6 ng/mL.

La mediana calculada fue de 59,62 y 33,8, respectivamente mientras que el rango intercuartílico calculado es de 51,57 y 40,07, respectivamente 30pacientes se encontraron en la zona gris de recuperación (11,2%)

El valor más alto en los casos de macroprolactinemia fue de 181ng/mL mientras que en los casos de hiperprolactinemia fue de 335,5 ng/mL mientras que no se encontraron diferencia al estudiar los valores más bajos en ambos grupos.

De los 180 pacientes, 12 presentaban hiperprolactinemia de origen orgánico (microadenomas hipofisarios) mientras que los 168 restantes de origen funcional y 87de ellos presentaban síntomas de dicha hiperprolactinemia (galactorrea o alteración del ciclo ovárico)

En ninguna de los pacientes con macroprolactinemia se detectó clinica sugestiva, siendo un hallazgo casual.

Discusión y conclusiones:

- La detección de macroPRL en pacientes asintomáticos puede ser útil para evitar repetir nuevas determinaciones, hacer investigaciones neuroradiológicas y tratamientos innecesarios. En nuestro caso, supondría el 21,9% de los niveles altos de prolactina.
- Por tanto, puede ser útil realizar cribado de macroPRL en los pacientes que no presentan síntomas típicamente asociados a hiperprolactinemia y con una concentración de PRL moderadamente elevada.

Bibliografía:

1. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, *et al*. Macroprolactinemia revisited: A study on 106 patients.J Clin Endocrinol Metab, 87 (2002), pp. 581-588.
2. Olukoga A.O, Kane JW. Macroprolactinemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. Clinical Endocrinology, 51 (1999), pp. 119-126.

316
UTILIDAD DEL CATETERISMO DE LAS VENAS SUPRARRENALES EN EL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

L. Medina Vega, C. Ferrer Moure, F. Gómez Bernal, A.M. De Vera González, E.I. Hernández Lutzardo, M.D.C. Sánchez Barrio, A. Wadhwani Acosta.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

Introducción: El hiperaldosteronismo primario es una causa infradiagnosticada de hipertensión arterial. La prueba de cribado recomendada en la actualidad es el ratio aldosterona plasmática/actividad de renina Un ratio ALD (ng/dl)/ARP (ng/ml/h) > 20-30 .Un ratio elevado requiere confirmación mediante pruebas que demuestren la falta de supresión de la aldosterona. Es esencial conocer el subtipo pues el abordaje terapéutico será diferente en las formas unilaterales cuyo tratamiento es quirúrgico, de la hiperplasia bilateral, que requieren tratamiento médico. El cateterismo venoso suprarrenal es la prueba de elección.

Objetivo: Conocimiento del número de cateterismos realizados desde 2021 hasta la actualidad y utilidad de los resultados obtenidos para establecer el subtipo de hiperaldosteronismo primario.

Material y métodos: Se realizan 10 cateterismos desde enero del 2021 a pacientes con diagnóstico confirmado de hiperaldosteronismo primario.

La técnica consiste en canalizar las dos venas suprarrenales y la vena cava inferior y recoger muestras para aldosterona y cortisol tras la administración de ACTH. Una cifra de cortisol en la vena suprarrenal tras introducir la 5:1 veces mayor respecto a la vena cava inferior garantiza la correcta canalización de la vena adrenal. Un ratio aldosterona corregido por cortisol entre cada uno de los lados mayor de 4:1 es diagnóstica secreción unilateral, 3:1 secreción bilateral o hiperplasia y 3-4 zona de solapamiento.

El cortisol fue analizado en el Immulite 2000® por inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida.

El análisis de la aldosterona se realizó mediante un radioinmunoanálisis competivo DRG®.

Resultados: Se muestra tabla de los ratios y subtipos obtenidos en la prueba.

Conclusiones: El subtipo predominante fue la hipersecreción bilateral, y todos ellos coincidieron con las imagénes obtenidos del TAC. En un bajo número de ocasiones, las complicaciones ocurridas en el procedimiento no proporcionaron un resultado. El diagnóstico del subtipo hiperaldosteronismo primario mediante el cateterismo de las venas suprarrenales ha sido una herramienta fundamental para el manejo de los pacientes, en los que el beneficio de un tratamiento dirigido aumenta las probabilidades de normalización de la tensión arterial.

Bibliografía:

- Harvey AM. Hyperaldosteronism: diagnosis, lateralization, and treatment. Surg Clin North Am. 2014 Jun;94(3):643-56. doi: 10.1016/j.suc.2014.02.007. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24857581.
- Lasheras Vargas M. Manual de endocrinología y nutricion SEEN:1-10.ec-europe - ISBN 978–84–606–8570–8 - 30/09/2021

PACIENTE	COCIENTE CORTISOL VENA ADRENAL IZQUIERDA/ VENA CAVA INFERIOR	COCIENTE CORTISOL VENA ADRENAL DERECHA/ VENA CAVA INFERIOR	RATIO MINUTO 0 (ALD/COR SUPRARRENAL IZQUIERDA) (ALD/COR SUPRARRENAL DERECHA)	RATIO MINUTO 5 (ALD/COR SUPRARRENAL IZQUIERDA) (ALD/COR SUPRARRENAL DERECHA)	RATIO MINUTO 10 (ALD/COR SUPRARRENAL IZQUIERDA) (ALD/COR SUPRARRENAL DERECHA)	RESULTADO
1	23.13	2.08	1.04	1.19	8.43	NO CONCLUYENTE
2	2.18	0.97	3.85	3.78	1.46	NO CONCLUYENTE
3	31.6	21.38	0.56	3.3	3.56	HIPERSECRECIÓN UNILATERAL CIRUGÍA PROGRAMADA
4	39.91	5.41	1.074	2.23	1.29	HIPERSECRECIÓN BILATERAL INTRODUCCIÓN DE ANTAGONISTA DE LA ALDOSTERONA
5	14.23	5	1.01	2.07	1.03	HIPERSECRECIÓN BILATERAL INTRODUCCIÓN DE ANTAGONISTA DE LA ALDOSTERONA
6	21.37	14	0.8	0.49	3	HIPERSECRECIÓN BILATERAL INTRODUCCIÓN DE ANTAGONISTA DE LA ALDOSTERONA
7	29.90	7.01	1.2	NO VALORABLE SUPRARRENAL DERECHA	NO VALORABLE SUPRARRENAL DERECHA	NO CONCLUYENTE
8	19.44	5.2	0.20	0.27	0.21	HIPERSECRECIÓN BILATERAL INTRODUCCIÓN DE ANTAGONISTA DE LA ALDOSTERONA
9	14.23	5.6	1.01	2.07	1.03	HIPERSECRECIÓN BILATERAL INTRODUCCIÓN DE ANTAGONISTA DE LA ALDOSTERONA
10	55.64	18.79	5.82	5.41	4.49	HIPERSECRECIÓN UNILATERAL CIRUGÍA PROGRAMADA
(Comunicación 316)						

• Shidlovskyi VO. Laboratory diagnostics of primary hyperaldosteronism and its peculiarities (Literature Review). J Med Life. 2019;12:215-220

317
VALORES DE REFERENCIA DE TRIYODOTIRONINA EN MUJERES GESTANTES EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACION EN UNA ZONA YODOSUFICIENTE

A. Garcia Narbon, S. Serrano Martinez.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introducción: La presencia de niveles adecuados de hormonas tiroideas es necesaria para el normal desarrollo del embarazo e imprescindible para la maduración neurológica fetal. El embarazo condiciona una mayor necesidad fisiológica de hormonas tiroideas y para ello se producen cambios morfológicos (aumento de tamaño de la glándula tiroidea materna) y cambios bioquímicos a nivel de la producción y metabolismo periférico de estas hormonas como de su regulación por la TSH. Estos cambios se producen desde los primeros momentos de la gestación siendo especialmente notables en el primer trimestre en respuesta a la elevación de estrógenos. Esto condiciona que los valores de referencia de hormonas tiroideas de la población general no son superponibles a los de la población gestante.

La patología tiroidea es frecuente en mujeres embarazadas: un 0.2-1% sufre hipertiroidismo, siendo la causa más frecuente la enfermedad de Graves-Basedow: entre 0.2-0.5% sufre hipotiroidismo primario y un 2.5% hipotiroidismo subclínico, porcentaje que se incrementa tras el parto. La autoinmunidad tiroidea también es frecuente en el embarazo con una prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos del 4-9%, siendo mayor en gestantes con otras enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1 o artritis reumatoide.

Objetivo: Estimar los valores de referencia de triyodotironina libre (T3) en el primer trimestre de gestación en una población de gestantes sanas.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal

prospectivo de mujeres sanas procedentes de los centros de salud de Atención Primaria que acudieron al programa de seguimiento de embarazo desde el 4/02/2021 hasta 30/11/2021.

La T3 se determinó por inmunoanálisis quimioluminiscente con partículas paramagnéticas (CMIA) en muestras de suero en la semana 9-11 del primer trimestre de gestación en el autoanalizador Architect i 2000 (Abbott Diagnostics). El intervalo de medida del ensayo fue de 1.5-20 pg/mL.

Los datos de las variables fueron recogidos en un soporte informático para realizar estudios estadísticos. Se hizo un estudio descriptivo para cada variable, siendo representados como media y desviación estándar o mediana y percentiles 2.5 y 97.5 en función de la normalidad de las variables.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 644 gestantes con una mediana de edad de 33 años (20-43 años). La prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov para T3 libre tuvo una p<0,05, que indica que la distribución es no paramétrica.

TABLA 1: RESULTADOS ESTADISTICOS T3 LIBRE			
N	**Mediana**	**Percentil 2,5**	**Percentil 97,5**
644	2,79	2,23	3,63

Se establecen por tanto unos valores de referencia para T3 libre en el primer trimestre de gestación de 2,23-3,63 pg/mL.

Conclusiones: Debido a los cambios fisiológicos que se producen en la glándula tiroidea durante el embarazo y a los niveles de yodación de cada zona de residencia, los resultados obtenidos deben ser interpretados atendiendo a rangos propios y específicos de cada trimestre de gestación para poder establecer un tratamiento adecuado o en caso un seguimiento de los niveles de hormonas tiroideas en gestantes.

Bibliografía:

- Lombardo Grifol M. Valores de referencia y estudio de la variabilidad de hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo. Endocrinología y Nutrición. 2013;60(10):549-554.
- Escobar G. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. Best Practice &Research Clinical Endocrinology &Metabolism. 2004;18(2):225-248.

318
VERIFICACIÓN DEL ENSAYO ACCESS AMH ADVANCED EN EL EQUIPO UNICEL®DXI 800 (BECKMAN COULTER)

C.M. Amor Llamas, M.D. Ibáñez Royo, M.J. Torrejón Martínez, M. Molina Fernández-Posse, D. López Mecández, G. Bonmatí Torres, C. Rodríguez García, M. Martínez-Novillo González.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La hormona antimülleriana(AMH) es una glicoproteína, que pertenece a la familia del factor de crecimiento transformante beta. Su función principal es la regresión de los conductos de Müller en los primeros momentos de la vida fetal masculina. En el varón, se segrega en las células de Sertoli, mientras que en las mujeres, la producen las células de la granulosa de los folículos ováricos hasta la menopausia.

Las concentraciones de la AMH en mujeres adultas reflejan el número de pequeños folículos que entran en la fase de crecimiento de su ciclo de vida, y es proporcional al número de folículos primordiales que todavía permanezcan en el ovario, o reserva ovárica. La AMH disminuye a lo largo de la vida reproductiva de la mujer, lo cual refleja el envejecimiento ovárico.

La AMH se utiliza en la evaluación de la reserva ovárica principalmente para predecir la respuesta de una mujer estéril a la una estimulación ovárica controlada.[1] La determinación de la AMH, se utiliza para el establecimiento de la dosis individual diaria de la hormona foliculoestimulante humana recombinante, en la estimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos en las mujeres que se someten a un programa de reproducción.

Objetivos: Verificación del ensayo Access AMH Advanced en el analizador Unicel®DxI 800 de Beckman Coulter.

Material y método: El ensayo Access AMH Advanced es un inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas para la determinación de los niveles de la hormona antimülleriana(AMH) en suero y plasma humanos.

La evaluación del ensayo Access AMH Advanced en el Unicel®DxI 800 se realizó calculando la imprecisión analítica y la linealidad siguiendo los documentos CLSI EP05-A3[2] y CLSI EP06-A[3].

Para el estudio de imprecisión analítica, utilizamos tres niveles del material control Access AMH-QC (BeckmanCoulter), realizamos una primera calibración y procesamos durante 5 días consecutivos 2 réplicas de cada nivel, posteriormente realizamos una segunda calibración de la técnica y procedimos de igual modo. Calculamos la media, desviación estándar (DS), coeficiente de variación (CV%), Bias (%) y el error total observado (ET%).

Para la linealidad se tomaron dos muestras de suero, recogidas en tubos con gelosa (Greiner) con concentraciones una alta y otra baja de AMH, se realizaron 6 diluciones seriadas con el diluyente específico del método (Diluyente A) y se calculó el porcentaje de recuperación, considerándose aceptable entre 100% +/- 10%.

Resutados:

Verificación del método.

	Nivel1	**Nivel2**	**Nivel3**	
Esperado(QC)	0.98	4.99	14.9	
Media	0,964	4,991	15,194	
DS	0,07	0,24	0,61	**OBJETIVO**
CV (%)	7,69	4,77	4,02	**≤8%**
Bias	1,63	0,02	1,97	**≤12%**
ET(%)	14,33	7,89	8,60	**≤25%**

Estudio de linealidad.

Nivel	**% Recuperación**
Bajo	97.10%
Alto	99.22%

Conclusiones: El ensayo Access AMH Advanced cumple con los objetivos indicados para su uso en la evaluación de la reserva ovárica, permitiendo una dosificación personalizada

y precisa de la dosis de folitropina humana recombinante (rFSH),en la estimulación ovárica controlada, con el fin de evitar la hiperestumalución ovárica y ayudando en la toma de decisiones en las etapas iniciales de FIV.

Bibliografía:

1. Nelson, S. et al. "Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 24-4, 2009: 867-75.
2. Wayne, PA. 'Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline-ThirdEdition'. CLSI document EP05-A3.: Clinical and Laboratory Standards Institute. Vol. 34, no. 13, 2014: 37-68.
3. Wayne, PA. 'Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline'. CLSI document EP06-A.: Clinical and Laboratory Standards Institute. Vol. 23, no. 16, 2003: 5-18.

319
VIRAJE DEL PERFIL TIROIDEO EN PACIENTE ONCOLÓGICO EN TRATAMIENTO CON PEMBROLIZUMAB

L. García Zafra, M. Fabre Estremera, M. Perán Fernández, E. Del Castillo Díez, J.J. Perales Afán, A. Medrano Pardo, M.V. Barra Pardos, A. Gutiérrez Samper.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: La inmunoterapia constituye una de las principales líneas de abordaje del cáncer de pulmón. Esta se basa en el bloqueo de los puntos de control inmunitario mediante anticuerpos monoclonales contra la molécula inhibidora CTLA-4 y la proteína 1 de muerte celular programada y su ligando (PD-1/PD-L1). Los inhibidores de los puntos de control inmunitario son fármacos bien tolerados, sin embargo, presentan un perfil de efectos adversos, entre los que se encuentra la disfunción tiroidea.

Exposición caso: Varón de 59 años diagnosticado de carcinoma escamoso de pulmón en estadio IV, con moderada reacción desmoplásica, escaso componente linfoide intra y peritumoral y elevada expresión de PDL-1 (50%), en inmunoterapia con Pembrolizumab. Antes de iniciar la inmunoterapia se realizó un *screening* hormonal para confirmar resultados normales previos al tratamiento. Los valores de referencia de las hormonas tiroideas son: TSH 0.2-4.2 mU/L y T4L 0.9-1.7 ng/dL. La determinación de TSH y T4L se realizó por electroquimioluminiscencia en un Cobas e801 de Roche Diagnostics®. Los resultados del laboratorio fueron los siguientes: TSH 3.56 mU/L y T4L 1.2 ng/dL. Ante estos resultados se administró el primer ciclo de Pembrolizumab, tras cada ciclo se realizó una analítica para controlar la evolución del perfil tiroideo. En el tercer ciclo de Pembrolizumab se aprecia un descenso en la concentración de T4L (0.6 ng/dL) y un incremento de TSH (29.9 mU/L), que sugiere un viraje hacia un estado hipotiorideo, mantenido hasta el octavo ciclo. Se objetiva hipotiroidismo, en paciente asintomático, de posible origen iatrogénico por inmunoterapia con Pembrolizumab. En relación con estos datos se instauró tratamiento con levotiroxina y se observó un incremento paulatino de los niveles de T4L hasta alcanzar un estado eutiroideo a partir del octavo ciclo con Pembrolizumab.

Discusión: La inmunoterapia con Pembrolizumab puede desencadenar una disfunción tiroidea, ocasionando situaciones tanto de hipotiroidismo como de hipertiroidismo, lo que puede agravar el estado del paciente oncológico. Estas alteraciones a nivel del eje tiroideo, en su mayoría son asintomáticas y no requieren suspensión de la inmunoterapia. Aunque necesitan una monitorización constante y un manejo a largo plazo. Es importante la colaboración entre los servicios clínicos y el laboratorio para la correcta interpretación de los resultados.

Bibliografía:

- Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick AC, Plimack ER, Sha-heen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. Cancer Treat Rev. 2017;58:70-6.
- Garon-Czmil J, Petitpain N, Rouby F, Sassier M, Babai S,Yelehe-Okouma M, et al. Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database. Fundam Clin Pharmacol.2019;33:241-9.

	Ciclo 1 22/05/2020	Ciclo 2 16/06/2020	Ciclo 3 15/09/2020	Ciclo 4 17/11/2020	Ciclo 5 04/12/2020	Ciclo 6 14/01/2021	Ciclo 7 04/02/2021	Ciclo 8 23/02/2021	Ciclo 9 25/03/2021
TSH (mU/L)	4.0	7.5	29.9	19.4	14.8	12	9.4	2.5	0.9
T4L (ng/dL)	1.0	1.0	0.6	0.54	0.6	1.2	1.2	1.3	1.5

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA

320
A PROPÓSITO DE UN CASO: BACTERIEMIA POR *ACTINOMYCES TURICENSIS* EN UN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE

M. Chilet Sáez, M. Guerrero Llobregat, Q. Malo Casero, A.B. Cortés Carmona, N. Fernández Parra, M.C. Cáceres Morcillo, M.D.G. Anguita Juárez, E. Prada De Medio.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introdución: *Actinomyces spp.* es una familia de bacilos grampositivos, anaerobios facultativos, filamentosos, y no esporulados. Suelen ser flora normal de la boca, tracto gastrointestinal y aparato urogenital. Existen nuevas especies emergentes como *Actinomyces turicensis*, vinculado a meningitis, bacteriemia e infecciones de la piel y del tracto genitourinario. Presentamos un caso de bacteriemia por *Actinomyces turicensis* en un paciente previamente sano.

Exposición del caso: Paciente varón de 40 años que acude a Urgencias por cuadro de fiebre de 39ºC, Síndrome miccional y dolor anal de cuatro días de evolución. Se decide su ingreso dada la importante repercusión analítica con datos de sepsis: LDH 526 U/L [240-480 U/L], PCR 193.6 mg/L [0.0-5.0 mg/L], Procalcitonina 46.56 ng/mL [0.00-0.50 ng/mL] y neutrofilia 92.7% [37-73 %]. Como antecedentes relevantes, orquialgia derecha y varicocele bilateral en seguimiento por Urología. Una resonancia magnética de próstata revela una próstata de 25.5 cc asociada a posibles cambios inflamatorios agudos y una colección en espacio perineal profundo. Se extraen muestras para urocultivo y hemocultivos (aerobio y anaerobio). Se inicia antibioterapia empírica con Ceftazidima por sospecha de infección con foco prostático. Durante el ingreso, se obtienen nuevas muestras de hemocultivos y un exudado uretral que se siembra por agotamiento en agar chocolate (BD Choco Agar, Becton Dickinson), medio Martin Lewis modificado (BD Martin Lewis Agar, Modified, Becton Dickinson) y agar sangre (aerobiosis y anaerobiosis) (BD Columbia Agar 5% Sheepblood®, Becton Dickinson); todo incubado a 37ºC. Se realiza tinción de Gram, observándose la presencia de bacilos grampositivos filamentosos. A las 48 horas de incubación, crecen colonias grises y brillantes en agar chocolate y agar sangre (aerobiosis y anaerobiosis) del exudado uretral y en todos los viales de hemocultivos. Mediante MALDI Biotyper® (Bruker Daltonics Inc., Billerica, MA) se identifica *Actinomyces turicensis* (*score* 2.5). Acorde a la literatura se testan los siguientes antibióticos: penicilina, ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, meropenem y linezolid; siendo sensible a todos ellos en ambos tipos de muestras. El urocultivo resulta estéril. Se informa del aislamiento al médico solicitante, quien nos comunica la buena evolución del paciente, que permanece afebril tras 48 horas de tratamiento. El paciente es dado de alta a los 12 días del ingreso, encontrándose asintomático.

Discusión: La bacteriemia por *Actinomyces turicensis* suele ser una infección benigna con buen pronóstico, dada su sensibilidad a la mayoría de antibióticos de rutina (incluidos betalactámicos). Aunque la literatura relacionada es escasa y la describe predominantemente en pacientes con abscesos, infección severa o, inmunodeprimidos; a veces, puede darse en individuos inmunocompetentes, como en el caso presentado. No obstante, nuestro paciente presentó un cuadro infeccioso de origen incierto (prostatitis aguda *versus* absceso perineal), del cual se recuperó completamente con el tratamiento adecuado. Por ello, se recomienda realizar el test de susceptibilidad a antibióticos a la mayor brevedad posible, para prevenir una posible evolución tórpida en infecciones extensas. Finalmente, su implicación clínica está claramente demostrada en infecciones monomicrobianas, aislándose en diferentes muestras clínicas. En nuestro caso, el aislamiento de este patógeno también sugiere que es clínicamente relevante por encontrarse en cultivo puro.

Bibliografía:

- Cobo F. Breast abscess due to Actinomyces turicensis in a non-puerperal woman. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2018;36(6):388–9.
- Kansara T. A Case of Life-threatening Actinomyces turicensis Bacteremia. Cureus 2020;12(1):e6761.
- Vassa N. Actinomyces turicensis: An unusual cause of cervicofacial actinomycosis presenting as ludwig angina in an immunocompromised host - Case report and literature review. IDCases. 2019;18:e00636.

321
CARACTERIZACIÓN DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CAUSANTE DE SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO MENSTRUAL EN MUJER JOVEN. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Font Font[1], C. Torres[2], R. Fernández Fernández[2], X. Soria Gili[1], J. Vilanova[1], M. García González[1], A. Muñoz Santa[1], S. Mormeneo Bayo[1], A. Bellés Bellés[1].

[1]Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; [2]Área de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de La Rioja, Logroño.

Introducción: El síndrome de shock tóxico asociado a la menstruación (SSTm) es una enfermedad rara y potencialmente mortal caracterizado por fiebre, erupción cutánea, hipotensión, descamación, causada por cepas toxigénicas de *S. aureus* o *S. pyogenes* y se ha asociado al uso de diferentes dispositivos vaginales como tampones o copas menstruales. El objetivo de este trabajo fue caracterizar los aislados de *S. aureus* detectados en una paciente con sospecha de SSTm para determinar sus características genéticas y fenotipo de resistencia.

Exposición del caso: Paciente que ingresa por sospecha de shock séptico en contexto de flujo vaginal purulento. Presenta cuadro clínico de 3 días de evolución con malestar general, fiebre de hasta 38,9ºC, molestias faríngeas y gastrointestinales, erupción cutánea, edema y úlceras genitales dolorosas. Niega relaciones sexuales. La sintomatología inició durante los últimos días de menstruación, durante la cual hizo uso de tampones. La analítica de ingreso refleja insuficiencia renal aguda, con elevación de reactantes de fase aguda, anemia, trombocitopenia y coagulopatía asociada. La paciente ingresa en UCI iniciando tratamiento empírico con Cefotaxima y Clindamicina. Se cursan muestras de hemocultivo, frotis vaginal, axilar, nasal

y rectal para estudio bacteriológico procesadas según los protocolos normalizados de trabajo del laboratorio.

Los hemocultivos fueron negativos tras 5 días de incubación. Se aisló *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) de 4 muestras: frotis vaginal, rectal, nasal y axilar. La identificación bacteriana se realizó mediante Maldi-TOF y la determinación de la sensibilidad a antibióticos con el panel 33 del sistema de microdilución MicroScan Walkaway (Beckman Coulter). Ante sospecha de síndrome de shock tóxico (SST) las cepas se enviaron a la Universidad de La Rioja para detección del gen *tst* codificante de la toxina TSST-1,el gen de la Leucocidina de Panton-Valentine (LPV), los genes *scn, chp, sak, sea* y *sep* del clúster de evasión del sistema inmune (IEC) y tipado molecular mediante spa-tipo y multi-locus-sequence-type (MLST).

Los 4 aislados de *S. aureus* presentaron el mismo fenotipo de resistencia a Penicilina, Ampicilina, Eritromicina y resistencia inducible a Clindamicina (fenotipo MLSBi). Ante un estancamiento de la evolución y de acuerdo con los resultados del antibiograma se suspendió Cefotaxima y se inició tratamiento con Cloxacilina manteniendo la Clindamicina, con posterior evolución favorable y traslado a planta.

El estudio del gen codificante de la toxina TSST-1 por PCR reveló la presencia de *tst* en todos aislados (verificada por secuenciación). Los 4 aislados fueron tipados como SASM-CC30-t012, IEC-tipo A, contenían el gen *blaZ* y no se detectó el gen de *LPV*.

Discusión: La paciente presentaba colonización de múltiples localizaciones (vaginal, axilar, nasal y rectal) por una misma cepa de SASM del CC30-t012 productora de TSST-1 y con fenotipo MLSBi.

Las cepas de *S. aureus* productoras de TSST-1 son agentes etiológicos del SST, una enfermedad poco frecuente pero con altos índices de morbi-mortalidad en la que una correcta orientación diagnóstica y una rápida identificación del patógeno pueden ayudar a establecer el tratamiento correcto de forma precoz, reduciendo la tasa de mortalidad y las potenciales secuelas.

Bibliografía:

- Todd J, et al. “Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci”. Lancet. 1978 Nov 25;2(8100):1116-8.
- Gossack-Keenan KL, et al. “Toxic Shock Syndrome: Still a Timely Diagnosis”. Pediatr Emerg Care. 2020 Mar;36(3):e163-e165.

322
DETECCIÓN DE PARÁSITOS EN HECES EN DIFERENTES POBLACIONES

O.M. Diz Mellado, A.M. Gutiérrez Morales, A. Peñacoba Masa.

Hospital de Alta Resolución de Puente Genil, Puente Genil.

Introducción: Las infecciones parasitarias se asocian en gran medida a bajo desarrollo, malas condiciones higiénico-sanitarias y a determinadas condiciones climáticas, lo que hace que sean frecuentes en población inmigrante. Por esta razón, es importante realizar un diagnóstico rápido para favorecer una mejoría clínica y prevención de futuras infecciones.

Forma parte de nuestra área sanitaria un centro de recepción de población inmigrante en el que en la primera visita se le solicita a cada paciente un perfil que incluye serología de las infecciones víricas y bacterianas más frecuentes y además, la detección de parásitos en heces en tres muestras de tres días consecutivos.

Objetivos: El objetivo del presente trabajo es valorar la frecuencia de detección de parásitos en heces en población inmigrante y comparar la incidencia con el resto de muestras procesadas no pertenecientes a población inmigrante.

Material y métodos: Se analizan las muestras recibidas para la detección de parásitos en heces durante el año 2021 en un hospital del sur de España. Para ello se utiliza un concentrador de parásitos fecales (Mini Parasep®). De todas las muestras, se diferencian las que son enviadas con un perfil de laboratorio específico para población inmigrante y las que son recibidas de forma rutinaria.

Se analizan los datos mediante el programa estadístico R-commander, utilizando el test de Chi cuadrado.

Resultados: Se analizan un total de 658 pacientes de los cuales, 364 pertenecen al protocolo de inmigrantes. Esta población inmigrante es de origen africano en el 72% de los casos y de origen sudamericano en el 28% de los casos.

En el grupo de pacientes inmigrantes se detectan 53 heces patológicas, mientras que en el grupo de población local, se hallan 7 resultados patológicos. El resultado del test de chi cuadrado muestra diferencias significativas cuando se comparan los resultados de ambas poblaciones (Chi cuadrado = 29.512, p = 0.00000005556).

En ambas poblaciones, los parásitos fecales hallados en población inmigrante son *Entamoeba histolytica* (51%), *Entamoeba coli* (24,5%), *Giardia intestinalis* (18,8%), *Blastocystis hominis* (3,8%) y *Endolimax nana* (1,9%). En la población africana, se obtienen 32 resultados patológicos, mientras que en la población sudamericana, se hallan 21 resultados patológicos (Chi cuadrado = 3.9218, p = 0.04766).

En la población local se observaron quistes de *Entamoeba coli* en 4 pacientes (57%), quistes *Giardia intestinales* en 2 pacientes (28,6%) y quistes de *Entamoeba histolytica* en 1 paciente (14,4%).

Conclusiones: La utilización de este perfil de laboratorio en la primera visita de la población inmigrante permite diagnosticar en numerosas ocasiones infecciones parasitarias intestinales, pues con frecuencia son asintomáticas.

Los resultados muestran que existen diferencias significativas si comparamos la población inmigrante y la población local y además, que existen diferencias significativas entre la población inmigrante procedente de África y procedente de Sudamérica.

El parásito más frecuente en ambas poblaciones inmigrantes es *Entamoeba histolytica*, mientras que el parásito más frecuente en población local es *Entamoeba coli*.

Bibliografía:

- Pérez-Molina JA. Tratamiento de las enfermedades causadas por parásitos. Enfermedades infecciosas Microbiología clínica. 2010. 28 (1): 44-59.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Estudio de Inmigración y Salud Pública: Enfermedades Infecciosas Importadas. 2007

323
DETEMINACIÓN DE ANTICUERPOS IGG ANTI-S EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS VACUNADOS CON UNA CUARTA DOSIS

M.I. Sánchez- Molina Acosta[1], E. Carballo González[1], S. Elena Pérez[1], N. Marcos Sadaba[1], S. Díez Espiga[2], C. Andrés Ledesma[3].

[1]Hospital Comarcal de Laredo, Laredo; [2]Hospital Santiago Apóstol Miranda de Ebro, Miranda de Ebro; [3]Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.

Introduccción: Como consecuencia de la pandemia del COVID-19 se han desarrollado múltiples vacunas. La mayoría de ellas incluyen una proteína clave como diana: la proteína de la espícula (S). La proteína S, localizada en la superficie del virus SARS-CoV-2, se encarga de unir el virus a células humanas a través de receptores de la superficie celular. Después de la vacunación se generan anticuerpos IgG contra la proteína S, de esa forma el sistema inmunitario interfiere en la capacidad del virus para unirse e infectar las células humanas. La cuantificación de anticuerpos anti-S postvacunacionales debe realizarse pasadas 2-3 semanas.

Según la prioridad para la vacunación del COVID-19 se establecieron 13 grupos por el Ministerio de Sanidad. El grupo 7 incluía pacientes de muy alto riesgo: trasplantados, inmunodeprimidos, oncológicos, hematológicos, tratamiento inmunosupresor…

Objetivos: Comprobar en pacientes pertenecientes al grupo 7 que han recibido una cuarta dosis de vacuna la inmunidad conseguida frente al SARS-CoV-2.

Material y métodos: Determinación de anticuerpos IgG anti-S frente al SARS-CoV-2 al mes de la cuarta dosis de vacuna ARNm, mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (Architect i2000 SR Abbott®).

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, diagnóstico del paciente y resultado obtenido. Se consideró resultado positivo por encima de 50 AU/mL (7,1 BAU/mL).

El programa estadístico usado para analizar los datos fue SPSS 15.0 (test estadístico t de Student para la comparación de las medias).

Resultados: De los 75 pacientes seleccionados para el estudio 43 eran mujeres y 32 eran hombres (edades entre 24 – 87 años), sin estudio previo de anticuerpos. Las enfermedades subyacentes se recogen en la tabla 1. De todos enfermos estudiados 23 de ellos fueron positivos para Covid-19 mediante PCR (frotis nasofaríngeo).

HEMATOLÓGICAS	REUMATOLÓGICAS	DIGESTIVAS
Linfoma (11)	Artritis psoriásica (15)	Enfermedad Crohn (5)
Mieloma múltiple (7)	Espondiloartrosis (13)	Colitis Ulcerosa (2)
Leucemia linfoide crónica (5)	Artritis reumatoide (9)	Trasplante hépatico (2)
Inmunodeficienca (3)	LES (1)	
Macroglobulinemia (1)		
Síndrome mielodisplásico (1)		

Tabla 1. Enfermedades de los pacientes estudiados.

Los resultados obtenidos fueron: negativos en 5 pacientes con valores desde 0 a 36.2 AU/mL (0 – 5,14 BAU/mL), un paciente presentó valores próximos al punto de corte (inmunodeficiencia común variable) y 69 pacientes fueron positivos con valores desde 72.3 a >40.000 AU/mL. El 28,38 % de los pacientes presentaron valores por encima del límite superior de cuantificación (>40000 AU/mL), con predominio del sexo femenino en el 66.67 %.

Los pacientes sin inmunidad humoral presentaban patologías hematológicas (2 mujeres y 3 hombres): leucemia linfoide crónica, linfoma no hodgkin y linfoma marginal.

No se encontró diferencia significativa ($t = -0.048$; $p>0.05$) en la producción de anticuerpos en función de sexo. Sin embargo, si había diferencia significativa entre la enfermedad subyacente ($t = -0.151$; $p < 0.05$).

Conclusión: Con los datos aportados por este estudio, se puede concluir que pacientes de alto riesgo, al recibir una cuarta dosis de vacuna frente al SARS-CoV-2 generaron respuesta inmune. Serían necesarios más estudios que midan la permanencia en el tiempo de los anticuerpos generados, previendo nuevas infecciones o formas graves de la enfermedad.

Bibliografía:

- San Segundo D, Comins-Boo A, Lamadrid-Perojo P, Irure-Ventura J, Castillo-Otí, et al. COVID-19 mRNA Based Vaccine Immune-Response Assessment in Nursing Home Residents for Public Health Decision. Vaccines 2021, 9, 1429.
- Malard, F.; Gaugler, B.; Gozlan, J.; Bouquet, L.; Fofana, D.; et al. Weak immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. Blood Cancer J. 2021, 11.

324
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HEMATURIA MACROSCÓPICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Carrasco Parrón, I. González Martínez, G. Ramos Moreno, A. Delmiro Magdalena.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La hematuria se define como la presencia de sangre en la orina (3 o más glóbulos rojos por campo con objetivo de gran aumento) y puede ser microscópica o macroscópica. Es un signo muy frecuente que puede acompañar a la mayoría de procesos nefrourológicos y aunque en muchos casos la causa es inofensiva, la sangre en orina puede indicar un trastorno grave.

Exposición del caso: Varón de 32 años, natural de Mali que acude a Urgencias por presentar dolor abdominal constante, no cólico de un mes de evolución, acompañado de episodios de aproximadamente un año de evolución de hematuria al final de la micción. En la analítica se objetiva trombocitopenia leve con 121.000 plaquetas, sin anemia y con reticulocitosis (223.2 x1000/µl), así como hiperbilirrubinemia (2.8 mg/dL, similar a previas) a expensas de bilirrubina indirecta, elevación de LDH (316 U/L) sin alteración del perfil hepático y renal y con proteína C reactiva no elevada (0.17 mg/dL). Se realiza sistemático y sedimento urinario en el que se objetiva hematuria (>300 hematíes por campo).

Discusión: Al tratarse de un paciente joven recientemente trasladado desde Mali, la hematuria macroscópica presenta

como posibles etiologías:

- Neoplasia vesical.
- Infecciones bacterianas de las vías urinarias.
- Litiasis renal.
- Glomerulonefritis IgA.
- Necrosis papilar en contexto de crisis vasooclusiva.
- Infección vesical parasitaria.

En primer lugar, para descartar la existencia de una neoplasia vesical o una posible litiasis renal, se realiza una ecografía del aparato urinario en la que no se encuentran hallazgos significativos más allá de esplenomegalia. A su vez, se solicita la realización de un urocultivo, que resulta negativo.

La esquistosomiasis o Bilharziasis es una enfermedad altamente extendida en los trópicos y considerada endémica en África. Se trata de una helmintiasis producida por trematodos del género *Schistosoma*.

En este caso, para descartar una posible sospecha de esquistosomiasis se solicita una muestra de orina al paciente en la que se confirma la presencia de hematuria. A continuación, se centrifuga la muestra para la valoración al microscopio óptico del sedimento urinario. La orina se concentra en un portaobjetos con 10 cavidades para la determinación de células por µL en la muestra. En ella se observa la presencia de huevos morfológicamente característicos de *Schistosoma haematobium* (Figura 1). Como prueba complementaria se solicita serología de *S. haematobium* que resulta positiva. Ante los resultados de laboratorio junto con el contexto clínico del paciente se llegó a diagnóstico definitivo de esquistosomiasis urinaria.

El Laboratorio de Urgencias tiene un papel esencial en la orientación al diagnóstico de multitud de patologías, lo que permite actuar con rapidez a la hora de tomar decisiones sobre la evolución de los pacientes.

En este caso, ante la presencia de hematuria persistente en paciente joven natural de Mali, la sospecha de parasitosis urinaria pudo confirmarse en pocas horas gracias al análisis del sedimento urinario. Esto permitió el inicio inmediato del tratamiento y el alta del paciente del Servicio de Urgencias.

Bibliografía:

1. Clerinx, J. Schistosomiasis: Epidemiology and clinical manifestations. UptoDate. 2021;1–27.
2. McManus, D. Schistosomiasis. Nature Reviews Disease Primers, 2018, 4(1).
3. Schistosomiasis en Centers for Disease Control and Prevention, 2019.

325
EL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE MONOCITOS COMO BIOMARCADOR PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE SEPSIS

M. García Gámiz, S. Lopez De Calle Espada, A. Verdejo González, A. Pérez Rodríguez, A. Guillamón Seoane, M. Piedelobo Cózar, S. Sánchez Berdial, M.M. González Estecha.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La sepsis y el shock séptico son una causa importante de morbimortalidad, por ello es necesario buscar herramientas de diagnóstico que puedan facilitar su reconocimiento precoz para iniciar un tratamiento temprano. Se ha demostrado que los monocitos cambian de morfología y aumentan de tamaño al activarse en pacientes con sepsis, elevándose así el valor del ancho de distribución monocitario, MDW (por sus siglas en inglés). El aumento del tamaño se puede medir fácilmente en equipos automatizados mediante tecnología VCS: volumen (V), conductividad (C) y múltiples ángulos de dispersión de la luz (S).

Objetivo: Evaluar la utilidad del MDW como indicador temprano de sepsis**.**

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes adultos que ingresaron en el Servicio de Urgencias y en la UCI, en cuya evaluación inicial (primeras 24 h) fue solicitado un hemograma con recuento diferencial leucocitario. De dicha analítica inicial se obtuvieron los datos de MDW.

Se analizaron 145 pacientes, 54% hombres, categorizados en 4 grupos: casos controles (n=41), fueron pacientes sin evidencia alguna de infección; pacientes con infección (n=47), confirmada con cultivo o serología positivos pero sin sepsis y finalmente pacientes con sepsis (n=39) y shock séptico (n=18) clasificados según criterios de Sepsis-3.

Se recogieron muestras de sangre periférica en contenedores con EDTA dipotásico como anticoagulante.

Se empleó un analizador hematológico que proporciona el MDW mediante tecnología VCS. (Beckman Coulter® DXH 900).

Los valores de MDW entre los grupos se compararon utilizando el test no paramétrico U Mann-Whitney. Las variables fueron informadas como medianas y rangos intercuartílicos, el programa estadístico utilizado fue SPSS v.26.0.

Resultados: Los valores de MDW (mediana; RIQ) fueron: shock séptico (38,20; 36,10 - 39,82), sepsis (30,12; 27,82 - 32,65), infección (23,15; 20,98 – 27,68), control (17,22; 15,94 – 19,50). El MDW mostró el valor (mediana; RIQ) más elevado en shock séptico seguido de sepsis, $p<0,05$.

Conclusión: El MDW resulta ser un parámetro prometedor para la detección rápida de pacientes con sepsis y shock séptico, que podría ser incorporado al hemograma de rutina en el Servicio de Urgencias y en UCI, teniendo en cuenta además, que no requiere contenedor adicional ya que se realiza junto con el hemograma, ahorrando tiempo y volumen de muestra necesario respecto a otros biomarcadores de sepsis conocidos.

Bibliografía:

- Li, C.-H. Comparison of the diagnostic accuracy of monocyte distribution width and procalcitonin in sepsis cases in the emergency department: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases, 22*(1), 26 (2022). https://doi.org/10.1186/s12879-021-06999-4
- Hausfater, P. Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study. *Critical care (London, England)*, *25*(1), 227(2021). https://doi.org/10.1186/s13054-021-03622-5
- Ognibene, A., Elevated monocyte distribution width in COVID-19 patients: The contribution of the novel sepsis indicator. Clin Chim Acta, 509 (2020) 22-24.

326
EL ÚLTIMO REDUCTO DE DELTA: PCR FRENTE A SARS-COV-2 PERSISTENTEMENTE POSITIVA

J. Molina Del Pozo[1], M.J. Mallol Poyato[1], Á. Carretero García[2], R. Guillén Santos[3].

[1]Hospital del Tajo, Aranjuez; [2]Hospital Infanta Leonor, Madrid; [3]Hospital Infanta Sofia, San Sebastián de los Reyes.

Introducción: La prueba diagnóstica de referencia para la detección de SARS-CoV-2 en muestras del tracto respiratorio es la RT-PCR. Se han notificado casos de pacientes con PCR positiva incluso varias semanas tras el inicio de los síntomas, lo que no necesariamente implica prolongada contagiosidad, puesto que se pueden tratar de restos de ARN viral sin partículas virales potencialmente infecciosas. En estos casos es importante diferenciar persistencia del virus en vías respiratorias frente a reinfección.

Presentación del caso: Paciente mujer de 68 años con antecedentes de asma estacional, bronquiectasias y linfoma marginal esplénico IV-A en remisión completa. Como consecuencia del tratamiento presenta linfopenia e inmunodeficiencia (IgG 308 mg/dl, IgM <21 mg/dl). La paciente recibió las tres dosis de la vacuna frente a SARS-CoV-2.

En diciembre de 2021 ingresa por infección COVID-19 con un infiltrado pulmonar tenue que también podría ser consecuencia de impactos mucosos sobre bronquiectasias. Se pauta tratamiento antirretroviral y antibiótico por sospecha de sobreinfección bacteriana, recibiendo el alta a los cinco días. Tras una mejoría, a los cuatro días del alta hace un nuevo pico febril con astenia, sin disnea ni tos. Inicia tratamiento antibiótico, mejorando la curva térmica pero manteniéndose la febrícula. Posteriormente presentó infección de orina que fue tratada. Pese a haberse cubierto todos los focos, persiste la febrícula tras el tratamiento y se objetivan infiltrados pulmonares que podrían corresponder a sobreinfección bacteriana o a inflamación sobre una neumonía COVID-19 de base. Recibe tratamiento antibiótico y corticoideo. La PCR del 2 de febrero vuelve a resultar positiva. Por otro lado, se realizó un estudio inmunofenotípico en sangre periférica como control de su patología de base en el que no se detectan células B, con una población linfocitaria constituida por 86% células T y 14% linfocitos NK.

Tras el tratamiento mejora clínicamente, aunque las sucesivas PCR siguen siendo persistentemente positivas como se muestran en la siguiente tabla:

Fecha	Resultado PCR	Ciclos	Variante	Serología
31/12/2021	POSITIVA	19	B.1.617.2 (Delta)	-
17/01/2022	-	-	-	IgG NEGATIVA
02/02/2022	POSITIVA	25	-	-
15/02/2022	POSITIVA	22	-	-
02/03/2022	POSITIVA	23	-	-
10/03/2022	POSITIVA	27	-	-
17/03/2022	POSITIVA	21	B.1.617.2 (Delta)	IgG e IgM NEGATIVAS
20/03/2022	POSITIVA	24	-	-
20/04/2022	POSITIVA	28	-	-

Discusión: La sospecha inicial fue de reinfección, pero posteriormente se halló de nuevo la variante Delta en un entorno epidemiológico donde predominaba Ómicron. En la bibliografía se describen casos de detección prolongada de SARS-CoV-2 que no siempre implican una enfermedad activa, no obstante, nuestra paciente seguía teniendo clínica y hallazgos radiológicos compatibles. También se ha descrito que una de las posibles causas de esta persistencia puede ser la evasión del sistema inmunitario por parte del virus (plegamiento del dominio RBD de la proteína S). Por otro lado, en otros estudios se ha probado que los pacientes con elevada o persistente carga viral presentaban una mayor inmunidad celular mediada por células T, lo que concuerda también con nuestro caso al tratarse de una paciente inmunocomprometida.

Bibliografía:

- M. Plebano, Persistent viral RNA shedding in COVID19: Caution, not fear, *EBioMedicine, Volume 64, 2021, 103234*
- Li W, Huang B, Shen Q, Jiang S, Jin K, Ning L, Liu L and Li L. "Persistent SARSCoV-2-positive over 4 months in a COVID-19 patient with CHB" *Open Medicine, vol. 16, no. 1, 2021, pp. 749753.*

327
ENCEFALITIS HERPÉTICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Miró Fernández, A. Guzman Olmedo, E. Antón Valadés, M. López Melchor, M.B. Esteban Jiménez, E. Jiménez Medina.

Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda.

Introducción: La familia *Herpesviridae* comprende una serie de virus con ADN de gran importancia en la clínica, cuya característica biológica más importante es su capacidad de establecer latencia. Todos los herpesvirus son muy ubicuos geográficamente y con una gran prevalencia en la población general. El *Virus Varicela Zoster* (VVZ) pertenece a esta familia, la primoinfección produce la varicela en la infancia, mientras que las reinfecciones producen el herpes zoster del adulto con sus características lesiones cutáneas. Infrecuentemente, el VVZ produce alteraciones neurológicas (salvo neuralgia postherpética). La transmisión del VVZ se produce por contacto directo y por gotitas de aerosol.

Exposición del caso: Varón de 60 años de edad con antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia e hiperuricemia. Acude urgencias, por dolor ocular derecho tipo pulsátil acompañado de cefalea hemicraneal de manera opresiva, sonofobia, fotofobia y náuseas. Afebril. Exploración neurológica sin hallazgos. Se diagnóstica queratitis herpética en remisión compatible con *Virus de Herpes Simple* (VHS), se pauta aciclovir oftálmico, valaciclovir, antiemético y corticoides. Al día siguiente, vuelve a urgencias por persistencia de la clínica, con presencia de lesiones vesiculosas metaméricas en región frontal derecha con edema palpebral (neuralgia post-herpética), mareo, sensación de inestabilidad, náuseas y vómitos a pesar del tratamiento. Acude al Servicio de Urgencias hasta en tres ocasiones. La tomografía computarizada cerebral (TAC) sin alteraciones parenquimatosas valorables. Otras pruebas complementarias como hemograma con fórmula

leucocitaria, coagulación y bioquímica no demostraron ninguna alteración. Se decide traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y realizar punción lumbar. Ante los resultados del líquido cefalorraquídeo (LCR), aspecto turbio, xantocromía negativa, glucorraquia 124mg/dL [40-70], proteinorraquia 98,6 [15-45], leucocitos 654xmicroL [0-5] con un 93% mononucleares, la sospecha diagnóstica fue encefalitis linfocitaria de probable origen viral. Se instauró empíricamente tratamiento con aciclovir intravenoso. Se realizó filmarray del LCR, determinación de ADN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), obteniendo un resultado positivo para el Virus Varicela Zoster, por lo que se comunica a Medicina Preventiva, que indica aislamiento de contacto y aéreo.

Discusión: El VVZ es un virus neurotropo que en individuos inmunodeprimidos puede extenderse la infección dando lugar a meningoencefalitis. El diagnóstico no suele presentar dificultad ya que los síntomas neurológicos suelen aparecer tras un intervalo aproximado de 10 días tras la erupción cutánea, que es la que ha sospechar de su etiología. En nuestro caso, se trataba de un varón de 60 años, sano, sin antecedentes de enfermedades que pudieran hacer sospechar inmunosupresión. Las manifestaciones clínicas de la encefalitis por el VVZ no difieren en gran medida de otras encefalitis virales (cefalea, alteraciones del nivel de la conciencia, cambios en la personalidad, disfasia, ataxia). En conclusión, resaltar la dificultad del diagnóstico de la encefalitis por el VVZ con manifestaciones clínicas atípicas que pueden demorar el diagnóstico de esta grave enfermedad potencialmente mortal, el retraso en el tratamiento puede condicionar el pronóstico final del caso.

Bibliografía:

- Pina M. Mielitis y neuritis óptica por varicela. Revista de Neurología, 25-146, 1997, 1575-1576.
- Pina M. Manifestaciones atípicas en la encefalitis por virus de la varicela zoster. Implicaciones en la medicina de atención primaria. SEMERGEN, 27, 2001, 489-490.
- Concepción G. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por herpesvirus. Procedimientos en Microbiología Clínica, Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). En: Cercenado E y Cantón R, editores. 2005.

328
ENCEFALITIS POR VARICELLA ZÓSTER POSTINFECCIÓN CUTÁNEA: A PROPOSITO DE UN CASO

M. Calzada González, M.I. Jiménez San Segundo, C. Hierro Delgado, F. Hernández Pacho.

Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila.

Introducción: El virus de la varicela zoster (VVZ) se conoce por ser responsable de un amplio espectro de enfermedades neurológicas que van desde la complicación más común conocida como neuralgia post herpética hasta formas de neuritis, encefalitis, mielitis, ventriculitis y meningitis. El estado inmunológico del paciente afecta el sitio, las vías de diseminación y la presentación clínica de las complicaciones del sistema nervioso central relacionadas con el VVZ. El involucro simultáneo del cerebro, medula espinal y meninges en respuesta a la reactivación del VVZ es raro en general y excepcional con un historial de inmunocompetencia. Se describe el caso de una paciente femenina de 75 años de edad con historia de erupción cutánea vesicular acompañada de cefalea, vómito y somnolencia.

Exposición de caso: Mujer de 75 años derivada desde su domicilio por sospecha de accidente cerebrovascular (ACVA). Antecedentes personales: Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad por Coronavirus 9 días previos. Exploración física: la paciente se encuentra desorientada, con disartria al hablar, afasia e incapacidad de reconocimiento facial. También presenta un cuadro exantémico compatible con Herpes Zoster. Pruebas complementarias: se activa código ictus y se realiza un TAC en el que no se muestran fenómenos hemorrágicos agudos, descartándose así la posibilidad de ACVA. En el estudio del laboratorio, la bioquímica, hemograma, gasometría y enzimas cardiacas son normales. La paciente ingresa en UCI y se realiza punción lumbar por la sospecha de una posible encefalitis. En el laboratorio de urgencias se recibe un líquido cefalorraquídeo muy ligeramente hemorrágico que tras la centrifugación queda claro y transparente, cuyo análisis fue: Proteínas Totales 0.56 g/L (015-0.45), Glucosa 68 mg/dL (50-80), Leucocitos 13 cel/mm³ (0-5) y Hematíes 815 cel/mm³. Ante la gran probabilidad de infección se realiza PCR en FilmArray ® (Biomeriéux) de panel de meningitis/encefalitis, detectándose DNA de Varicella Zoster Virus, comunicándole este resultado al servicio de medicina intensiva. La paciente fue tratada con aciclovir con evolución favorable.

Discusión: Debido al beneficio de la terapia antiviral temprana y su contribución en la disminución de la morbilidad y mortalidad, es de vital importancia el reconocimiento de las complicaciones neurológicas del VVZ. Gracias al empleo de novedosas técnicas de biología molecular en Microbiología es posible una rápida identificación de los microorganismos causantes de encefalitis y meningitis, por lo que su uso en el laboratorio de urgencias resulta de gran consideración aportando importantes datos de manera rápida que pueden ayudar de manera muy positiva al manejo de los pacientes.

Bibliografía:

- Codina M.G et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. Procedimientos en Microbiología Clínica. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2011;29(2): 127-134.

329
ESTUDIO DE LA CAPACIDAD NEUTRALIZANTE DE LOS ANTICUERPOS TOTALES E IGG MEDIDOS EN EL ANALIZADOR ATELLICA SOLUTION MEDIANTE EL ENSAYO CPASS

X. Filella, S. Hidalgo, C. González-Escribano, M. Morales, J.L. Bedini.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: El desarrollo de inmunoensayos automatizados para valorar anticuerpos frente a SARS-CoV-2 permite evaluar el desarrollo de la inmunidad humoral en individuos vacunados. Ello podría contribuir a definir la pauta de vacunación frente a SARS-CoV-2, aumentando el intervalo entre dosis cuando el título de anticuerpos sea

suficiente y disminuyendo los efectos adversos de la vacuna. Para ello es imprescindible que los anticuerpos valorados tengan capacidad neutralizante frente al virus.

Objetivo: Valorar la capacidad neutralizante de los anticuerpos totales e IgG medidos en el analizador Atellica Solution empleando como referencia el ensayo cPass que detecta anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2.

Material y método: Se han analizado en el suero de 218 individuos los niveles de anticuerpos totales e IgG mediante quimioluminiscencia en un analizador Atellica Solution (Siemens), a la vez que se han valorado los anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2 con el test cPass (GenScript), aprobado por la FDA para valorar anticuerpos neutralizantes. Es un ELISA que emplea el fragmento RBD de SARS-CoV-2 conjugado con peroxidasa de rábano y la proteína humana ACE2 que recubre los pocillos de la placa de microtiter. La interacción entre ambos componentes queda bloqueada si en la muestra hay anticuerpos neutralizantes frente a la proteína RBD de SARS-CoV-2. La relación entre la densidad óptica de cada muestra y la de un control negativo valora la capacidad de neutralización de los anticuerpos frente a SARS-CoV-2 de la muestra. Resultados ≥ 30% del test cPass indican la presencia de anticuerpos neutralizantes.

Las muestras fueron seleccionadas en función de que los anticuerpos totales fueran superiores a 1, límite que define una muestra como positiva. Los anticuerpos totales estuvieron entre 1 y 10 en 40 muestras y fueron superiores a 10 en las 178 restantes.

Se valoró mediante el test de Spearman la correlación entre la IgG medida en Atellica y los anticuerpos neutralizantes medidos con el test cPass. El grado de concordancia entre los resultados obtenidos para IgG en Atellica y los anticuerpos neutralizantes medidos con el test cPass se valoró con el índice kappa.

Resultados: Los anticuerpos totales e IgG valorados en Atellica se relacionan con los anticuerpos neutralizantes valorados con cPass. Así, anticuerpos neutralizantes ≥30% se observaron en 52,5% de las muestras con anticuerpos totales entre 1 y 10 y en 96% de las muestras con anticuerpos totales >10. Igualmente se detectaron con cPass anticuerpos neutralizantes ≥30% en el 5% de las muestras con IgG<1, 83% con IgG entre 1 y 2, 96% con IgG entre 2,01 y 10 y 100% con IgG >10.

Por otro lado, hemos valorado los resultados de IgG con los resultados obtenidos con el test cPass mediante el test de Spearman, siendo r de 0,91. Finalmente, se estudio el grado de concordancia entre ambos test teniendo en cuenta los respectivos puntos de corte (≥1 para IgG y ≥30% para cPass), obteniendo que el índice kappa fue de 0,806.

Conclusión: Los anticuerpos totales e IgG medidos en el analizador Atellica muestran una buena correlación con la detección de anticuerpos neutralizantes observada con cPass.

Bibliografía:

- Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. Nat Biotechnol 2020;38:1073-1078.
- Irsara C, Egger AE, Prokop W, et al. Clinical validation of the Siemens quantitative SARS-CoV-2 spike IgG assay (sCOVG) reveals improved sensitivity and a good correlation with virus neutralization titers. Clin Chem Lab Med. 2021;59:1453-1462.
- Lippi G, Henry BM, Plebani M. Optimizing effectiveness of COVID-19 vaccination: will laboratory stewardship play a role? Clin Chem Lab Med. 2021;59:1885-1888.

330
ESTUDIO DE LAS BACTERIEMIAS EN EL PERIODO PREVIO A LA PANDEMIA VS EN EL PERIODO DE PANDEMIA POR SARS-CoV-2

I. González García, S. Pérez De Madrid Jiménez, S. Voyer Conde, P. Tardaguila Molina, M.D.C. Gimeno Fernández, N.M. Ramírez Martínez, M.R. Lago Gómez, A. Barranco Almohalla.

Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara.

Introducción: El SARS-CoV 2 produce una neumonía que se complica en el 15-40% de los casos. Esto junto a la falta de tratamiento eficaz y su extraordinaria capacidad de propagación produjo un desbordamiento de los hospitales y de las Unidades de Cuidados Intensivos y un aumento de los tiempos de estancia.

Objetivos: Comparar el origen de las bacteriemias antes y durante la pandemia por SARS-CoV-2 en nuestro centro, así como la aparición de resistencias a determinados antimicrobianos.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de las bacteriemias diagnosticadas en dos periodos: previo a la pandemia (1 de marzo de 2018 al 31 de diciembre de 2019) y durante la pandemia (1 de marzo de 2020 al 31 de diciembre de 2021). Se comparó la edad y sexo de los pacientes, el total de bacteriemias y la etiología de las mismas, las cepas de *E.coli* y *Klebsiella* sp. productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y de *Staphylococcus epidermidis* resistentes a linezolid (LZ).

Resultados: Previamente a la pandemia se diagnosticaron 1016 bacteriemias (60,4% hombres y 39,6% mujeres) con una mediana de 72 años (rango 0-103). Durante la pandemia fueron 1271 (61,2% hombres y 38,8% mujeres) con una mediana de 71 años (rango 0-100). No hay diferencias significativas ni en el sexo ni en las edades entre ambos grupos. El origen de las mismas se recoge en la Tabla 1. Los datos de cepas de *E. coli* y *Klepsiella* sp productoras de BLEE y *S. epidermidis* resistentes a LZ, se recogen en la Tabla 2.

Tabla 1.

	Periodo prepandemia		Periodo pandemia		p
	N.º total	%	N.º total	%	
E.coli	302	29,72	322	25,33	**0,03**
Klebsiella sp	95	9,35	93	7,32	**0,05**
Otros BGN	92	9,06	95	7,47	0,112
Pseudomonas sp	42	4,13	49	1,18	0,177
Otros BGNNF	11	1,08	14	1,10	0,968
Enterococcus sp.	93	9,15	147	11,57	0,177
Staphylococcus aureus	87	8,56	106	8,34	0,849

	Periodo prepandemia		Periodo pandemia		p
	N.º total	%	N.º total	%	
Staphylococcus epidermidis	67	6,59	222	17,47	**<0,001**
S. pneumoniae	43	4,23	15	1,18	**<0,001**
Streptococcus viridans	70	6,89	73	5,74	0,219
Anaerobios	53	5,22	54	4,25	0,23
Candida sp.	31	3,05	33	2,69	0,395
Otros	30	2,95	48	3,78	0,3472

Tabla 2.

	Periodo prepandemia		Periodo pandemia		
	Nºtotal	%	Nºtotal	%	p
BLEE	67	16,88	41	9,88	**<0,001**
S. epidermidis resistente a LZ	3	4.48	92	*46,70*	**<0,001**

Conclusiones: El descenso estadísticamente significativo de las bacteriemias por *E. coli* y *Klebsiella* sp.y el aumento de bacteriemias por *S. epidermidis,* podría deberse al aumento en la duración de las estancias en la UCI y por lo tanto, a un tiempo prolongado de inserción de catéter.

Las bacteriemias por *S. pneumoniae* disminuyeron significativamente, probablemente por la menor circulación de patógenos transmitidos por vía aérea por el uso de las mascarillas y el distanciamiento social.

El mayor uso de LZ durante la pandemia pudo haber favorecido la aparición de resistencias en *S. epidermidis.*

Bibliografía:

- Ruíz Bravo, A. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Pharmaceutica. 61 (2); 2020: (63-79).

331
ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA SARS-COV-2 TRAS VACUNACIÓN EN PROFESIONALES SANITARIOS

L. González Garcia, M. Micó Garcia, S. Bérgamo Vázquez, C. González Fernández, G. Trujillo Isern, A. Arnau Bartes, R. Pérez Vidal, J. Trapé Pujol.

ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa.

Introducción: La declaración de pandemia mundial en marzo de 2020 por el virus SARS-CoV-2 ha llevado a la comunidad científica a buscar mecanismos de diagnóstico, prevención y tratamiento para hacer frente al virus.

El estudio de los pacientes afectados por SARS-CoV-2 ha determinado la presencia de diferentes anticuerpos que se producen durante el curso de la infección; entre ellos los anticuerpos contra la nucleocápside (N) y contra la espícula (S).

Además, la secuenciación del genoma del virus ha permitido el desarrollo de vacunas para hacer frente al mismo, de manera que a lo largo del año 2021 se han instaurado campañas masivas de vacunación en nuestro país. Las vacunas se han centrado en la exposición del sistema inmunitario a la proteína S, ya sea por introducción directa a través de un vector, mediante la inactivación del virus o a través de mRNA encapsulado, el cual después de acceder a la maquinaria celular sintetiza dicha proteína.

Tras estas intervenciones y gracias a la determinación de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 podremos realizar estudios de efectividad que nos permitan evaluar la protección adquirida por la administración de la vacuna, así como describir la capacidad inmunogénica y la duración de la respuesta.

Objetivos: Estimar la tasa de infecciones detectadas mediante la determinación de anticuerpos contra la Nucleocápside del SARS-CoV-2 en personal vacunado. Establecer la seroprevalencia frente a la espícula del SARS-CoV-2 después de la administración de la vacuna mediante la determinación de anticuerpos frente al virus entre los trabajadores sanitarios

Material métodos: Se ha determinado a 617 profesionales sanitarios anticuerpos totales contra la Nucleocápside SARS-CoV-2 (Ac.SARS-CoV-2N) y anticuerpos totales contra la Espícula SARS-CoV-2 (AC.SARS-CoV-2S)de Roche diagnostics por un método immunoquimioluminiscente en un analizador multiparamétrico COBAS 801. Se considera positivo por el fabricante un valor superior a 0,8UI/mL para AC.SARS-CoV-2S y de 1 U/mL para AC.SARS-CoV-2N

Se realizaron dos determinaciones de los anticuerpos, la primera en octubre de 2021 y la segunda en abril de 2022. Los profesionales recibieron previamente dos dosis de vacuna y entre las dos determinaciones de anticuerpos la tercera dosi.

Resultados: Se observó un incremento de las concentraciones de AC.SARS-CoV-2S entre la primera determinación mediana (rango intercuartílico) 2452 (1091) UI/mL y la segunda determinación 27169 (24779) UI/mL. El número de profesionales con valores AC.SARS-CoV-2N positivos para la primera determinación fue de 139 mientras que en la segunda determinación fue de 278.

Los profesionales con AC.SARS-CoV-2N positivos presentaban concentraciones más elevadas de AC.SARS-CoV-2S 4366 (6599) UI/mL que aquellos con los AC.SARS-CoV-2N negativos 503(579) UI/mL en la primera determinación. Resultados similares se obtuvieron en la segunda 23011 (34676) UI/mL vs 14832 (15948) UI/mL.

Conclusiones: La administración de la tercera dosis de la vacuna incrementa la concentración de AC.SARS-CoV-2S más de diez veces.

Los pacientes con más estímulos antigénicos vacuna y enfermedad presentan concentraciones significativamente más elevadas de AC.SARS-CoV-2S.

La tasa de infección entre los profesionales sanitarios utilizando como marcador subrogado AC.SARS-CoV-2N fue del 23,4% durante el periodo estudiado.

Bibliografía:

- Zhu N. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8):727–733.
- WHO. (2020). https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-viruscausing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations.
- Lippi, G, Current laboratory diagnostics of coronavirus

disease 2019 (COVID-19). Acta Biomed 2020;91:137–45.
- Weisberg, S. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. Nat Immunol 22, 25–31 (2021).
- Zhu FC Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet 396:479 - 4882).
- Keehner J. SARS-CoV-2 Infection after Vaccination in Health Care Workers in California. N Engl J Med. 2021 Mar 23.

332
EVOLUCIÓN SEROLÓGICA DE LOS ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS SARS-COV-2 EN UNA PACIENTE REINFECTADA DE COVID-19. A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Albert Botella[1], I. De Miguel Elizaga[2], E. Bonet Estruch[3], V. Castillo Guardiola[4], R. Garcia Reverte[1], M.E. Guirao Martinez[1], P. Gomez Martínez[1], J. Pérez Salmerón[1].

[1]Hospital Ibermutuamur, Espinardo; [2]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; [3]Hospital Infanta Elena, Huelva; [4]Hospital Los Arcos, San Javier.

Introducción: Las técnicas serológicas se basan en la detección de anticuerpos específicos frente al SARS-CoV-2 en el suero de personas infectadas y/o vacunadas contra la COVID-19.

El propósito del presente estudio es conocer la evolución serológica de los anticuerpos frente al SARS-CoV-2 y evaluar la eficacia de la vacuna ARNm en una paciente que ha superado dos veces la infección por SARS-CoV-2.

Exposición del caso: Mujer de 30 años que acude a urgencias por tos, fiebre (39ºC) y malestar general. El 30/09/2020 se realiza una qRT/PCR cuyo resultado fue positivo (*Cycle threshold*=29).

A los 4 meses se le administraron 2 dosis de la vacuna BioNTech/Pfizer y a los 10 meses media dosis de refuerzo de la vacuna Moderna.

El 22/04/2022 la paciente presenta síntomas Covid-19, confirmándose la reinfección mediante un test rápido de Antígeno PANBIO™ (Abbott®).

Se realiza el seguimiento de la evolución serológica durante 19 meses por medio de análisis seriados de anticuerpos IgM frente a la espícula del SARS-CoV-2 [IgM(S)], IgG frente a la nucleocápside [IgG(N)] e IgG cuantitativa frente a la espícula [IgG(S)Q] mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas en un autoanalizador Architect i-1000 (Abbott Diagnostics®).

Los resultados obtenidos se representan en la siguiente tabla:

Días transcurridos desde el diagnóstico de Covid-19	IgG(N) (Positivo≥1,00 Índice)	IgM(S) (Positivo≥1,40 Índice)	IgG(S)Q (Positivo≥50 AU/mL)
9	0,5	6,5	231
31	6,72	6,26	1.858
121	3,19	1,88	988
135 (15 días tras 1ª Dosis)	2,61	0,68	58.867
143	2,4	0,59	40.879
156 (15 días tras 2ª dosis)	1,40	0,44	33.511
192	0,95	0,67	21.473
232	0,42	0,72	8.240
351	0,15	0,65	2.903
435	0,12	0,51	1.996
463 (a los 15 días tras 3ª Dosis)	0,12	0,30	49.585
590 (21 días después de la reinfección Covid-19)	9,26	0,41	8.138

Se observa que IgM(S) ya es positiva al noveno día del diagnóstico mientras que IgG(N) todavía no. También se aprecia que ambas Igs permanecen positivas más tiempo del periodo de convalecencia e incluso después de haber superado la enfermedad.

En cuanto a la concentración de IgG(S)Q se observa que tras recibir la 1ª dosis incrementa un 59% pero no aumenta con la 2ª dosis, es decir, no se da el efecto *booster* deseado. Sin embargo, la dosis de refuerzo administrada a los 10 meses sí consigue recuperar niveles similares a los iniciales, apreciándose un incremento del 24,8%.

En lo referente a las concentraciones de Igs tras la reinfección se observa que IgG(N) alcanza un valor más elevado en comparación con la primera infección, mientras que la IgM(S) no llega a positivizarse.

Discusión: Los resultados de este estudio indicarían que la IgM(S) puede permanecer en suero más tiempo de la fase aguda de la infección y que la IgG(N) puede estar presente más de cuatro meses tras el diagnóstico.

Destaca la importante respuesta inmune que presenta la paciente con una única dosis de la vacuna. Este hallazgo se mostraría coherente con las recientes recomendaciones de las autoridades sanitarias, que sugieren la administración de una única dosis a aquellas personas que han superado la COVID-19.

Bibliografía:

- Krammer F *et al*. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. N Engl J Med. 2021;384(14):1372-1374.

333
FIEBRE CON LEUCOPENIA TRAS PICADURA DE INSECTOS. UN CASO DE ANAPLASMOSIS HUMANA

A. Cebollero Agustí, C. Marcó De Mas, M.Á. Benítez Merelo, M. Carbonell Prat, C. Esteve Cols, S. Miró Cañis.

CLILAB Diagnòstics, Vilafranca del Penedés.

Introducción: La ehrlichiosis y anaplasmosis son infecciones bacterianas transmitidas por garrapatas y

producen enfermedades febriles. La anaplasmosis humana (AH) se considera una zoonosis emergente producida por *Anaplasma phagocytophilum*.

En España hay pocos casos reportados en humanos a pesar de las altas tasas de seroprovalencia en garrapas (45%). La escasa incidencia de AH podría ser debida a que la mayoría de los ejemplares de garrapatas (*I. ricinus)* en España están infectados por cepas no patógenas de *A. phagocytophilum,* aunque la inespecificidad de su presentación clínica y falta de concienciación por parte de los profesionales también pueden influir en su infradiagnóstico.

A. *phagocytophilum* infecta principalmente leucocitos y plaquetas, por lo que la AH se presenta como un síndrome febril inespecífico asociado con frecuencia a leucopenia y/o trombocitopenia y a un moderado aumento de las transaminasas. Según los criterios de la ESCAR (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Group for Coxiella, Rickettsia, Anaplasma And Bartonella)* se definen los casos como probables o confirmados según si se observan mórulas en neutrófilos, detección anticuerpos específicos y/o PCR positiva.

Exposición de caso: Mujer de 64 años que ingresa con cuadro clínico de astenia, fiebre esporádica y diarrea de 3 semanas de evolución. El inicio de los sintomas coincide con un viaje a una zona de montaña donde recuerda picaduras de insectos.

Al ingreso presenta elevación importante de los reactantes de fase aguda con ligera leucocitosis (10.34x10e9/L); las serologias VIH, *Citomegalovirus*, *EpsteinBarr*, *Parvovirus B19* y *Rickettsia conorii* fueron negativas, pero el caso se orienta como una infección reciente. La paciente presenta buena evolución clínica y es dada de alta.

Reingresa a los 8 meses con clínica de pérdida de peso de 10 kg, inapetencia, astenia marcada, intensa sudoración nocturna con algún episodio de fiebre vespertina y diarrea ocasional.

Al ingreso destaca una leucopenia de 2.78x10e9/L (neutropenia 1.64x10e9/L).Se vuelven a solicitar las serologías del primer ingreso junto con VHB, VHA, VHC, *Borrelia burgdorferi, VHS, Brucella, Bartonella, Coxiella burnetti, Dengue* y *Chikungunya, Fancisella tularensis* y *Erlichia chaffeensis.*

Se obtuvo un resultado positivo para la serología IgG de *Erlichia chafeensis* con un título de 1:256 (positivo a partir de 1:64) e IgM con un título de 1:40 (positivo a partir de 1:20).

Se pauta doxiciclina (100 mg cada 12h durante 10 días). La paciente queda afebril y se da de alta.

Discusión: El diagnóstico de las anaplasmosis requiere una gran sospecha clínica. Los hallazgos de laboratorio (leucopenia, trombopenia y aumento transaminasas) y los antecedentes epidemiológicos, deben hacernos sospechar esta entidad en individuos que presentan fiebre tras realizar actividades al aire libre o refieren el antecedente de picadura de garrapata.

La AH comparte vector y reservorio con borreliosis, rickettsiosis y tularemia, por lo que deberían incluirse en el diagnóstico diferencial.

La paciente presentaba una historia clínico-epidemiológica compatible y fue diagnosticada por serología en una única muestra. Según los criterios ESCAR se clasificaría como una AH probable, para ser un caso confirmado, sería necesario analizar una segunda muestra para poder observar un incremento de cuatro veces el título de anticuerpos.

Bibliografía:

- Otero, J.A; Brouqui P. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23(6):375-80.
- Procedimientos de Microbiologia Clínica SEIMC. 27. Diagnóstico microbiológico de as infecciones por patógenos bacterianos emergentes: Anaplasma, Bartonella, Rickettsia, Tropheryma whippplei. 2007.

334
HISTOPLASMOSIS CUTÁNEA DISEMINADA. UNA ENTIDAD POCO FRECUENTE EN NUESTRO MEDIO

C. Marcó[1], M.D. Guerrero-Torres[1], Y. Poliakova[2], M.Á. Benítez[1], M.T. Massaro[1], T. Soler[1], L. Jou[1], A. Cebollero[1].

[1]CLILAB Diagnòstics, Vilafranca del Penedès; [2]SYNLAB Diagnósticos Globales S.A.U., Alcobendas.

Introducción: La histoplasmosis es una micosis sistémica causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*), endémica en ciertas áreas de América, África y Asia. La forma diseminada progresiva es frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y las manifestaciones dermatológicas presentes en el 10-17% de los casos son un desafío diagnóstico. Se presenta un caso de histoplasmosis cutánea diseminada.

Exposición del caso: Paciente varón de 44 años, natural de California (Estados Unidos), residente en Europa desde el año 2000 y en España desde el 2016. Consulta por la aparición de un exantema no pruriginoso y diarrea de más de un mes de evolución, pérdida de peso y sensación febril vespertina. Niega antecedentes médicos de interés y refiere estancias en América del Sur y una travesía por el Amazonas años atrás. Presenta fiebre, afectación del estado general, esplenomegalia y un exantema maculopapular generalizado en troco y extremidades con placas descamativas. Analíticamente destaca una hemoglobina de 9.5 g/dL, linfopenia (0.08x10e9/L), hiponatremia (120 mmol/L), hipopotasemia (3 mmol/L), ferritina de 22343 µg/L y lactato deshidrogenasa (LDH) de 757 U/L. Se solicitan serologías para VIH (antígeno p24 y anticuerpos para VIH 1 y 2), virus hepatotropos y sífilis. La serología para VIH resulta positiva, con carga viral de 206.623 copias/ml y recuento total de CD4 de 11células/mm^3. El estudio coproparasitológico revela la presencia de quistes de *Giardia lamblia* y *Blastocystis hominis*. La radiografía de tórax muestra un patrón intersticial difuso, por lo que se realiza una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) que se remite para estudio bacteriológico, micobacteriológico y micológico. El cultivo bacteriológico, así como la PCR de *Mycobacterium tuberculosis* resultan negativos, y la detección de *Pneumocystis jirovecii* por inmunofluoeresencia indirecta no resulta concluyente. Se realiza una biopsia cutánea que muestra estructuras intracitoplasmáticas que plantean el diagnóstico diferencial entre histoplasmosis y leishmaniasis. En la biopsia de médula ósea se observan elementos levaduriformes intracelulares (2-3 µm) en linfocitos y macrófagos, que se tiñen de forma parcial y aparecen rodeadas de un halo claro. Con los resultados de laboratorio, se remiten muestras de biopsia cutánea, LBA y médula ósea para identificación molecular de la levadura. La amplificación por PCR de las regiones ITS1/ITS4 y la

posterior secuenciación detecta ADN de *H. capsulatum* en las tres muestras. Las serologías en orina y suero de *H. capsulatum* resultan negativas. Se inicia tratamiento antirretroviral, junto con anfotericina B liposomal seguida de itraconazol, metronidazol y cotrimoxazol. El paciente presenta mejoría clínica y analítica, por lo que es dado de alta.

Discusión: La histoplasmosis cutánea diseminada es un cuadro infrecuente en nuestro medio, pero se tiene que tener en cuenta en pacientes procedentes de países endémicos infectados por el VIH, ya que puede ser la primera enfermedad marcadora de SIDA. El diagnóstico con métodos convencionales es difícil y lento, ya que las serologías pueden ser negativas en pacientes inmunodeprimidos y el cultivo convencional puede demorarse alrededor de un mes. Es por ello que la utilización de métodos moleculares permite adelantar el diagnóstico microbiológico y optimizar el tratamiento antifúngico.

335
IMPACTO DE LA AMPLIACIÓN DE UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS POR LA ENFERMEDAD COVID-19 SOBRE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA

C. Rubio Arona, R. Bou Monterde, L. Ciancotti Oliver, A. Amorós Cantero, M. Alcover Pons, M. Borrás Máñez, O. Martínez Macías, V. Pérez Doñate.

Hospital de la Ribera, Alzira.

Introducción: La pandemia provocada por el SARS-CoV2 ha supuesto un desafío para el sistema sanitario, provocando un gran cambio a todos los niveles asistenciales.

En nuestro hospital, se expandió la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) a otras áreas para satisfacer la demanda de ingresos, incorporando personal sanitario con menor experiencia en el cuidado de pacientes críticos.

Objetivos: El objetivo del estudio es analizar y comparar las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria (IRAS) y portadores de bacterias multirresistentes en la UCI habitual del hospital y en la UCI extendida (UCI_E).

Material y métodos:
- Diseño: Estudio descriptivo.
- Localización: Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) mixta y UCI_E.
- Población: todo paciente crítico ingresado en el hospital durante enero-marzo de 2021.
- Definición de caso: paciente con infección nosocomial adquirida tras 72 horas de su ingreso en la UCI/ UCI_E durante el periodo de estudio. Portador de microrganismo multirresistente (MR): todo paciente colonizado por al menos un microorganismo con resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos.
- Análisis: descriptivo con cálculo de frecuencias, incidencia de infecciones y riesgo atribuible poblacional. Test de Chi cuadrado para la comparación de variables categóricas.

Resultados: Durante el periodo de estudio ingresaron 320 pacientes, 243 en UCI y 64 en UCI_E. La edad media en UCI fue de 61 años y en UCI_E de 64 años. La incidencia de IRAS en UCI_E fue del 25%, significativamente superior al 11% observado en UCI (p=0,0058, IC95% 0,020-0,266). El porcentaje de pacientes con más de una infección fue elevado en los dos servicios, 62% y 52%. En el 38% de las IRAS detectadas en UCI el microorganismo responsable fue *Klebsiella pneumoniae*. El 18,1 % (IC95% 14,3-40,6) de las infecciones en los pacientes críticos se atribuyeron a los cuidados en la UCI_E. Las principales IRAS registradas en UCI_E fueron la bacteriemia por catéter central o sin foco (44%), seguida por las neumonías (25%) y las infecciones del tracto urinario (19%). En cambio, en UCI la proporción de bacteriemias fue igual a la de las infecciones del tracto respiratorio superior, (31%), seguidas por las infecciones del tracto urinario, con un 27%. El 36% de los pacientes ingresados en UCI_E estuvo colonizado por bacterias MR, frente al 22% de la UCI (p=0,0248, IC95% 0,007-0,284). *Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo mayoritariamente detectado en ambas Unidades, con 57% y 64% de colonizaciones, respectivamente.

Conclusiones:
- La incidencia de infecciones y colonizaciones por microorganismos multirresistentes fue elevada.
- La expansión de camas en un breve periodo de tiempo impidió que los profesionales no familiarizados con los "Proyectos Zero" pudieran recibir la formación específica.

Bibliografía:
- https://seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/PROTOCOLO_BACTERIEMIA_ZERO.pdf

336
IMPACTO EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS DIFERENTES OLAS PRODUCIDAS POR LA PANDEMIA COVID-19

M.Á. Benítez Merelo, C. Marcó De Mas, T. Soler Maniega, S. Miró Cañís, C. Esteve Cols, T. Braños Rodríguez, P. Alemany González.

CLILAB Diagnòstics, Vilafranca del Penedès.

Introducción: El 31 de enero de 2020 se conoció el primer caso de paciente infectado por SARS-CoV2 en España. Desde ese momento, la expansión de la infección fue exponencial, llegando a provocar hasta el momento seis olas, debidas a incrementos de casos por encima del control epidemiológico.

Esta situación obligó a los laboratorios de microbiología a una adaptación contrarreloj, incluyendo en muchos casos turnos de 24 horas, para dar respuesta durante toda la pandemia a un incremento de actividad impensable hasta estos momentos.

Objetivos:
- Comparación de la actividad 2019-2020-2021 en las pruebas microbiológicas del área de Biología Molecular.
- Comparación de la actividad de PCR por SARS-CoV2 en las diferentes olas de la pandemia.

Material y métodos: Se ha cuantificado la actividad total de microbiología molecular de las pruebas de mayor volumen en los años 2019, 2020 y 2021 (Tabla 1 Resultados).

Se ha cuantificado en cada ola el número total de PCR frente a SARS CoV-2, la media diaria, el día de máxima

actividad, y el día de máximo porcentaje de positividad (Tabla 2 Resultados).

Se consideraron las siguientes fechas para delimitar las seis olas:

Primera ola: Desde el 14/03/2020 (fecha de la primera PCR frente al SARS-CoV-2 efectuada por nuestro laboratorio) hasta 30/06/2020.

Segunda ola: Desde el 1/07/2020 a 6/12/2020.

Tercera ola: Desde el 7/12/2020 al 28/02/2021.

Cuarta ola: Desde el 1/03/2021 al 19/06/2021.

Quinta ola: Desde el 20/06/2021 al 30/09/2021.

Sexta ola: Desde el 1/10/2021 al 14/02/2022.

Resultados:

Tabla 1.

Descripción	Total 2019	Total 2020	Total 2021
PCR Chlamydia trachomatis y Neisseria Gonorrhoeae	6.351	5.458	7.469
PCR Virus Grip A, B y VRS	3.043	3.633	509
Carga Viral VIH	2.798	2.596	2.989
Carga Viral Hepatitis B virus	1.060	940	1.117
Carga Viral Hepatitis C virus	2.018	1.091	1.009
PCR SARS CoV-2	-	212.350	369.855
Total	15.270	226.068	382.948

Tabla 2.

	Primera ola	Segunda ola	Tercera ola	Cuarta ola	Quinta ola	Sexta ola
Total PCR	41002	147464	114769	92130	90320	164086
Media nº PCR/día	379,65	927,45	1382,76	830,00	876,89	1197,71
Máxima actividad	774 (14 de abril)	2920 (27 de octubre)	3576 (19 de enero 2021)	1676 (23 de abril de 2021)	1978 (21 de julio 2021)	3529 (22/12/2021)
Máximo porcentaje de positividad	52% (29 de marzo)	18,41% (11 de octubre)	18,13% (10 de enero)	12,49% (22 de abril)	20% (15 de julio)	22,48% (24 de enero 2022)

Conclusiones: El incremento de actividad en el laboratorio de microbiología ha obligado a una adaptación de espacios, un incremento de aparataje y de recursos humanos que obliga a un replanteamiento del futuro a corto plazo de los laboratorios.

La primera ola fue la de menos volumen asistencial, ya que aun no había políticas de cribados poblacionales generalizados. Pese a ello, la presión asistencial fue la mayor por la gravedad clínica y el gran índice de positividad observado.

El gran aumento en el número de PCR solicitadas entre la primera y la segunda ola supuso un importante reto para los laboratorios de microbiología que en pocos meses tuvieron que equiparse tecnológica y profesionalmente.

337
INFARTO CEREBRAL COMO COMPLICACIÓN POR MENINGITIS

B. Colino Galián, V. Escribano Hernández, I. Monge Lobo, M.A. Sanz De Benito.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: Las complicaciones neurológicas agudas y subagudas son frecuentes en los pacientes con cáncer. Las metástasis son la complicación más frecuente afectando al 20-40% de los pacientes, mientras que la encefalopatía metabólica es la causa no metastática más frecuente de alteración del estado mental en los pacientes con cáncer. Otras complicaciones no metastáticas son los accidentes cerebrovasculares, las infecciones y la toxicidad iatrogénica debido a la radiación y a la quimioterapia.

Exposición del caso: Mujer de 41 años diagnosticada en diciembre de 2018 de un adenocarcinoma de pulmón estadio IVB (cT3N1M1c), con múltiples metástasis cerebrales. Acude al Servicio de Urgencias por cuadro de somnolencia y empeoramiento del estado general con pérdida de la capacidad para realizar supervisión de su medicación además de episodio de desconexión del medio.

Se le realiza analítica sanguínea donde se objetiva hemoglobina de 9.8 (12-15 g/dL), sodio de 127 (136-145 mEq/L), PCR 6 (0-0.5 mg/dL) y procalcitonina 0.17 (0.05-0.09 ng/mL).

Se le realiza un TAC donde no se aprecian cambios con respecto a los anteriores. Por lo que se decide realizarle punción lumbar. Se obtienen unos 3cc de líquido cefalorraquídeo (LCR) con escasísima presión de apertura.

		Valor de referencia
Aspecto	Turbio	Transparente/incoloro
Leucocitos	2720	0-10/uL
Hematíes	2520	
Mononucleares	2 %	
Polimorfonucleares	98 %	
Glucosa	31	50-80 mg/dL
Proteínas	398	15-45 mg/dL
ADA	18.0	0-10 UI/L

Ante los resultados del estudio bioquímico y citológico se sospecha de una meningitis bacteriana que se confirma al crecer, tanto en el LCR como en hemocultivos, Enterococcus faecalis. Se le trata con Ceftriaxona 2g/12h + Ampicilina 2g/4h.

A pesar del tratamiento, el estado neurológico de la paciente empeora por lo que se le realiza una resonancia magnética nuclear para valorar complicaciones de tipo abscesos o afectación neoplásica. Los hallazgos radiológicos son compatibles con múltiples lesiones agudas y subagudas de perfil embólico en ambos hemisferios cerebrales, que en el contexto clínico de bacteriemia sugieren un posible origen embólico séptico.

La paciente evoluciona tórpidamente a pesar de tratamiento antibiótico y fallece a los 16 días de la llegada a Urgencias.

Discusión: Las infecciones del Sistema Nervioso

Central representan una amenaza grave en los pacientes oncológicos. Los mecanismos fisiopatológicos que las producen dependen de factores del paciente (comorbilidades previas), del tumor (disfunción de la inmunidad humoral o celular causada por el propio tumor) y de los procedimientos terapéuticos.

La meningitis bacteriana es quizás una de las más claras emergencias de todas las enfermedades infecciosas puesto que el tratamiento tardío o inadecuado incrementa el riesgo de muerte o de morbilidad neurológica en aquellos que sobreviven. Entre las complicaciones neurológicas de la meningitis se encuentra la vasculitis, causando accidentes cerebrovasculares, comúnmente en forma de infartos y de forma ocasional como hemorragias intracerebrales. Su presencia suele ser indicativo de un desenlace fatal como en el caso de nuestra paciente, por tanto, un rápido diagnóstico es esencial.

Bibliografía:

- Kuo TH et al. Massive intracerebral air embolism associated with meningitis and lumbar spondylitis: case report. Surg Neurol. 2004 Oct;62(4):362-5; discussion 365.
- Madurga P et al. Accidente cerebrovascular no hemorrágico: ictus isquémico. Diagnóstico, prevención y tratamiento. . Protoc diagn ter pediatr. 2021;1:835-62

338
INFORME DE LOS VALORES ANTICUERPOS ANTI-SUPERFICIE VIRUS HEPATITIS B

A. Cebollero Agustí, M.Á. Benítez Merelo, S. Miró Cañis, C. Esteve Cols, M. Carbonell Prat.

CLILAB Diagnòstics, Vilafranca del Penedés.

Introducción: Los anticuerpos anti-superficie VHB (anti-HBs) es el marcador que indica inmunización, ya sea por la administración de la vacuna o por la resolución de la infección aguda. Convencionalmente se ha establecido que el nivel de protección se sitúa en un título de anticuerpos anti-HBs ≥10 mIU/mL.

No obstante, la concentración de anticuerpos decrece con el tiempo, tanto en la inmunidad natural como postvacunal, e incluso algunos pacientes que no llegan a alcanzar los títulos considerados protectores tras la vacunación.

En principio se debería recomendar una dosis de recuerdo cuando los niveles de anticuerpos anti HBs cayeran por debajo de 10 mIU/mL.

En pacientes de riesgo, personal sanitario o pacientes con infección pasada (anti-core positivos) puede ser interesante conocer el valor de los anti-HBs, aunque estén por debajo de 10 mUI/mL, para conocer el estado real e historial de inmunización.

La mayoría de inmunoensayos automatizados para la determinación de los anti-HBs tienen un límite de detección (LD) inferior a 10 mIU/mL, por lo que permiten detectar la presencia de anticuerpos por debajo del valor considerado protector.

Recientemente hemos modificado el informe de los anti-HBs reportando también los valores que están entre el LD y 10 mUI/mL. Anteriormente estos valores los informábamos como <10 mIU/mL.

Objetivos: Valorar el impacto del cambio.

Método: Tras la modificación y durante un período de 3 semanas, se estudiaron los pacientes con un anti HBs entre 3.10 (LD del método empleado) y 10 mIU/mL excluyendo los que tenían antígeno de superficie VHB positivo.

De estos pacientes recogimos la información disponible de resultados de los anticuerpos anti-core y de los valores previos de los anti-HBs.

La determinación de los anti-HBs se realizó con el reactivo Anti-Hepatitis B surface Antigen 2 (aHBs2) y los anticuerpos anti-core con Anti-Hepatitis B core Total (HBcT) ambos de Siemens Healthineers con el analizador Atellica IM.

El reactivo utilizado para medir los anti-HBs tiene un LD de 3.10 mIU/mL.

Resultado: De un total de 258 pacientes, en 33 (12.79%) se detectan niveles anti-HBs entre 3.10 y 10 mIU/mL.

De éstos, 5 presentaban un patrón sugestivo de infección pasada (anticuerpos anti-core positivos), y revisando las analíticas previas, 4 tenían los anti-HBs positivos, dos de ellos con un valor cercano a 10 mUI/mL.

Los servicios solicitantes eran: 7 Salud Laboral, 7 Medicina interna, 5 Digestivo, 3 reumatología, 3 pediatría, 3 Diálisis, 2 urgencias, 2 Atención primaria, 1 Oncología.

Conclusiones: Debido al corto periodo observado los datos recogidos no son concluyentes, pero de ellos podemos observar que en un 12.79% de pacientes de servicios como Diálisis, Salud Laboral, Digestivo, Reumatología u Oncología se hubiera reportado un valor de anti-HBs <10 mUI/mL, omitiendo la información de que presentaban anticuerpos, aunque no alcanzaban los valores considerados protectores.

De los 5 pacientes con los anti-core positivos, conocer el valor exacto de los anti-HBs, aporta al clínico la información de que se trata de infecciones pasadas VHB y que sus niveles de anti-HBs habían caído por debajo de 10 UI/mL, y no se trata de pacientes con unos anti-core aislados.

Bibliografía:

- IFU. Anti-Hepatitis B surface Antigen 2 (aHBs2) 10995277_EN Rev. 03, 2019-04.
- Pallás Álvarez, JR; Gómez Holgado, MS; Llorca Díaz, J; Delgado Rodríguez, M. Vacunación de la hepatitis b. Indicaciones del test serológico postvacunal y la dosis de refuerzo. Rev esp salud pública 2ooo; 74: 475-482.

339
INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA PREDECIR EL PRONÓSTICO A 7 DÍAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

F. Calvo Boyero, M. Pedrera Jiménez, A. Blanco Martínez, C. Cueto-Felgueroso Ojeda, A. Fernández Del Pozo, M.Á. Martín Casanueva, P. Serrano Balazote, A. López Jiménez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La identificación de factores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 ha supuesto un gran esfuerzo en los últimos años. En el momento actual disponemos de una gran cantidad de datos sobre estos pacientes completamente estandarizados.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio es generar un modelo de Inteligencia Artificial (Machine Learning) capaz de predecir el pronóstico del paciente a los 7 días utilizando una cohorte de pacientes ingresados en la que están

caracterizados sus antecedentes personales y parámetros analíticos.

Material y métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo entre marzo 2020 y junio 2021. Se obtuvieron datos de 18490 analíticas de 7233 pacientes que se distribuyeron en dos grupos: analíticas de pacientes que fallecieron en <=7 días (n=2386) y analíticas de pacientes que fueron dados de alta a domicilio en <=7 días (n=16104). Esta base de datos se dividió de forma aleatoria en un subgrupo (n=14792) para entrenar el modelo y otro (n=3698) con grupos balanceados para validar el modelo.

Se realizó un análisis de inferencia clásico mediante regresión logística calculando el odds ratio (OR) de cada variable frente al pronóstico, aplicando tras la corrección de Bonferroni un valor p umbral de 0,0018 (0,05/27 parámetros).

Finalmente, se desarrolló un modelo de Machine Learning de tipo Support Vector Machines (SVM) utilizando el software Rstudio y la librería Caret.

Resultados: En el análisis de inferencia varios parámetros presentan significancia estadística entre los pacientes dados de alta y los fallecidos (Tabla 1).

El rendimiento del modelo de Machine Learning se analizó mediante una matriz de confusión (Tabla 2), donde se predice el pronóstico de cada paciente en el subgrupo de validación, con datos no incluidos en el subgrupo de entrenamiento. Se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,959, una sensibilidad y especificidad del 89,29% y 89,62% respectivamente, con una exactitud global del modelo de 89,45%. Algunos de los parámetros que presentaron mayor importancia fueron Albúmina, Neutrófilos y Linfocitos.

Variables	OR	p
Sexo(Hombre)	1,68	**<0,001**
Edad	1,02	**<0,001**
Hipertensión Arterial	1,09	0,2685
Diabetes	1,06	0,4780
Dislipemia	0,95	0,5397
Enfermedad Cardiovascular	0,74	**<0,001**
Patología oncológica	0,67	**<0,001**
Patología respiratoria	3,86	**<0,001**
Enfermedad Renal Crónica	0,39	**<0,001**
Enfermedad Hepática	0,88	0,2797
CKD-EPI	0,99	**<0,001**
Glucosa	1,01	**<0,001**
Sodio	1,12	**<0,001**
Potasio	1,42	**<0,001**
Proteínas totales	1,42	**<0,001**
Albúmina	0,13	**<0,001**
ALT	0,99	**<0,001**
AST	1,02	**<0,001**
GGT	1,00	**<0,001**
Bilirrubina	1,02	0,6171
Leucocitos	0,67	**<0,001**
Hemoglobina	0,95	0,0062
RDW	1,04	0,0045
Plaquetas	1,00	**<0,001**
Neutrófilos	1,97	**<0,001**
Linfocitos	1,53	**<0,001**
Monocitos	0,40	**<0,001**

Tabla 1. Resultados de OR de las variables.

	Realidad	
Predicción	**Alta**	**Exitus**
Alta	**1657**	198
Exitus	192	**1651**

Tabla 2. Resultados de la matriz de confusión.

Conclusión: La creación de algoritmos de predicción a partir de datos clínicos y analíticos permiten determinar con una elevada exactitud la probabilidad de fallecimiento en estos pacientes antes de 7 días. Los modelos de Machine Learning podrían suponer un gran avance en la detección de pacientes de mal pronóstico para la instauración de medidas de soporte de forma precoz con el consecuente beneficio clínico.

Bibliografía:

- García de Guadiana-Romualdo L, et al. Characteristics and laboratory findings on admission to the emergency department among 2873 hospitalized patients with COVID-19: the impact of adjusted laboratory tests in multicenter studies. A multicenter study in Spain (BIOCOVID-Spain study). Scand J Clin Lab Invest. 2021 May;81(3):187-193.
- Kuhn, M. Building Predictive Models in R Using the caret Package. Journal of Statistical Software. 2008;28(5), 1–26.

340
LA IMPORTANCIA DE LA TÉCNICA DE CUARTA GENERACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE VIH. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Jiménez García, M.A. Guerrero Torregrosa, I. Huertas García, N. Poveda Rodenas, R. Clarí Mompó, D. Cañas Bello, A.I. Balbuena Segura, J. Diaz Torres.

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

Introducción: El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El VIH se transmite a través del contacto de fluidos corporales con elevada carga viral. Las formas de contagio son mediante relaciones sexuales, vía sanguínea y transmisión perinatal.

Tras el contagio de VIH se encuentran niveles elevados de viremia en sangre que se corresponde con la fase aguda de la infección que puede ser sintomática o asintomática. Durante esta fase solo es posible su detección por determinación de carga viral o del antígeno p24 incorporado a las técnicas de 4ª generación.

En la fase crónica, llamada también fase de latencia por ser asintomática, se produce la seroconversión. Esta fase, estable clinicamente, puede durar años, hasta que se desgasta el sistema inmunitario debido a la disminución de linfocitos TCD4. En ausencia de tratamiento, la mayoría de los portadores del virus desarrollan SIDA en un plazo de 5 a 10 años.

El diagnóstico temprano es de gran importancia en esta enfermedad para reducir la destrucción del sistema inmune y mejorar así la esperanza y calidad de vida de los pacientes. En las técnicas de detección de VIH de cuarta generación es posible la detección del antígeno p24 a los 13 -15 días tras la infección.

Exposición del caso: Paciente femenina de 44 años de edad que acude a las Urgencias del Hospital por empeoramiento de los síntomas de Covid-19. La paciente se encuentra vacunada con las tres dosis pertinentes. Se procede a su ingreso por presentar fiebre alta sin remisión con antitérmicos y clínica digestiva con episodios de gastroenteritis.

No tiene diagnósticos previos de patologías de interés ni presenta ninguna enfermedad crónica.

Durante su ingreso se le diagnostica una candidiasis vulvovaginal y en la exploración se observan adenopatías inguinales bilaterales dolorosas a la palpación. Los resultados de interés clínico fueron los siguientes:

-Bioquímica:

GOT (AST) : 159 UI/L (Valor de referencia: 3-32 UI/L)

GPT (ALT) : 125 UI/L (Valor de referencia: 3-33 UI/L)

PCR: 39,8 mg/L (Valor de referencia: 0-5 mg/L)

-Serología infecciosa:

VIH: positivo (VIHAG : 8,60 ; VIHAC : 0,12).

-Carga viral: >10.000.000 copias/mL.

Diagnóstico: Infección por VIH.

Otras pruebas complementarias que se realizan tras el diagnóstico:

-Poblaciones linfocitarias : CD4: 26,7% (VR: 28-55%).

Discusión: La técnica empleada en este caso es un inmunoensayo de eletroquimioluminiscencia ``ECLIA´´ de Cuarta Generación que permite la detección de manera simultánea del antígeno p24 y anticuerpos para el VIH, mejorando la sensibilidad del test (99,9 %) y reduciendo el periodo ventana (13-15 días) en comparación con otras pruebas tradicionales.

El caso que estamos tratando, presentó antígeno positivo y anticuerpos negativos que se corresponde con la fase aguda de la infección.

En esta fase de la infección no se pudo realizar el confirmatorio de VIH ya que aún no ha generado los anticuerpos que detectan las proteínas específicas del virus. Para confirmar la primoinfección se realizó la carga viral que resultó muy elevada tal y como hemos expuesto anteriormente.

Bibliografía:

- Galindo Puerto MJ,Font CanalsF,Toledo Pallares J,Camacho Espejo A,Jiménez A,Pérez MJ,Feijoo Cid E. Documento informativo sobre la infección por el VIH. Gesida-Seisida. 2017/05 [citado 5 de Mayo 2022]. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/05/documento_informativo_sobre_infeccion_vih_profesionales.pdf
- Aguilera Guirao A, Álvarez Estévez M, García García F, Reina González G, Rodríguez Martin C. Diagnóstico microbiológico de la infección por el VIH. 6a. Procedimientos en Microbiología Clinica . Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clínica (SEIMC). 2014. Pág 8-21.
- Elecsys HIV Dúo.Roche Diagnostics GmbH. Sandhofer Strasse, Mannheim.2021/01 [citado 6 de Mayo 2022]. Aulario Roche. Disponible en: https://aulario.roche.es/catalogo?f[0]=category%3ALibros%20y%20Monograf%C3%ADas

341
LEPTOSPIRA EN GESTANTE, CAUSA DE FALLO HEPÁTICO AGUDO. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.A. Guerrero Torregrosa, D. Cañás Bello, I. Huertas García, A. Jiménez García, N. Poveda Ródenas, A.I. Balbuena Segura, J.A. Sempere Baeza, J. Díaz Torres.

Hospital General de Elda, Elda.

Introducción: La leptospirosis es una infección causada por espiroquetas del género Leptospira. Infectan al organismo a través de la piel y mucosas lesionadas. La enfermedad de Weil es la forma severa de leptospirosis, cursa con ictericia, azotemia, hemorragias, anemia, trastorno de la coagulación y fiebre; produciéndose alteraciones fundamentalmente a nivel renal, hepático y coagulación. Su mortalidad es elevada (9,8%) siendo mayor en las formas clínicas que cursan con ictericia (15- 40%). El número de casos publicados de leptospirosis en gestantes y sus efectos sobre el feto es reducido, sin embargo, parece relacionarse con una importante incidencia de abortos y partos prematuros.

Exposición del caso: Gestante de 19 años, 26+5 semanas, que acude a urgencias por náuseas, vómitos y distermia. No refiere dinámica uterina, ni sangrado vaginal. Refiere notar movimientos fetales habituales. Niega convivientes con misma sintomatología. A la exploración se encuentra afebril, normotensa y con aceptable estado general. El laboratorio entra en contacto con el caso al recibir las muestras a analizar, en las que encontramos glucosa, pruebas de función renal e iones normales. Sin embargo, vemos unos valores elevados de bilirrubina total 1,63 mg/dL, GOT 3.576 UI/L, GPT 3.551 UI/L y PCR 8,4 mg/L. El hemograma muestra una leve anemia y la coagulación, presenta un índice de Quick 34% e INR 2,15, con el resto de los parámetros normales. Al día siguiente, se le realiza una nueva analítica observando un notable aumento de la bilirrubina total 2,35 mg/dL, GOT 6.806 UI/L, GPT 7.936 UI/L y PCR 26,2 mg/L. En cuanto a la coagulación, un índice de Quick de 24% (70,0-110,0) y INR 2,85 (0,80-1,30). En la ecografía abdominal se observa un hígado de tamaño y estructura normal. Vesícula biliar alitiásica con discreto engrosamiento de sus paredes. Juicio diagnóstico: 1.- Fallo hepático agudo. 2.- Vesícula biliar alitiásica con engrosamiento de paredes (3.5mm). Ante el estado clínico, resultados de analítica y ecografía abdominal se administra tratamiento con sulfato de magnesio y N-acetilcisteína. La paciente permanece con buen nivel de consciencia, revirtiendo la coagulopatía y mejorando el perfil hepático. Se realizan diversas serologías, resultando la IgM de Leptospira positiva. Aún sin antecedentes epidemiológicos, la Unidad de Enfermedades Infecciosas considera el cuadro clínico compatible con Leptospirosis e inicia tratamiento. Ante la evolución favorable de la paciente y resultado negativo de la PCR, recibe el alta con seguimiento ambulatorio y tratamiento con amoxicilina. Posteriormente, a las 40+1 semanas de gestación, ingresa de forma urgente desde consulta de alto riesgo obstétrico, por rotura prematura de membranas, crecimiento intrauterino restringido e índice cerebro-placentario alterado. Se inicia inducción de parto con oxitocina. Finalmente, se realiza cesárea urgente por riesgo de pérdida bienestar fetal.

Discusión: Finalmente, nuestro caso tuvo un desenlace favorable, a pesar de que la leptospirosis en la gestación

es un fenómeno poco frecuente y por ello, pudo estar dificultado su diagnóstico. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la leptospirosis en humanos son muy variadas, encontrando desde casos asintomáticos hasta cuadros de fiebre icterohemorrágica, con fallo hepático y renal y elevada mortalidad.

Bibliografía:

- Espejo ABI, Leptospirosis y gestación: a propósito de un caso de enfermedad de Weil en una gestante de nuestro medio, Progresos Obstet y Ginecol, 41-3, 1998, 179-84.
- Cisneros-Infantas L, Recién nacido hijo de una madre con leptospirosis: reporte de caso, Horiz. Med, 19-1, 2019, 81-86.

342
MENINGITIS NEONATAL POR *STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS SUBSP. PASTERIANUS* DE ORIGEN DESCONOCIDO. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

R.M. Sosa García, M. Carretero Pérez, N. Hernando Parreño, G. García De La Rosa, P. González Carretero.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Introducción: *Streptococcus gallolyticus subsp. pasterianus* (SGSP), anteriormente conocido como *Streptococcus bovis* biotipo II/2, es un agente causante de bacteriemia y endocarditis en adultos e inmunodeprimidos. En neonatos y lactantes es considerado una causa rara de infección invasiva. Presentamos dos casos de meningitis neonatal por SGSP.

Exposición de los casos: Caso 1. Recién nacido pretérmino (36+6 semanas), con riesgo de infección neonatal por prematuridad, ingresado por episodios de hipoglucemias sintomáticas desde el nacimiento. A la semana de vida, presenta un episodio de fiebre (38ºC) asociado a aspecto séptico e irritabilidad. Se extrae analítica sanguínea y hemocultivo pediátrico, iniciando antibioterapia empírica con vancomicina y cefotaxima. Ante la elevación de reactantes de fase aguda, se extrae, posteriormente, muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) traumático que presenta pleocitosis neutrofílica con importante consumo de glucosa. Se informa, inicialmente, crecimiento de bacilos gramnegativos (BGN) en el hemocultivo, confirmándose, posteriormente mediante Maldi-TOF, el crecimiento de SGSP, siendo la tinción y el cultivo del LCR negativos. En base a los resultados del estudio citoquímico del LCR y, teniendo en cuenta la toma del tratamiento antibiótico previo a la punción, se considera que el neonato presenta meningitis decapitada por SGSP. Además, para descartar posible origen materno, se realiza un exudado vaginorrectal, en el que no se aísla el microorganismo.

Caso 2. Lactante melliza de 3 meses de edad, con cuadro de 6 horas de evolución consistente en fiebre (38.1ºC), irritabilidad y abombamiento de la fontanela. Presenta ambiente epidémico familiar (padre cursando cuadro gastrointestinal) estando su hermano mellizo asintomático. Se extrae analítica sanguínea, hemocultivo pediátrico y LCR que muestra pleocitosis neutrofílica e hipoglucorraquia. Se realiza tinción de Gram donde se observa un microorganismo pleomórfico, que también se observa en hemocultivo. Su morfología plantea dudas y finalmente, se informa como posible *Listeria monocytogenes* versus *Neisseria meningitidis*. Posteriormente, el microorganismo se identifica como SGSP mediante Maldi-TOF, por lo que se diagnostica de meningitis por SGSP.

Los resultados de las pruebas de ambos casos se muestran en la tabla.

	CASO 1	CASO 2
HEMOGRAMA		
Leucocitos/mm3 (%NEU)	21160 (52%)	1870 (64%)
BIOQUÍMICA		
PCR (mg/dl)	14.60	2.52
Procalcitonina (ng/ml)	96	21.06
LCR		
Hematíes/mm3	48900	77
Leucocitos/mm3 (neu%/mon%)	865(73%/27%)	480 (64%/36%)
Proteínas (g/L)	3.84	1.49
Glucosa (mg/dl)	16	34
Tinción de Gram	Negativa	Microorganismo pleomórfico
Cultivo	Negativo	SGSP
HEMOCULTIVO		
Tinción de Gram	BGN	Microorganismo pleomórfico
Cultivo	SGSP	SGSP

Discusión: SGSP es un patógeno poco común en recién nacidos y lactantes, pero con implicaciones importantes, ya que puede generar cuadros de sepsis y meningitis asociada.

Destaca, en la presentación de nuestros casos, la morfología variable en la tinción de Gram, lo que genera confusión en la identificación preliminar del microorganismo y puede generar retrasos en la identificación y la administración del tratamiento adecuado.

La realización de exudado vaginorrectal materno tras la identificación del microorganismo puede orientar hacia una posible transmisión perinatal, lo que podría plantear su búsqueda activa preparto si se demuestra un aumento de su incidencia.

Bibliografía:

- Chen WC et al. Clustering of Streptococcus gallolyticus subspecies pasteurianus bacteremia and meningitis in neonates. J Microbiol Immunol Infect. 2021 Dec;54(6):1078-1085. doi: 10.1016/j.jmii.2020.07.004. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32768337.
- Hede SV et al. 2015. Streptococcus gallolyticus subsp. pasteurianus infection in twin infants. J Clin Microbiol 53:1419 –1422. doi:10.1128/JCM.02725-14.

343
MENINGITIS POR HERPESVIRUS HUMANO 6 EN INMUNODEPRIMIDO. IMPORTANCIA DEL LABORARORIO EN EL MANEJO. A PROPÓSITO DE UN CASO

D. Melguizo Melguizo[1], M.P. P-Perea[2], M. Abreu[1], P. Fuentes Bullejos[3], A. Lopez Martos[2].

[1]Hospital Santa Bárbara, Puertollano; [2]Complejo Hospitalario, Toledo; [3]Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: El Herpesvirus humano 6 (HHV-6) es causante de hasta el 20% de hospitalizaciones infantiles en EEUU. La infección primaria es infrecuente en adultos, aunque se han notificado infecciones del subtipo HHV-6A (neurotropo), sobre todo en inmunodeprimidos. El diagnóstico de meningitis por HHV-6 es actualmente un desafío, ya que prácticamente la totalidad de la población adulta presenta seropositividad. El Laboratorio tiene un papel fundamental en el manejo de estos pacientes mediante la cuantificación del virus en diferentes tipos de muestras biológicas.

Exposición del caso: Varón de 50 años, inmunodeprimido en tratamiento con Infliximab-Vedolizumab por enfermedad inflamatoria intestinal, acude a Urgencias por cefalea de tres días de evolución. En la exploración física destaca ptosis palpebral izquierda y fotofobia. La analítica, el TAC craneal y la resonancia magnética son normales, diagnosticando cefalea en racimo y pautándose corticoides. A los 3 días acude nuevamente por empeoramiento clínico con dolor en zona periocular, frontal izquierda y occipital leve. Se extrae líquido cefalorraquídeo (LCR) entre cuyos resultados destacan: 90 Leucocitos/µL (70% mononucleares), glucosa-LCR 81mg/dL (sérica 112mg/dL) y proteínas-LCR 43,7mg/dL. Se realiza screening de meningitis microbiana mediante PCR-multiplex-FilmArray, resultando positiva para HHV-6. Sin embargo, en ese momento es valorado como un falso positivo sin pautar tratamiento.

Pasado un mes vuelve a Urgencias con hemiparesia izquierda y desviación de la comisura oral e ingresa por código ictus. En las pruebas de imagen no se objetiva sangrado intra ni extraaxial y persiste PCR de HHV-6 positiva en LCR. Se diagnostica ictus por arteritis secundaria a infección por HHV-6. Se inicia tratamiento con Valganciclovir y Foscarnet, evidenciando una mejora en la sintomatología neurológica.

Tras los ciclos de tratamiento antivírico, se solicitan consecutivas PCR de HHV-6 en sangre para evaluar la eficacia del mismo. Sin embargo, el Laboratorio informa que la muestra de sangre no es la más adecuada para tal fin, ya que la positividad puede corresponder a DNA viral integrado. Así, se sugiere determinación de PCR de HHV-6 en LCR y en folículo piloso. Se obtiene un resultado negativo en LCR y positivo en folículo piloso, lo que demuestra que el DNA viral está integrado en los tejidos pero que ha negativizado a nivel licuoral y, que, por lo tanto, el tratamiento ha sido eficaz.

Discusión: El manejo de meningitis por HHV-6 en adultos resulta complicado debido a su baja frecuencia y a la posibilidad de latencia vírica. Además, se debe tener en cuenta que la monitorización de la respuesta al tratamiento se ha de realizar mediante la cuantificación de ácidos nucleídos específicamente en LCR. Es posible también demostrar la integración del virus en las células mediante PCR en tejidos como folículo piloso.

En inmunodeprimidos puede tratarse de infección primaria o bien, de reactivación del virus, por lo que, ante estos pacientes con síntomas neurológicos, el HHV-6 debe ser considerado como una posible causa, entre las múltiples etiologías de meningitis.

La actitud proactiva del Laboratorio es importante para orientar y sugerir las pruebas diagnósticas más idóneas para infecciones de difícil abordaje como se demuestra en el presente caso.

Bibliografía:

- Boutolleau D, Duros C, Bonnafous P, et al. **Identification of human herpesvirus 6 variants A and B by primer-specific real-time PCR may help to revisit their respective role in pathology.** J ClinVirol 2006;35(3):257-63.
- Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, et al. **Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens.** J ClinVirol 2016 Sep;54(9):2251-61

344
PARÁSITOS EN SEMEN

S.M. Lorenzo Hernández, F.J. Ruiz Cosano, C. Veintimilla Yáñez, J. Sánchez López, M. Moreno Verdugo, M.D.R. Caro Narros, B. Heredia Gálvez, M. Martín Bermejo.

Hospital General, Segovia.

Introducción: Se recibe en el Laboratorio de Fertilidad una muestra de semen perteneciente a un paciente de 34 años para realizar un estudio postvasectomía. Al examinar la muestra en microscopio de contraste de fases se observa un parásito de forma alargada y alta movilidad.

Exposición del caso: El paciente es originario de Ghana y refiere que no viajó a su país desde hace 13 años, donde tuvo en ocasiones parásitos en heces (no especifica cuáles). Padece Hepatitis B crónica. Fue diagnosticado de sarcoidosis hace un año y desde entonces recibe tratamiento crónico con metilprednisolona. Durante el último año acudió a Urgencias por dolor abdominal, vómitos y diarrea, siendo diagnosticado de gastroenteritis aguda, sin filiar microorganismo. También presentó un episodio de orquiepididimitis.

Se comunicó a los Servicios implicados (Urología y Microbiología) y se emitió un informe en el que se indicaba: “Se observa imagen compatible con presencia de un parásito. Se ruega envío de nueva muestra al Laboratorio de Microbiología para confirmación y realización de estudios adicionales”.

El paciente acude 15 días después para realizar estudio de parásitos en heces y análisis complementarios. Se encontraba asintomático. Los parámetros en sangre fueron normales, excepto una eosinofilia del 12,5% (VN= 0-6,5%).

Las tres muestras de heces recogidas fueron positivas para *Strongyloides stercolaris,* lo que fue confirmado en cultivo de semen y por la presencia de anticuerpos IgG anti-*S.stercolaris* en suero.

Discusión: La estrongiloidosis es una parasitosis de amplia distribución mundial. Es altamente endémica en zonas tropicales y subtropicales, con casos también descritos en regiones con clima templado. Existe un alto grado de consenso sobre su infradiagnóstico y se considera

que su prevalencia está subestimada.

Esta parasitosis puede persistir durante años en inmigrantes o viajeros que visitan zonas endémicas, permaneciendo asintomáticas durante mucho tiempo.

En situaciones de inmunodepresión (como en los tratamientos crónicos con corticoides) se puede desarrollar como una hiperinfestación o una enfermedad diseminada de Strongyloides debido a una autoinfestación acelerada, cuya tasa de mortalidad es hasta del 70%.

Está justificado el cribado de individuos de zonas endémicas con exposición epidemiológica relevante y que van a somerterse a terapias de inmunosupresión.

Las pruebas de laboratorio para el estudio de esta parasitosis incluyen serología y análisis de heces (esta última si existen alteraciones gastrointestinales).

El caso que se presenta está poco o nada descrito en la bibliografía, ya que la muestra habitual donde se detecta este parásito son las heces. La presencia en muestra de semen indica una diseminación alta en este paciente, que hasta hacía un año se había mantenido asintomático El riesgo de infestación diseminada y diseminación en el entorno familiar era alto y el diagnóstico permitió poner tratamiento y realizar estudio familiar para detectar otros casos.

A recordar:

- Ante cualquier hallazgo inusual en muestras de semen, debe estudiarse la causa y comunicarse al médico peticionario.
- El estudio multidiscilinar de hallazgos inusuales facilita la resolución de casos poco frecuentes.
- Un diagnóstico temprano de *Strongyloides stercolaris* evita una infestación diseminada en el paciente y previene la diseminación a otros miembros del entorno familiar.

Bibliografía:

- Nutman, T. B. “Human infection with Strongyloides stercoralis and other related Strongyloides species.” *Parasitology* vol. 144,3 (2017): 263-273.
- Ghosh, K. “Strongyloides stercoralis septicaemia following steroid therapy for eosinophilia: report of three cases.” *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* vol. 101,11 (2007): 11635.
- Buonfrate, Dora et al. “Clinical and laboratory features of Strongyloides stercoralis infection at diagnosis and after treatment: a systematic review and metaanalysis.” *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 27,11 (2021): 16211628.

345
PERITONITIS EN DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Díez Blanco, E. Hernández Álvarez, I. Del Águila Barrado, J. Vega Benjumea, E. Vidales González, A. Martín García, C. Pérez Barrios, C. Izquierdo Álvarez.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: La peritonitis infecciosa en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) es la principal causa de pérdida de catéter y paso forzado a hemodiálisis. Se manifiesta con dolor abdominal, líquido efluente turbio (recuento de >100 leucocitos/µL y >50 % de leucocitos polimorfonucleares [PMN]) y cultivo positivo.

La peritonitis química es la inflamación peritoneal causada por un agente no infeccioso (antibiótico o soluciones de diálisis). Por otro lado, la peritonitis eosinofílica es una complicación que puede darse al inicio de la DPCA y presenta curso autolimitado y benigno. Se observan líquidos turbios con recuento celular aumentado y >10 % de eosinófilos.

Exposición del caso: Enfermedad actual: Varón de 82 años con enfermedad renal crónica por síndrome cardiorrenal que acude a su primera eficacia tras inicio de DPCA la semana anterior. Refiere dolor abdominal intenso, por el que no consultó los días previos, con mejoría tras el vaciado abdominal. Además, presenta orificio eritematoso y aporta líquidos turbios.

Antecedentes personales: Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía isquémica, hiperuricemia, gota y bebedor de un whisky al día.

Pauta de DPCA: 3 intercambios diarios de 2 horas con Physioneal (Glucosa 2,27 %) y un intercambio nocturno con Extraneal (Icodextrina 7,5 %).

Pruebas complementarias: Se solicita cultivo y recuento celular y se inicia tratamiento empírico con Cefazolina y Amikacina intraperitoneal (i.p.). Se aísla *Acinetobacter ursingii* y se modifica el tratamiento a Ciprofloxacino vía oral y Amikacina i.p. en intercambio nocturno.

Resultados: La evolución del recuento de los líquidos se muestra en la siguiente tabla:

Día tras inicio de DPCA	8	10	12	14	16	18	21
Recuento	75	175	256	530	114	131	12
% PMN	No procede	32	48	60	47	36	No procede
% Eosinófilos	-	<10 %	40 %	41 %	39 %	<10 %	-

Se mantienen recuentos elevados a pesar del tratamiento antibiótico y se observan eosinófilos >10 % el día 12 tras inicio de DPCA. Se informa al médico del porcentaje de eosinófilos, dado que existe sospecha de componente de peritonitis química debido al Extraneal. Este se retira el día 16, los eosinófilos disminuyen en las analíticas sucesivas y el paciente presenta una mejora en la evolución clínica.

Discusión: Se trata de un caso raro de superposición de peritonitis química e infecciosa. Hay que destacar la importancia del diagnóstico diferencial entre ambas e informar en la fórmula leucocitaria el recuento diferencial de PMN, ya que ello puede guiar al clínico hacia el correcto diagnóstico.

Por último, cabe subrayar la importancia que tiene pautar el tratamiento antibiótico empírico antes de obtener los resultados del antibiograma con el fin de evitar el rechazo del catéter.

Bibliografía:

- Portolés Pérez J, Janeiro D, Montenegro Martínez J. Nefrología al día. Peritonitis e infecciones del catéter en la diálisis peritoneal. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/223
- Chambi-Macedo, M. E., Gutiérrez-Casavilca, H. E., Guzmán-Ames, H. F., & Cortez-Sánchez, W. C. (2019). Eosinophilic peritonitis in a patient under continuous ambulatory peritoneal dialysis successfully treated with steroids.

346
PLEOCITOSIS LINFOCITARIA EN PACIENTE CON BAJO NIVEL DE CONSCIENCIA

A. Romero Gómez, N. González Pereira, J. Garralda Fernández, J. García Díez, I. Cano De Torres.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Introducción: Las infecciones del sistema nervioso central presentan una elevada morbimortalidad. Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos por lo es necesario la realización de pruebas complementarias para conseguir un diagnóstico definitivo.

El estudio bioquímico y citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la disponibilidad de realizar la detección del antígeno y/o realizar el diagnóstico genético mediante amplificación de ácidos nucleicos del posible patógeno causante de la infección, permite un diagnóstico precoz, mejorando el pronóstico de los pacientes por la posibilidad de instaurar un tratamiento eficaz.

Exposición del caso: Varón de 29 años que es traído SUMMA por bajo nivel de conciencia. Refiere cefalea de intensidad leve con malestar general, cuadro de desorientación con lenguaje incoherente, inestabilidad de la marcha y caída con movimientos convulsivos asociados. El paciente es trasladado al hospital e ingresa en UCI con ventilación mecánica. Se pauta sedación y tratamiento compuesto por ampicilina, ceftriaxona, vancomicina y aciclovir.

Pruebas de imagen:

Resonancia magnética cerebral (RMN): Hiperintensidad temporomesial derecha.

Electroencefalograma (EEG): Anormal y muestra signos graves de disfunción cerebral.

Pruebas laboratorio: Estudio de LCR: A descartar encefalitis o meningitis.

Aspecto: Hemático, no xantocrómico, con disminución de la coloración entre las muestras y ligera turbidez.

Citobioquímica: glucosa 114 mg/dL, proteínas totales 162 mg/dL, lactato de 7,4 mg/dL, ADA de 1 U/L. Recuento celular: 2200 hematíes/mm^3, 707 leucocitos/mm^3, 95.9% de mononucleares (a expensas de linfocitos) y 4.1% de polimorfonucleares.

Estudio microbiológico: no se observan células inflamatorias ni gérmenes en tinción de Gram y cultivo estéril.

Tras los datos obtenidos y la sospecha clínica se realiza la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) múltiple para Escherichia coli K1, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis, Streptococcus agalactiae, S. pneumoniae, Cytomegalovirus, Enterovirus, Herpes simplex virus (VHS), Human herpesvirus 6, Human parechovirus y Varicela Zoster virus obteniéndose resultado positivo para VHS. Desde el laboratorio se comunican los resultados de manera urgente.

Tras varios días el paciente presenta mejoría neurológica y fracaso renal agudo AKIN3 no oligúrico con proteinuria y microhematuria. Se observó un empeoramiento brusco de la función renal posiblemente de origen tóxico por aciclovir (una reacción adversa es la nefropatía por cristaluria).

Discusión: La encefalitis por VHS es una enfermedad causada por la infección por parte del virus en el sistema nervioso central y representa el 20% de los casos de encefalitis. Las manifestaciones clínicas incluyen cefalea, vómitos, letargia y manifestaciones neurológicas que pueden incluir trastornos de la conducta, disfunción cognitiva, crisis convulsivas entre otras.

La evaluación por parte del laboratorio del LCR informa de pleocitosis linfocitaria, hiperproteinorraquia, glucorraquia en niveles normales y presencia de neurotropos por PCR positiva para VHS. El uso de la PCR ha demostrado ser una herramienta altamente específica, sensible y rápida para el diagnóstico.

La sospecha clínica apoyada en pruebas del laboratorio junto con exámenes para-clínicos como EEG o RMN son fundamentales para el diagnóstico precoz de la encefalitis herpética y para el inicio del tratamiento debe realizarse lo antes posible para la mejora sustancialmente del pronóstico vital y funcional del paciente.

Bibliografía:

- Espinal, D.A et al. Encefalitis herpética confirmada por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real: reporte de caso. Iatreia [online]. vol.19, n.4, 2006, pp.387392.
- Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón Coordinador: Guillem Prats Autores: Mª Gema Codina Marina de Cueto Juan Emilio Echevarría Diego Vicente ISBN978-84-614-3147-2 36. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central.

347
PREVALENCIA DE COLONIZACIÓN ASINTOMÁTICA INTESTINAL POR ENTEROBACTERALES PRODUCTORAS DE B-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO Y ENTEROBACTERALES PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS PLASMÍDICAS EN INDIVIDUOS COMUNITARIOS EN UNA ÁREA

P. Moral Parras[1], M.O. Pérez Moreno[2], E. Picó Plana[3], G. Esquinas Rychen[4], E. Del Corral Rodriguez[2], M.P. Machado Solanas[5], M.À. Naranjo Orihuela[6].

[1]Hospital Alto Guadalquivir, Andujar; [2]Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa; [3]Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona; [4]Línea pediátrica del CAP Baix Ebre, Tortosa; [5]Línea pediátrica del Centro de Atención Primaria Torreforta-La Granja, Tarragona; [6]Línea pediátrica del CAP de Montblanc, Tarragona.

Introducción: El tracto digestivo es el principal reservorio de enterobacterales y un nicho ecológico favorable para el intercambio de genes de resistencia a los antimicrobianos entre bacterias. Diversos estudios han apuntado que la mayoría de infecciones producidas por enterobacterales productoras de β-lactamasas de espectro extendido (EPBLEE) y enterobacterales productoras de carbapenemasas plasmídicas (EPCP), son de origen endógeno y están precedidas por una colonización intestinal.

Objetivos: Estimar la prevalencia de colonización asintomática intestinal por EPBLEE y EPCP en individuos comunitarios de nuestra zona de estudio y caracterizar las

enzimas circulantes.

Materiales y métodos: Estudio epidemiológico observacional de cohortes retrospectivo. Se analizaron las heces de 402 individuos sanos residentes en la zona de estudio durante 2019-2021, con rango de edad de 0-88 años. Las muestras remitidas se sembraron en agar chromID®ESBL y CHROMID®CARBA-SMART (bioMérieux) para el aislamiento de enterobacterales multirresistentes. La identificación se realizó por MALDI-TOF® BruckerDaltonik. La sensibilidad antibiótica se estudió mediante sistemas de microdilución (MicroScanWalkaway®;Siemens) y disco-placa. La caracterización genotípica se hizo por PCR convencional usando los primers bla_{TEM}, bla_{SHV} y bla_{CTX-M}. Se aplicó la prueba de c^2para comparación de proporciones, atribuyéndose significación estadística si $p<0,05$.

Resultados: No se han aislado ninguna EPCP en nuestra serie muestral. El análisis de los aislados EPBLEE se muestran en las tablas:

Ninguno de los aislados era resistente a piperacilina/tazobactam, ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam.

Conclusiones: La prevalencia de EPBLEE en portadores asintomáticos comunitarios de nuestra zona de estudio (7,21%) es similar a la descrita por otros autores españoles, que sitúan esta cifra entre el 4,5-24%. La colonización por *Escherichia coli* BLEE es mayor que por *Klebsiella pneumoniae* BLEE.

La tasa de resistencia antimicrobiana a no beta-lactámicos de nuestros aislados es bastante elevada a comparación con lo publicado con otros investigadores europeos. En concreto, el 93,10% (27/29) de nuestras cepas son resistentes a 2 o más antibióticos diferentes a los beta-lactámicos.

Bibliografía:

- Ríos E, López MC, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Picazo JJ. Detection of Escherichia coli ST131 clonal complex (ST705) and Klebsiella pneumoniae ST15 among faecal carriage of extended-spectrum β-lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.J Med Microbiol. 2017;66:169-174.
- Mirelis B, Navarro F, Miró E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase. Emerg Infect Dis. 2003;9:1024-1025.
- Platteel, T.N., M.A. Leverstein-van Hall, J.W. Cohen Stuart, S.F. Thijsen, E.M. Mascini, B.C. van Hees, J. Scharringa, A.C. Fluit, and M.J. Bonten. 2015. Predicting carriage with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria at hospital admission: a cross-sectional study. Clin. Microbiol. Infect. 21:141–146.

348
PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN UROCULTIVOS Y TRATAMIENTOS ORALES EN UN HOSPITAL COMARCAL

Á. Liesa Tordera, M. Borrás Máñez, C. Rubio Arona, O. Martínez Macias, T. Pascual Martín, V. Pérez Doñate, E. Ibáñez Martínez.

Hospital de la Ribera, Alzira.

Introducción/Objetivos: La instauración de un tratamiento tanto dirigido como empírico resulta cada vez más difícil debido al aumento progresivo de resistencias a antimicrobianos. La falta de opciones vía oral dificulta los tratamientos ambulatorios y supone un problema a varios niveles.

El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de betalactamasa de espectro ampliado (BLEE) en urocultivos en un hospital comarcal, así como valorar las opciones terapéuticas orales disponibles.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de todos los urocultivos positivos en el periodo comprendido entre enero

Tabla 1. Prevalencia de colonización intestinal por EPBLEE por rango de edad. *(Comunicación 347)*

RANGO DE EDADES (años)	**<5 (N=39)**	**5-15 (N=117)**	**16-25 (N=32)**	**26-50 (N=164)**	**51-65 (N=31)**	**66-79 (N=11)**	**>79 (N=8)**	**GLOBAL (N= 402)**
Colonización por EPBLEE (%)	12,82 (5)	6,84 (8)	0	7,93 (13)	0	27,27 (3)	0	**7,21** (29)
Colonización por *Escherichia coli* BLEE (%)	10,26 (4)	5,13 (6)	-	7,32 (12)	-	27,27 (3)	-	6,22 (25)
Colonización por *Klebsiella pneumoniae* BLEE (%)	2,56% (1)	1,71% (2)	-	0,85 (1)	-	-	-	1,00% (4)
p	0,17	0,15	-	**0,011**	-	-	-	**<0,001**

Tabla 2. Características genotípicas y resistencia a antibióticos de los aislados BLEE. *(Comunicación 347)*

	Tipo de β-lactamasa de espectro extendido			**Total**(n=29)
	CTX-M-9	CTX-M-15		
Porcentaje (%)	*Escherichia coli* (n=3)	*Escherichia coli* (n=22)	*Klebsiella pneumoniae* (n=4)	
Otra β-lactamasa (n;%)	-	TEM (14; 63,64); SHV (1; 4,55); OXA-1 (8; 36,36)	TEM (1; 25); SHV (3; 75); OXA-1 (4; 100)	-
Amoxicilina/clavulánico	0,00	31,82 (7)	75 (3)	34,48 (10)
Cotrimoxazol	33,33 (1)	86,36 (19)	100 (4)	82,76 (24)
Gentamicina	66,67 (2)	18,18 (4)	75 (3)	31,03 (9)
Tobramicina	66,67 (2)	18,18 (4)	75 (3)	31,03 (9)
Ciprofloxacino	100 (3)	90,91 (20)	100 (4)	93,10 (27)

del 2017 y septiembre del 2021. El estudio de sensibilidad y la interpretación de BLEE se realizaron mediante el sistema automatizado MICROSCAN® (Beckman Coulter®), aplicando puntos de corte EUCAST. Se incluyó únicamente la primera muestra por paciente y año en la que se aislase *E. coli* y/o *K. pneumoniae*.

Resultados: Se contabilizaron 56.743 urocultivos positivos en el periodo de estudio.

La proporción media (X±SD) de *E. coli* y *K. pneumoniae* aislados respecto al total de positivos fue de 55,40±2,65% y 14,97±1,76%, respectivamente.

La proporción de cepas BLEE de *E. coli* y *K. pneumoniae* respecto los positivos totales fue de 4,45±1,26% y 2,62±0,4% respectivamente, destacando un aumento progresivo medio anual del 19,2% en *E. coli* y del 3,7% en *K. pneumoniae*. En lo referente a la prevalencia relativa intraespecie, en la tabla 1 se observa que *K. pneumoniae* presenta mayor proporción de cepas BLEE que *E. coli*, observándose una tendencia de crecimiento positiva en ambas.

Tabla 1. Proporción (%) de cepas BLEE dentro de cada especie.

	2017	2018	2019	2020	2021
***E. coli* BLEE/ totales**	5,1	8,2	10,0	9,8	9,7
***K. pneumonie* BLEE/ totales**	15,4	17,6	17,9	14,2	17,2

La sensibilidad media de las cepas BLEE queda reflejada en las tablas 2 y 3. En los últimos cinco años se aprecia una pérdida de sensibilidad a todos los antibióticos estudiados en ambas especies. *E. coli* experimenta mayor pérdida relativa de sensibilidad frente a amoxicilina-clavulánico y *K. pneumoniae* frente a nitrofurantoína. Nitrofurantoína es el antibiótico activo frente a mayor porcentaje de cepas *E. coli* BLEE y amoxicilina-clavulánico en *K. pneumoniae* BLEE.

Tabla 2. Sensibilidad (%) de cepas *E. coli* BLEE a diferentes opciones orales.

	2017	2018	2019	2020	2021
Fosfomicina	89	81	90	83	83
Nitrofurantoína	90	86	92	93	92
Ciprofloxacino	12	12	16	18	14
Cotrimoxazol	40	35	42	41	37
Amoxicilina-clavulánico	70	61	41	42	41

Tabla 3. Sensibilidad (%) de cepas *K. pneumoniae* BLEE a diferentes opciones orales.

	2017	2018	2019	2020	2021
Fosfomicina	64	56	50	52	50
Nitrofurantoína	60	74	53	49	56
Ciprofloxacino	12	9	8	14	11
Cotrimoxazol	13	15	11	12	12
Amoxicilina-clavulánico	80	84	89	85	84

Conclusiones

- Las opciones orales en enterobacterias productoras de BLEE son limitadas, especialmente en *K. pneumoniae*, donde amoxicilina-clavulánico es el antibiótico más activo.
- La nitrofurantoína sigue siendo una buena opción como tratamiento empírico para *E. coli* en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por BLEE.

Bibliografía:

- Zboromyrska Y. 14b Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. SEIMC. 2019.

349
PREVALENCIA DE RESISTENCIAS A MACRÓLIDOS Y FLUOROQUINOLONAS POR *MYCOPLASMA GENITALIUM* EN NUESTRA REGIÓN

A. Babinou El Khadari[1], R. Coca Zúñiga[2], M. Aguilera Franco[1], J. Rodriguez Granger[1].

[1]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; [2]Hospital de Baza, Baza.

Introducción: *Mycoplasma genitalium* está progresivamente siendo reconocido como un importante agente de transmisión sexual, siendo causante de uretritis no gonocócica en hombre, cervicitis en mujeres además de enfermedad inflamatoria pélvica junto con un aumento del riesgo de infertilidad. Es un microrganismo muy exigente para su cultivo, dificultando el análisis de las resistencias. Destaca por tener un genoma muy pequeño y carecer de pared de peptidoglicano. Los tratamientos de primera línea son los macrólidos (azitromicina), de segunda línea fluoroquinolonas (moxifloxacino), mostrando poca eficacia la doxiciclina.

Objetivos: El propósito del estudio es realizar un análisis de las resistencias a las dos primeras líneas de tratamiento, de pacientes que acuden a la consulta de enfermedades de transmisión sexual, durante los años 2019, 2020 y 2021.

Material y métodos: Las muestras se clasifican en exudados de tipo endocervical, uretral, vaginal y orina de micción media, siendo el número total de especímenes de 4648. Se realiza la estadística con el programa R commander de R con los siguientes porcentajes obtenidos: Un 53,8 % de las muestras fueron de hombres, mientras que un 46,2 fueron mujeres.

Se usó para la extracción del DNA el kit STARMag Universal Cartridge de Seegene (Seúl, Corea del Sur) en el equipo Microlab STARlet IVD de Hamilton (Nevada, USA). La PCR para detección de ITS se desarrolló con el kit Allplex™ STI Essential Assay de Seegene, y para el estudio de resistencias genotípicas de *M.genitalium* en aquellas muestras positivas para el mismo se uso el kit AllplexTM MG & MoxiR Assay de Seegene usando para ambas PCR en tiempo real el termociclador CFX-96 de Bio-Rad (California, USA).

Resultados: Del total de muestras se obtuvieron resultados positivos para *M.genitalium* en 155 (3,3%), 84 (54,2%) eran de hombres con una edad media de 30 años y 71 (45,8%) de mujeres con una edad media de 24 años. De ellas tras realizar el estudio de resistencias se detectaron mutaciones para macrólidos y fluorquinolonas en 59 (37,8%) y 14 (8,9%) muestras respectivamente en su mayoría procedentes de hombres.

Se identificaron 5 pacientes con dos mutaciones simultáneas para macrólidos en las posiciones 2058 y 2059 de la región V del gen 23S rRNA (A2080G+A2058C;

A2058G+A2059G; A2059G+A2058T; A2050G+A2058C; A2050C+A2050T) y tres pacientes con dos mutaciones simultáneas para fluorquinolonas en las posiciones 247, 248 y 259 de la región QRDR del gen parC siendo las mismas en dos de ellos (A247C+G248A) y (G248T+G259A x2).

Conclusión: Resulta conveniente realizar un correcto análisis de las resistencias que presentan las muestras positivas para *Mycoplasma genitalium* a macrólidos y fluoroquinonas con el gran aporte que esto conlleva para el correcto tratamiento para este tipo de pacientes.

Bibliografía:

- Machalek, D. A., Tao, Y., Shilling, H., Jensen, J. S., Unemo, M., Murray, G., Chow, E. P. F., Low, N., Garland, S. M., Vodstrcil, L. A., Fairley, C. K., Hocking, J. S., Zhang, L., & Bradshaw, C. S. (2020). Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases, 20(11), 1302–1314. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30154-7.

350
PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA (PA) RESISTENTE A CIPROFLOXACINO Y/O DELAFLOXACINO

A. Muñoz Santa[1], C. López Causapé[2], A. Bellés Bellés[1], E. Rojo Molinero[2], M. Font Font[1], M.L. Cruellas Tremps[1], R. Pifarré Teixidó[1], A. Oliver Palomo[2].

[1]Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida; [2]Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción/Objetivo: PA es el principal patógeno causante de infección respiratoria crónica (IRC) en pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística (BQ-no-FQ). La IRC por PA se caracteriza por el desarrollo de resistencia a los antibióticos mediante la adquisición y selección de mutaciones cromosómicas y en asociación a fenotipos hipermutadores. En concreto y de forma mayoritaria, la resistencia a fluoroquinolonas ocurre debido a mutaciones en los genes de la ADN girasa (gyrA y/o gyrB) y/o topoisomerasa IV (parC y/o parE). Las regiones de ADN en las que se localizan estas mutaciones se denominan "*Quinolone Resistance-Determining Regions"* (QRDRs). Así mismo, la sobreexpresión de las bombas de expulsión MexCD-OprJ o MexEF-OprN, se asocia a un alto grado de resistencia a fluoroquinolonas.

El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de PA resistente a ciprofloxacino y delafloxacino en pacientes con BQ-no-FQ, así como caracterizar mediante secuenciación genómica, los mecanismos genéticos de resistencia de PA a estas fluoroquinolonas.

Materiales/Métodos: Se recogieron un total de 134 aislados de 100 pacientes con BQ-no-FQ-(09-19/05-21). Se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de ciprofloxacino y delafloxacino mediante tiras Etest de gradiente de CMI (0,002-32 mg/L). La secuenciación del genoma completo de los aislados resistentes a ciprofloxacino y/o delafloxacino (CMI>0,5 mg/L) se llevó a cabo en el secuenciador MiSeq® (Illumina).

Resultados: La prevalencia de PA resistente a ciprofloxacino fue del 17,9% (24 aislados, 21 pacientes). De estos, el 91,7% fue también resistente a delafloxacino (22 aislados), y el 8,3% sensible (2 aislados). Además el 25% (6 aislados) resultaron ser hiperproductoras de piomelanina y el 37,5% portadoras de carbapenemasa VIM-2 (9 aislados).

En relación al resistoma mutacional frente a fluoroquinolonas, las mutaciones cromosómicas más frecuentemente descritas fueron: (g*yrA*-T83I) (75%) y (*parC*-S87L) (62,5%). En menor frecuencia se detectó: (g*yrA*-D87N) (8,3%), (*parC*-S87W) (12,5%); (*gyrA* - I29T, G75S, T83A, R618W) (4,2%); (*gyrB* – S466F) (8,3%), (*parC* – I259V, E513K, R134H) (4,2%) (L186Q) (8,3%) y (*parE* – E459V, D351G, E459K) (4,2%). En algunos de los aislados, se detectaron también algunas mutaciones *missense* en los reguladores de las bombas MexCD-OprJ (*nfxB*) y MexEF-OprN (*mexS, parS*), a falta de comprobar su efecto sobre la expresión de la resistencia.

Conclusiones: Los resultados muestran una elevada prevalencia de PA resistente tanto a ciprofloxacino como delafloxacino. Entre las mutaciones cromosómicas relacionadas con la resistencia a fluoroquinolonas, en todos los aislados excepto uno, se detectó alguna de las mutaciones clásicas: (*gyrA*-T83I, D87N) y/o (*parC*-S87L, S87W). Las mutaciones *missense* en los reguladores de las bombas MexCD-OprJ y MexEF-OprN, requiere la comprobación de su efecto fenotípico para conocer su contribución a la resistencia a fluoroquinolonas.

Bibliografía:

- López-Causapé, Carla et al. "The Versatile Mutational Resistome of Pseudomonas aeruginosa." Frontiers in microbiology vol. 9 685. 6 Apr. 2018.
- Millar, Beverley Cherie et al. "Delafloxacin--A novel fluoroquinolone for the treatment of ciprofloxacin-resistant Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis." *The clinical respiratory journal* vol. 15,1 (2021): 116-120.
- Redgrave, Liam S et al. "Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success." Trends in microbiology vol. 22,8 (2014): 438-45.

351
PROBLEMÁTICA DE LA RESISTENCIA DE *CAMPYLOBACTER SPP*

A. Serrera Álvarez, R. Coca Zúñiga, J.J. Guerrero Pérez.

Hospital de Baza, Baza.

Introducción: La gastroenteritis por *Campylobacter spp* es generalmente una infección autolimitada que suele tratarse mediante la reposición de líquidos y electrolitos perdidos. El tratamiento antibiótico de elección en la infección grave, recurrente o prolongada, en inmunodeprimidos y embarazadas es Azitromicina.

Objetivos: Estudiar la sensibilidad de Campylobacter spp aislados en nuestro medio durante 1 año (2021) para establecer el tratamiento antibiótico más adecuado.

Material y métodos: Las muestras de heces se procesaron en los medios convencionales y para el estudio de *Campylobacter* se cultivaron en medio Campy (Becton Dickinson). Estas placas se incubaron en condiciones de microaerofília y a 42ºC durante 48 horas. Tras ese periodo, si se observó desarrollo de colonias en la placa, se realizó

estudio de la motilidad y se realizó la prueba de oxidasa y catalasa que son positivas para *Campylobacter spp* (en ningún caso se identificó la especie). Se realizó estudio de sensibilidad a eritromicina, ciprofloxacino y tetraciclina mediante la técnica de difusión en disco en el medio Mueller-Hinton con un 5% de sangre desfibrinada de caballo y 20 mg/L de β- nicotinamida adenina dinucleótido. Para la lectura e interpretación de los antibiogramas se siguieron los criterios de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) para *C. jejuni*.

Resultados: Se procesaron 1095 muestras de heces, se aisló *Campylobacter* spp en 46 muestras (4,2%) de acuerdo a los resultados de motilidad, oxidasa y catalasa. Las tasas globales de resistencia a ciprofloxacino y tetraciclina fueron 93% (N=43) y 78% (N=36) respectivamente. El 98 % de las muestras fueron sensibles a eritromicina (N=45) y por tanto se informó azitromicina como sensible. En el único caso en que la eritromicina fue resistente se informó azitromicina como resistente de acuerdo a las reglas de EUCAST.

Conclusión: Existe una elevada tasa de resistencias a tetraciclinas y quinolonas que impide su uso para el tratamiento de la infección por *Campylobacter spp.* En la actualidad, EUCAST no ofrece puntos de corte para el estudio de sensibilidad a claritromicina o azitromicina cuando el microorganismo es resistente a eritromicina lo que complica el tratamiento.

Bibliografía:

- https://www.eucast.org
- https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia30.pdf

352
PRUEBA DE DETECCIÓN DE INTERFERÓN GAMMA A ANTÍGENOS ESPECÍFICOS DE *M.TUBERCULOSIS* COMPLEX: ANÁLISIS DE RESULTADOS DURANTE EL PERIODO 2018-2021

O. Martinez Macias, M. Borras Máñez, T. Pascual Martin, C. Rubio Arona, V. Pérez Doñate, E. Ibañez Martinez, A. Liesa Tordera.

Hospital de la Ribera, Alzira.

Introducción: Las pruebas para medir la liberación de interferón gamma frente a antígenos específicos de *M.tuberculosis* complex (IGRA) son una alternativa de la prueba de la tuberculina (PT) en el diagnóstico de la infección tuberculosa. Desde la incorporación en 2018 de estas pruebas a nuestro Servicio, han aumentado de forma exponencial conforme han ido pasando los años.

Objetivo: Evaluar los resultados obtenidos de estas pruebas desde el año 2018 hasta el año 2021.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo de los resultados de los IGRA obtenidos en un periodo de 4 años utilizando la prueba Quantiferon-TB GOLD Plus. El protocolo establecido en nuestro hospital para la recogida de muestras está bien establecido, recogiéndose las muestras de 8:30 a 9:30 horas de lunes a jueves. Las muestras se envían el mismo día de la recogida al laboratorio de referencia para la realización de la prueba.

Resultados: Durante el periodo de estudio se realizaron un total de 1131 IGRAs: 31 en 2018, 170 en 2019, 362 en 2020 y 568 en 2021. En total, se obtuvieron 954 resultados negativos, 124 positivos y 53 indeterminados, incluyendo en general a 1053 pacientes. De los resultados indeterminados, a 31 pacientes no se les repitió la prueba y, de las 22 pruebas restantes, 7 pacientes volvieron a dar indeterminado y 8 pacientes negativo. En el 96% de los casos no se realizó PT en paralelo. En el 60% de los casos las peticiones procedían del Servicio de Medicina Interna.

De los resultados IGRA positivos, en el 85% de los casos no se realizó la PT y el 15% restante fueron positivos. Los Servicios con mayor % de positivos fueron: Dermatología y Reumatología (19% respectivamente), Medicina Interna (15%), Medicina Digestiva (13%) y Oftalmología (10%). La radiografía de tórax no se realizó en 79 pacientes, en 42 no se encontró ningún hallazgo significativo y 3 fueron compatibles con tuberculosis pulmonar. En el 37% de los casos se dio tratamiento preventivo antituberculoso y el 5% recibió tratamiento antituberculoso por infección por *M. tuberculosis* complex. Hubo un caso de adenitis cervical en paciente pediátrico por *M.avium* con resultado de IGRA negativo y PT positiva.

Conclusiones: En nuestro hospital, para hacer el despistaje de la infección tuberculosa latente, se utiliza principalmente la prueba de detección de interferón gamma a antígenos específicos de *M.tuberculosis* complex en comparación con la prueba de la PT. Los servicios con mayor % de resultados positivos son los que realizan el despistaje de infección tuberculosa latente por la administración de tratamientos biológicos inmunosupresores, como son Dermatología, Reumatología y Medicina Digestiva.

Bibliografía:

- Mei Zhu. Performance Evaluation of IGRA-ELISA and T-SPOT.TB for Diagnosing Tuberculosis Infection. Clin Lab. 2019 Aug 1;65(8).
- Peter Auguste. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017 Mar 9;17(1):200.
- Arena Shafeque. Fourth-Generation QuantiFERON-TB Gold Plus: What Is the Evidence?. J Clin Microbiol. 2020 Aug 24;58(9):e01950-19.

353
RATIO PROCALCITONINA/PROTEÍNA C REACTIVA (PCT/PCR) EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DEL PACIENTE CRÍTICO CON SEPSIS

P. Esteban Torrella[1], M. González Morales[2], E. Martín García[2], M.I. García Sánchez[2], R. Jiménez -Sánchez[2], L. García De Guadiana-Romualdo[2].

[1]Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia; [2]Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, Cartagena.

Introducción: A pesar de las mejoras logradas en el manejo clínico, las formas graves de la infección, tales como la sepsis y el shock séptico, son las causas principales de mortalidad en los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). La toma de decisiones en las UCI habitualmente se apoyan en el cálculo de escalas como Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), pero su uso ha sido cuestionado. Los biomarcadores pueden ser

herramientas fiables y objetivas para la estratificación del riesgo de en pacientes con sepsis.

La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) son utilizadas de forma habitual para el diagnóstico de infección y la evaluación de la gravedad de la sepsis, pero su limitado valor impide utilizar estos biomarcadores para el pronóstico individual (*Ryo y cols*). Estudios recientes han reportado la utilidad del ratio PCT/PCR en el diagnóstico de infección (*Hahn y cols.*) y en el pronóstico de patologías no infecciosas (*Cho y cols.*).

Objetivo: Evaluar la utilidad del ratio PCT/PCR, calculado al ingreso en la UCI, para predecir la mortalidad en pacientes críticos con diagnóstico de sepsis/shock séptico.

Material y métodos: ***Diseño***: estudio unicéntrico, observacional y prospectivo, incluyendo pacientes que ingresaron en la UCI por sepsis y shock séptico, de acuerdo a los criterios de la definición Sepsis-3.

Magnitudes de laboratorio: al ingreso en UCI, se tomaron muestras de sangrepara la medida de lactato, PCR y PCT y se calcularon el ratio PC/PCT y la escala SOFA

Análisis estadístico: la capacidad discriminatoria de la escala SOFA y biomarcadores se valoró mediante el análisis de curvas Receiver Operating Characteristic (ROC).

Resultados: La población final incluyo 122 pacientes adultos [edad mediana: 65 años (AIQ: 52-72); 68 (55,7%) varones] ingresados en la UCI con diagnóstico de sepsis (52,5%) o shock séptico (47,5%). La tasa de mortalidad a los 28 días fue del 27%. La escala SOFA fue significativamente más alta en los pacientes que fallecieron (Mediana [IQR]: 11 [9-14] vs. 7 [5-9]). Los hallazgos de laboratorio se recogen en la siguiente tabla:

	No fallecidos n=89 (73%)	**Fallecidos** n=33 (27%)	**p**
PCR[1] (mg/dL)	23,1 (12,2)	23,3 (14,0)	0,940
PCT[2] (ng/mL)	11,3 (5,4-32,7)	15,0 (5,6-71,0)	0,370
Ratio PCT/PCR	0,79 (0,26-1,44)	1,10 (0,19-2,88)	0,431
Lactato[2]	2,0 (1,0-3,0)	4,0 (2,2-6,9)	<0,001
[1]Media (DE) [2]Mediana (AIQ)			

El rendimiento de las diferentes variables se recoge en la tabla siguiente:

	AUC ROC	**IC 95%**	**p**
PCR	0,493	0,375-0,610	0,901
PCT	0,553	0,426-0,680	0,370
Ratio PCT/PCR	0,546	0,418-0,975	0,431
Lactato	0,743	0,646-0,840	<0,001
SOFA	0,826	0,747-0,889	<0,001

Conclusión: Los biomarcadores de inflamación/infección evaluados, PCR y PCT, carecieron de valor para la estratificación del riesgo en pacientes críticos con sepsis, y su rendimiento no fue mejorado por el ratio PCT/PCR. La medida de un marcador de hipoperfusión tisular, el lactato, y el cálculo de la escala SOFA pueden ser herramientas útiles para la identificación precoz de pacientes de alto riesgo y facilitar la toma de decisiones para su manejo.

Bibliografía:

- Ryoo SM. The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. Sci Rep. 2019;9(1):6579.
- Hahn WH. Is procalcitonin to C-reactive protein ratio useful for the detection of late onset neonatal sepsis? J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Mar;31(6):822-826.
- Cho J. Procalcitonin to C-reactive protein ratio is associated with short-term mortality in ischemic stroke patients: preliminary report. Arch Med Sci. 2020 Oct 23;18(2):344-352.

354
SEGUIMIENTO DE MARCADORES SEROLÓGICOS DEL COVID DURANTE UN PERÍODO DE 9 MESES POSTVACUNACIÓN

C. Aibar Valero, L. Mula Sicart, J. Rodríguez Montes, G. Robles Clavell, A. Rodríguez Peña, J. Huguet Ballester.

SYNLAB, Diagnosticos Globales, Barcelona.

Introducción: Desde finales del primer trimestre de 2020 se han desarrollado numerosos métodos de detección y cuantificación de anticuerpos séricos IgG, IgM e IgA, y se han distribuido diversas vacunas que han sido efectivas en el proceso de frenar el progreso de la enfermedad hacia estadios de gravedad.

Objetivo: Evaluar la utilidad y el comportamiento evolutivo de 4 marcadores serológicos (anticuerpos IgG) en trabajadores de nuestro centro sanitario, postvacunación frente al SARS-CoV-2 (Comirnaty ™), durante un período de 9 meses.

Material y métodos: Estudio observacional y retrospectivo, en el que participaron 56 profesionales sanitarios voluntarios de nuestro centro, realizado entre febrero y diciembre de 2021.

La edad media del grupo fue de 44 años, participando 44 mujeres y 12 hombres. Antes de la vacunación, 11 de estos trabajadores habían enfermado por el COVID-19.

Se pautó el siguiente calendario de recogida de muestras: a los 14 días post primera dosis, a los 21 días post segunda dosis y a los 2, 4, 6 y 9 meses post segunda dosis.

Se analizó la IgG con 4 reactivos diferentes: SARS-CoV2 IgG II Quant (Abbott Laboratories SA) y SARS-CoV2 IgG (Abbott Laboratories SA) en el analizador Architect ISR2000, LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG (Diasorin) en el analizador Liaison® XL Analyzer, y Anti-SARS-CoV-2 ELISA (Euroimmun) en el analizador Sprinter XL.

Para los cálculos estadísticos se utilizó el programa informático Medcalc (R)

Resultados: De los 56 voluntarios iniciales sólo se pudieron incluir 46 (8 personas no pudieron completar todos los tiempos de muestreo y 2 se excluyeron por haberse infectado entre la 5ª y 6ª toma de muestra).

En todos los participantes, incluidos los 11 voluntarios que habían enfermado antes de la vacunación, la concentración más elevada de anticuerpos frente a proteína S se obtiene a los 21 días post segunda dosis de la vacuna. A partir de este punto, se observa como las concentraciones medidas van descendiendo progresivamente. Los anticuerpos frente a la proteína N se mantienen bajos y no muestran variación (Tabla 1).

N=46	14 DIAS POST 1ª	21 DIAS POST 2ª	2 MESES POST 2ª	4 MESES POST 2ª	6 MESES POST 2ª	9 MESES POST 2ª
ABBOTT IgG	Anticuerpos IgG frente RBD de la proteína S					
Mediana (BAU/mL)	80.85	4116.82	1308.9	487.19	216.91	117.13
ABBOTT IgG	Anticuerpos IgG frente a la proteína de la nucleocápside					
Mediana (Índice)	0.05	0.06	0.04	0.04	0.03	0.03
DIASORIN	Anticuerpos IgG frente la proteína trimérica espicular					
Mediana (BAU/mL)	458	2080	1695	890.5	549	312
EUROIMMUN IgG	Anticuerpos IgG frente dominio S1					
Mediana (Índice)	4.27	9.89	8.98	8.83	6.29	4.32

Conclusiones: La vacuna recibida Comirnaty™ produce inmunidad frente a la proteína de la espícula del virus. 3 de los reactivos utilizados se dirigían frente la proteína S y se comportan de forma parecida concluyendo que se podrían utilizar en el control y seguimiento de los pacientes vacunados con esta vacuna.

El reactivo dirigido frente a la proteína N no tiene utilidad en el seguimiento de estos pacientes vacunados y se utiliza para poder diferenciar una reinfección post vacunación.

Bibliografía:

- Wesley H Self, et all. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions - United States, March-August 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Sep 24;70(38):1337-1343. doi: 10.15585/mmwr.mm7038e1

355
SÍNDROME DE FUGA CAPILAR SISTÉMICA (ENFERMEDAD DE CLARKSON) EN RELACIÓN CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2: DESCRIPCIÓN DE UN CASO

M.Á. Ruiz Ginés[1], M.P. Picazo Perea[1], J.A. Ruiz Ginés[2], M. Fernández-Rufete Lozoya[1], M.C. Gutiérrez Meléndez[1], V. Portillo Maestre[1], L.M. Rueda Durán[1], D. Benítez Segura[3].

[1]Hospital Universitario de Toledo, Toledo; [2]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; [3]Centro Regional y Servicio de Transfusión del Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo.

Introducción: En el contexto de la pandemia por coronavirus (COVID-19), se están observando, además del desarrollo del conocido síndrome respiratorio agudo severo asociado (SARS-CoV-2), la aparición de numerosas patologías inmunitarias secundarias. Uno de estos raros cuadros autoinmunes simultáneos con la infección por SARS CoV-2, es el denominado síndrome de fuga capilar sistémica (SFCS), también conocido como enfermedad de Clarkson, que cursa con episodios de shock hipovolémico y, cuyo factor desencadenante, suele ser una infección, generalmente, vírica. Presentamos un paciente que presentó una infección por COVID-19 concomitantemente con SFCS.

Exposición del caso: Varón de 38 años, sin antecedentes patológicos, remitido a urgencias por dolor abdominal difuso y malestar general. El paciente refería mialgias difusas, disnea e intenso dolor en ambas piernas. La astenia y la anorexia fueron en aumento, con dolor abdominal generalizado (en ausencia de náuseas, vómitos o diarrea), de predominio epigástrico, junto con edema difuso. Su estado progresó rápidamente a shock hipovolémico, con presión arterial en torno a 70/50mmHg, frecuencia-respiratoria de 28rpm, frecuencia-cardiaca de 123lpm, mala perfusión periférica y temperatura corporal de 38ºC, motivo por el que ingresó en UCI.

Los exámenes de laboratorio revelaron acidosis metabólica láctica (pH 7,21 y lactato 40mg/dL), junto con insuficiencia renal aguda tipo III (clasificación Acute-Kidney-Injury-Network [AKIN]), de perfil prerrenal (sodio urinario <3 mmol/L) y creatinina 3,8mg/dL, calcio 8,7mg/dL y fósforo 10,3mg/dL. El hemograma mostró hemoconcentración (hemoglobina 23,6g/L y hematocrito 70,0%), leucocitosis (36,5x10^9/L), Dímero-D 1342ng/mL y trombocitopenia. Hipoproteinemia (3,5g/dL) e hipoalbuminemia (1,7g/dL) con niveles elevados de creatincinasa (39.000U/L) y rabdomiolisis. Ecocardiograma mostrando una función miocárdica normal con signos de hipovolemia. La tomografía computarizada de tórax reveló opacidades en vidrio esmerilado junto con patrón miliar difuso bilateral compatible con neumonía por SARS-CoV-2. Dicha infección fue confirmada mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa con *transcriptasa inversa* (RT-PCR) a través de un hisopo orofaríngeo. Hemocultivos: negativos.

Discusión: El diagnóstico de SFCS se realizó por la asociación de hipotensión, hipovolemia, hemoconcentración e hipoalbuminemia en el contexto de infección simultánea por coronavirus SARS-CoV-2.

El SFCS es un trastorno infrecuente que puede ser secundario a neoplasias hematológicas, trastornos autoinmunes, tóxicos, medicamentos, infecciones (especialmente virus responsables de infecciones del tracto respiratorio) o idiopático.

El SFCS es la consecuencia de una secreción masiva de mediadores inflamatorios desencadenados en respuesta al SARS-CoV-2 que conducen a un aumento de la permeabilidad vascular a través de la interrupción de las uniones intercelulares que separan las células endoteliales. Entre los casos descritos en la bibliografía figuran episodios previos de SCFS desencadenados tras infección por SARS-CoV-2 o vacunación, pudiendo llegar a alcanzar mortalidades en torno al 50%. Sería de gran importancia realizar un seguimiento de estos pacientes, a fin de controlar posibles recurrencias, e incluso, evaluar la opción de la administración de inmunoglobulina-IV como profilaxis a la administración de las dosis vacunales. Por todo ello, tanto la infección por SARS-CoV-2 como la vacunación contra la COVID-19 son posibles factores desencadenantes, siendo recomendable tenerlo presente en el abordaje diagnóstico y terapéutico.

Bibliografía:

- *M. Matheny et al. Severe exacerbations of systemic capillary leak syndrome after COVID-19 vaccination: a case series. Ann Intern Med, 174 (2021), pp. 1476-1478*
- *C. Lacout et al. A new diagnosis of systemic*

capillary leak syndrome in a patient with COVID-19. Rheumatology (Oxford), 60 (2021), pp. e19-e20.
- *A. Beber et al. Systemic capillary leak syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection: case report and systematic review. Scand J Rheumatol, 51 (2022), pp. 67-69.*

356
UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES DE TROMBOINFLAMACIÓN "CLÁSICOS" PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES COVID-19 LEVES DADOS DE ALTA DESDE EL SERVICIO DE URGENCIAS

L. García De Guadiana Romualdo[1], Á. Puche Candel[1], E. Martín García[1], M.T. Orgaz Morales[1], E. Montoro Jorquera[1], A. Blázquez Abellán[1], M. González Morales[1], P. Esteban Torrella[2].

[1]Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena; [2]Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia.

Introducción: La medicina de laboratorio juega un papel esencial en el diagnóstico y manejo del paciente COVID-19. Numerosos biomarcadores han sido utilizados para la estratificación del riesgo en el paciente COVID-19, patología asociada a un estado protrombótico e hiperinflamatorio. Sin embargo, la mayoría de estudios se han centrado en pacientes que requieren ingreso hospitalario y el posible papel pronóstico de biomarcadores fácilmente disponibles en los laboratorios de urgencias en pacientes COVID-19 leves apenas ha sido evaluado.

Objetivo: Analizar la utilidad de diferentes biomarcadores de tromboinflamación "clásicos" para la estratificación del riesgo de pacientes COVID-19 dados de alta desde el Servicio de Urgencias (SU) para manejo ambulatorio.

Material y métodos: ***Diseño y población***: estudio unicéntrico y prospectivo incluyendo pacientes adultos sintomáticos con diagnóstico confirmado de COVID-19 que acudieron al SU de nuestro hospital y que fueron dados de alta para seguimiento ambulatorio. Los criterios de alta fueron: presencia de estabilidad hemodinámica y ausencia de insuficiencia respiratoria (frecuencia respiratoria ≤ 24 respiraciones/minuto y saturación de oxigeno ≥ 94%). Se definió como evento la revisita al SU, por síntomas asociados a la infección por SARS-CoV-2, requiriendo ingreso hospitalario en un período de 14 días desde el alta en el SU.

Magnitudes de laboratorio: en todos los pacientes se extrajeron, al ingreso en el SU, muestras de sangre para la medida o cálculo de los siguientes biomarcadores tromboinflamatorios: dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), recuento de plaquetas y ratio neutrófilos-linfocitos.

Análisis estadístico: la capacidad discriminatoria de los biomarcadores evaluados se valoró mediante el análisis de curvas ROC y, en base al índice de Youden, se calculó el punto de corte óptimo para cada magnitud, así como su sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos (VPP/VPN).

Resultados: La población final incluyó 145 pacientes (edad media: 51,3 años, DE: 16.8; 51,7% varones). Cuarenta y un pacientes (28.3%) revisitaron el SU y 19/145 (13,1%) requirieron ingreso hospitalario en un período de 14 días desde el alta. Los hallazgos de laboratorio y el rendimiento de aquellos biomarcadores en los que se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos se recogen en estas tablas:

	No revisita al SU con ingreso hospitalario n=126 (86,9%)	**Revisita al SU con ingreso hospitalario n=19 (13,1%)**	***p*-value**
LDH (U/L)	206 (166-243)	264 (246-387)	***<0.001***
Ferritin (mg/L)	193 (84-314)	455 (426-720)	***<0.001***
PCR (mg/L)	15.1 (5.4-33.2)	38.4 (18.2-58.0)	***0.003***
IL-6 (pg/mL)	18.1 (7.7-32.5)	37.6 (26.8-56.6)	***0.001***
NLR	2.9 (2.0-4.8)	4.02 (3.1-5.2)	0.058
Platelet count (*10^9/L)	209 (170-255)	179 (169-200)	0.097
D-dimer (ng/mL FEU)	469 (271-749)	440 (319-655)	0.979

	AUC ROC	**Cutoff**	**S**	**E**	**VPP**	**VPN**
Ferritina	0,832	≥304 mg/L	88,2	72,6	30,6	97,8
LDH	0,802	≥237 U/L	82,4	69,8	28,0	96,5
IL-6	0,767	≥19,3 pg/mL	92,9	52,9	24,1	97,9
CRP	0,713	≥14,8 mg/L	94,7	49,2	22,0	98,4

Conclusión: En pacientes COVID-19 aparentemente estables, ferritina y LDH mostraron un elevado rendimiento (AUC > 0,8) para la estratificación del riesgo y pueden ser útiles como criterios para la toma de decisiones de los clínicos del SU respecto al alta vs. ingreso hospitalario.

Bibliografía:

- Gutiérrez Gabriel S. Biological markers and follow-up after discharge home of patients with COVID-19 pneumonia. Emergencias 2021;33:174-180.
- Menditto VG. Predictors of readmission requiring hospitalization after discharge from emergency departments in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021;46:146-9.
- Llorens P. An integrated emergency department/hospital at home model in mild COVID-19 pneumonia: feasibility and outcomes after discharge from the emergency department. *Intern Emerg Med* 2021;16:1673-82.

357
VALORACIÓN DE MUESTRAS POSITIVAS Y DUDOSAS DE SÍFILIS OBTENIDAS MEDIANTE LA TÉCNICA DE QUIMIOLUMINISCENCIA VIRCLIA®

R. Coca Zúñiga, A. Serrera Álvarez, L. Ros Vidal, J.J. Pérez Guerrero.

Hospital de Baza, Baza.

Introducción: En los últimos años muchos laboratorios están implementando algoritmos de despistaje inverso basados en una primera técnica treponémica automatizada seguida, en caso de positividad, de un test reagínico confirmatorio.

Objetivo: Valorar los resultados de las muestras positivas y dudosas obtenidas por la técnica de quimioluminiscencia Virclia (Vircell).

Material y métodos: El diagnóstico serológico se realizó mediante una determinación inicial de anticuerpos treponémicos por quimioluminiscencia SYPHILIS VIRCLIA® IgG+IgM MONOTEST(VIRCELL). El resultado proporcionado por el equipo es un índice obtenido entre las unidades relativas de luminiscencia (RLU) de la muestra y las RLU del calibrador. Cuando este índice es >1.1 se considera positivo, si se encuentra entre 0.9-1.1 el resultado es dudoso y si es <0.9 negativo. En aquellos casos en los que el resultado fue positivo o dudoso se completó el estudio mediante una prueba treponémica (TPHA) y una prueba no treponémica (RPR). De forma retrospectiva se estudió la edad, sexo, diabetes (valores normales 75-115 mg/mL) y se comprobó si en los 3 meses anteriores, para valorar posibles falsos positivos, hubo positividad a factor reumatoide (positivo >15UI/mL), serología de Borrelia (anticuerpos totales), serología de Epstein Barr (IgM) y/o diagnóstico de tuberculosis.

Resultados: Durante el año 2021 se realizaron 791 determinaciones de sífilis mediante la técnica CLIA. La media de edad fue 64 años (15-95) y el 64% de los pacientes fueron mujeres (506). De las 791 muestras, se obtuvo un resultado negativo en 687 (87%), positivo en 74 (9%) y dudoso en 30 (4%). De las 74 muestras positivas, 60 obtuvieron un índice inferior a 5, de ellas sólo una muestra con índice de 3.71 tuvo la prueba TPHA positiva y RPR negativa. Todas las muestras positivas con un índice superior a 6 (N=14) fueron positivas mediante el TPHA (título de 1/80 o superior) y de estas 3 fueron positivas también mediante RPR que se corresponden con los valores más altos obtenidos mediante quimioluminiscencia con índices de 16, 20 y 21 respectivamente. Todas las muestras con resultado dudoso fueron negativas para el TPHA y RPR. El 19% de los pacientes con resultado discordante entre la prueba treponémica y TPHA eran diabéticos (N=17), el 80% mayores de 65 años (N=71) y en el 17% de estos pacientes (N=15) se solicitó prueba de factor reumatoide en los 3 meses anteriores siendo positiva en 3. Ninguno de los pacientes con resultados falsos positivos tuvo serología positiva para Borrelia o Epstein Barr, ni pruebas positivas para tuberculosis cuando se solicitó.

Conclusión: El 100% de las determinaciones positivas y dudosas con un índice inferior a 2 tuvieron resultados discordantes con el TPHA y RPR, por ello creemos que éste sería un punto de corte más adecuado para sospechar un falso positivo lo que reduciría considerablemente el número de muestras que hay que confirmar. Los índices más elevados se relacionaron con pruebas treponémicas y no treponémicas positivas. En nuestro estudio la edad podría ser el principal condicionante para la obtención de falsos positivos ya que el 80 % eran mayores de 80 años.

Bibliografía:

- https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/sifilis2.pdf

358
VULVOVAGINITIS CAUSADA POR *EMPEDOBACTER FALSENII*. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Martín Llorente, J. Galvéz Remón, E. Jiménez Varo.

Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción, La Línea de Concepción.

Introducción: La vulvovaginitis (VV) es una de las afecciones más frecuentes en la atención primaria.

La etiología más común de VV infecciosa es la vaginitis por Candida, vaginosis baceriana y tricomoniasis.

Empedobacter falsenii, anteriormente conocida como *Wautersiella falsenii*, es un patógeno oportunista, bacteria gram negativa no fermentadora perteneciente a la familia *Flavobacteriaceae*. Es una especie aeróbica, con forma de bastón, productora de un pigmento de color amarillo. Ureasa e indol positiva, no reduce nitratos, citrato negativa y fosfatasa alcalina positiva.

Reporte del caso: Mujer de 68 años, que acude a su médico de familia en múltiples ocasiones por presentar prurito vulvar, disuria y polaquiuria. En todas las ocasiones, se le solicita urocultivo, realizándose un *screening* de la muestra de orina por citometría de flujo resultando siempre negativo, por lo que no se realiza cultivo de la muestra.

Tras revisar la historia clínica de la paciente y teniendo en cuenta los resultados de la citometría, desde el Servicio de Microbiología se solicita un exudado vaginal. En la tinción de Gram se observó un desplazamiento de flora. La muestra se sembró en Agar Sangre, Agar Chocolate, Agar Thayer-Martin y Sabouraud y las placas se incubaron a 37 °C durante 48 horas. Las colonias sospechosas aisladas crecieron en Agar Sangre y Agar Chocolate y se identificaron utilizando un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo de ionización por desorción láser asistido por matriz (MALDI-TOF MS).

Posteriormente, se utilizó el sistema MicroScan WalkAway 40 plus, para las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos con un panel de 21 antibióticos.

El aislado fue sensible a amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, cefoxitina, cefepima, levofloxacino, ciprofloxacino y tigeciclina, con resistencia al resto de antibióticos estudiados como carbapenémicos, aminoglucósidos, cefuroxima y cefotaxima. Por tanto, el aislado mostró resistencia fenotípica a la mayoría de los antimicrobianos disponibles.

Discusión: Se han reportado pocos casos de infecciones en los que el agente etiológico sea *E. falsenii*, por lo que se tiene poco conocimiento sobre la epidemiología y la importancia clínica de este organismo.

El perfil de resistencia obtenido coincide con la bibliografía existente.

Las infecciones del aparato genital femenino presentan una sintomatología que puede ser común y resulta muy difícil distinguir dichas infecciones entre sí solo con los síntomas, siendo necesario la correcta elección de la muestra y el estudio microbiológico para establecer el diagnóstico.

Bibliografía:

- Velden LBJ. First report of a *Empedobacter falsenii* isolated from the urine of an infant with pyelonephritis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2012;74(4):404-405.
- Traglia GM. Draft genome sequence of *Empedobacter* (formerly *Empedobacter*) *falsenii* comb. Nov. Wt282, a strain isolated from a cervical neck abscess. *Genome Announc*. 2015;3(2):235-245.

INSTRUMENTOS E INTERFERENCIAS

359
¿REPERCUTEN EN EL CÁLCULO DEL ÍNDICE ANDROGÉNICO LIBRE LAS LIMITACIONES DE LOS INMUNOENSAYOS?

G. Velasco De Cos[1], M. Iturralde Ros[1], A. Guerra Ruiz[1], S. Torres Robledillo[1], B. Fernández Fernández[1], G.A. Zapata Maldonado[1], A. Moyano Martínez[2], C. Ramos Martinez[1].

[1]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; [2]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

Introducción: El índice androgénico libre (IAL) es una estimación sencilla de la testosterona biodisponible cuyo cálculo emplea las determinaciones de testosterona total y SHBG (Sex hormone binding globulin). La determinación de estos dos analitos se realiza por inmunoensayo empleando quimioluminiscencia y los diferentes anticuerpos disponibles en el mercado hacen que los resultados obtenidos entre las distintas casas comerciales sean variables. Por ello el laboratorio debe asegurar, ante un cambio de metodología, que los resultados informados puedan ser correctamente interpretados por el clínico.

Objetivo: Nuestro estudio busca evaluar las diferencias en el cálculo del índice androgénico calculado a partir de la determinación de SHBG y testosterona total entre los analizadores Atellica y Maglumi2000.

Material y métodos: Se realizaron determinaciones sobre 64 muestras de ambos parámetros en base a los documentos "Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida" (2011) de la SEQC y "Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio" (2013) de AEBM. Los autoanalizadores empleados fueron el Atellica IM de Siemens Healthineers y el Maglumi2000 de Snibe. Adicionalmente se realizó la determinación de testosterona libre en el Maglumi2000 para buscar correlación entre el IAL en cada método y el valor de la misma. Se emplearon los programas estadísticos Medcal y SPSS 25.0.

Resultados: Los resultados de las comparaciones de métodos aparecen resumidos en la siguiente tabla:

Bland -Altman		**Media de las diferencias (IC95%)**	
	SHBG	0.745 (0.683 a 0.806)	
	Testosterona	0,544 (-0,832 a -0,256)	
	IAL	1,229 (0,961 a 1,496)	
Passing-Bablok		**Ordenada en el origen(IC95%)**	**Pendiente(IC95%)**
	SHBG	-0.946 (-5.665 a 5.340)	0,770 (0.637 a 0.854)
	Testosterona	-0,03913 (-0,1115 a 0,02224)	0,7211 (0,6327 a 0,8273)
	IAL	-0,002 (-0,01648 to 3,3305)	1,080 (1,000 a 1,259)
Coeficiente de correlación (IC95%)	SHBG	0.549 (0.354 a 0.698)	
	Testosterona	0,940 (0,908 a 0,962)	
	IAL	0,907 (0,8514 a 0,9429)	

Al analizar los resultados de IAL con los valores de testosterona libre mediante el coeficiente de correlación de Sperman se obtuvo significación para ambos métodos ($p<0,001$), sin embargo los valores de Rho fueron superiores para la técnica del maglumi2000 ($\rho=0,885$ vs $\rho=0,759$).

Conclusión: Al estudiar las determinaciones de testosterona y SHBG por separado se demuestra que ambas técnicas no son intercambiables.

A pesar de las discordancias conocidas para el inmunoensayo en diferentes determinaciones y de manera tan importante en la determinación de la testosterona, podemos afirmar según nuestro estudio que el índice androgénico libre si es comparable aun utilizando diferentes metodologías, al menos con estos dos métodos (Regresión de Passing-Bablok IC 95% de la ordenada incluye el 0 e IC95% de la pendiente incluye valor 1). Según la regresión de Passing-Bablok ambos métodos son intercambiables, esto no es así cuando se emplea el diagrama de Bland-Altman (IC95% de la media no incluye el 0)

Otro punto importante de nuestro estudio es que ambos cálculos del índice androgénico correlacionaron de manera significativa con el ensayo de Testosterona libre utilizado (Maglumi 2000), lo que quizás apoyaría la utilización de este último parámetro hasta la posibilidad de implementación de tecnología LCMS.

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 comisión de metrología, Sociedad española de química clínica (SEQC), 2011.
- 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.

360
A PROPÓSITO DE UN CASO: VALORES ANALÍTICOS CRÍTICOS SIN CAUSA APARENTE

M.Á. Muñoz Rodríguez, S. Casais Muñoz, A. Aguilar Romero, J.E. Gómez Sanz, P. De Ribera Pieras, S. Sánchez Fernández-Pacheco, M.G. López Esteban, I.J. Virseda Chamorro.

Hospital Central de la Defensa, Madrid.

Introducción: La macroglobulinemia de Waldenström (WM) es considerada un subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH) que afecta a la serie linfocitaria, poco frecuente en nuestro medio (incidencia menor de 10 casos por millón de habitantes) y de progresión lenta. La WM comienza con uno o más cambios adquiridos (mutaciones) del ADN de un solo linfocito B. El proceso neoplásico origina una superproducción de una inmunoglobulina tipo M (IgM) que dependiendo de su magnitud puede originar que las muestras sanguíneas presenten características de hiperviscosidad.

Los principales síntomas que presentan los pacientes son fatiga o cansancio, anorexia sin causa aparente, esplenomegalia, ganglios inflamados, debilidad y sangrado sin explicación. No existe un fármaco como indicación terapéutica para esta patología y normalmente se tratan sólo los síntomas.

Exposición del caso: Paciente mujer de 84 años acude al Servicio de urgencias por molestias vaginales con diagnóstico de sospecha de una posible infección de tracto urinario (ITU). Se solicita al laboratorio un hemograma, sistemático de orina, pruebas bioquímicas y gasometría arterial.

Se obtienen los siguientes resultados en la primera muestra:

PARÁMETROS	SUERO	GASOMETRÍA
Na	65,6 mmol/L	144 mmol/L
K	1,88 mmol/L	3,70 mmol/L
Cl	46,5 mmol/L	108 mmol/L
ALT	5,33 U/L	
AST	8,11 U/L	
AMY	4,67 U/L	
BILT	1,45 mg/dL	
Ca total	4,41 mg/dL	1,88 mg/dL (Ca iónico)
Creat	0,29 mg/dL	
PCR	0,497 mg/dL	
GLU	56,7 mg/dL	

De entre los resultados del hemograma destacan $1{,}71 \times 10^6$ hematíes/µL, 6,40 g/dL de hemoglobina (Hb), un hematocrito del 19,8% y un volumen corpuscular medio (VCM) de 115,8 fL.

Tras contactar con el Facultativo médico responsable de la paciente y comentar los resultados y la importante discrepancia entre algunos parámetros se sospecha de una posible dilución de la muestra y se solicita una segunda extracción sanguínea de la que se obtienen unos resultados muy similares a los anteriores.

PARÁMETROS	SUERO
Na	62,4 mmol/L
K	1,77 mmol/L
Cl	45 mmol/L
Creat	0,213 mg/dL
PCR	0,771 mg/dL
GLU	61,1 mg/dL

Destacar la dificultad que presentó el analizador cobas c503 en plataforma COBAS PRO® con múltiples alarmas de aspiración anómala de muestra.

Revisando la historia clínica de la paciente encontramos que se encuentra diagnosticada de WM y al revisar la ficha técnica de los reactivos utilizados encontramos que existe una referencia a la citada patología que afirma que en casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos.

Discusión: Al realizar la validación clínica de los resultados incluimos como comentario a los resultados que los resultados no son fiables debido a que por las características de la muestra los analizadores no pueden realizar un pipeteo exacto de volumen de muestra y que los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente y los resultados de otros exámenes.

Bibliografía:

- Bakker AJ, Gammopathy in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention, Clin Chem Lab Med 2007; 45(9): 1240-43.

361
ABORDAJE DE LA INTERFERENCIA POR PARAPROTEINAS EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS, A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Núñez Gárate, M. Pallarés Borràs, A. Sánchez García, Y. Donate Serra, J. Medina Ugarelli, T. Villalba Hernández, N. Ramos González.

CATLAB, Terrassa.

Introducción: La paraproteinemia, o presencia de proteína monoclonal en sangre, aparece en una gran variedad de patologías hematológicas, entre ellas el Mieloma Múltiple y la Leucemia de Células Plasmáticas (LCP).

La presencia de paraproteína puede interferir en numerosas mediciones del laboratorio clínico, incluyendo aquellas que se realizan mediante nefelometría, turbidimetría o por inmunoensayos.

Exposición del caso: Mujer de 42 años sin antecedentes patológicos acude a Urgencias por astenia e hipermenorrea. En la analítica destaca una marcada anemia macrocítica con hemoglobina de 4,4 g/dL. En la revisión del frotis se detectó un 25% de células plasmáticas en sangre periférica, que al completar estudio se confirmó que se trataba de una LCP. La concentración de proteínas resultó de 175 g/L, y en el proteinograma se identificó un pico monoclonal IgG Kappa.

Para el análisis de este suero el primer problema fue su separación; tras realizar una primera centrifugación del suero de la paciente, se observó un sobrenadante muy escaso de consistencia muy viscosa que en el analizador (cobas 6000 de Roche Diagnostics®) dio la alarma “Error de aspiración de muestra”. A pesar de sucesivas centrifugaciones de la muestra la cantidad de suero fue insuficiente para realizar las diferentes pruebas solicitadas. Dada la viscosidad y escasez de la muestra, se realizaron diluciones seriadas pudiendo obtener resultados sin alarmas en las determinaciones. Se añadió un comentario en el informe avisando de “Dificultad en la separación del suero, que puede interferir en la medida de la prueba”.

Para la determinación de los iones se recomendó al clínico que enviara muestra de gasometría, para poder realizar la medición por potenciometría directa y evitar la interferencia. Además, los iones se analizaron también en suero mediante este método para valorar posibles discordancias.

Respecto a la coagulación, se recomendó valorar la existencia de tendencia hemorrágica (las interferencias por paraproteínas pueden tener expresión clínica variable).

Discusión: Una concentración elevada de paraproteína puede interferir en las diferentes mediciones del laboratorio:

- Aumento de la viscosidad del suero o del plasma por una disminución del compartimento acuoso de la muestra.
- Precipitación de las paraproteína con los reactivos empleados durante el procedimiento de medida.
- Interferencia con los inmunoensayos debido a su interacción con los reactivos de anticuerpos específicos.
- La presencia de paraproteína puede interferir con los factores de coagulación (proteínas) dando resultados equívocos.

A nivel del laboratorio de urgencias, la manera más accesible de tratar este tipo de muestras es mediante la dilución con suero fisiológico, aunque la bibliografía

recomiende otras metodologías (tratamiento con mercaptoetanol o mediante precipitación con PEG).

En el caso de esta paciente, diagnosticada de una LCP de *novo*, tras varios ciclos de tratamiento y posterior alotransplante, se consiguió reducir la concentración de componente monoclonal, no detectando interferencias a partir de una concentración de proteínas de 115 g/L.

Bibliografía:

- Pallavi B. An unique encounter with paraprotenemia. J Lab Physicians 11;2019;391-393.
- Mitchell R. McGill. Falsely Elevated Plasma Creatinine Due to an Immunoglobulin M Paraprotein. Am J Kidney Dis. 68;2016;789-792.
- Sutirtha C. Improper serum separation on gel tubes: a trivial laboratory problem or an indicator of monoclonal gammopathy? Clin Chem Lab Med 2014;1-4.
- Martín García A. Interferencia en la medida turbidimétrica de la transferrina sérica debida a la presencia de un componente monoclonal inmunoglobulina M. Química Clínica 26;2007;213-215.
- RicoRios N. Multiple myeloma and acquired von Willebrand disease: a combined cause of preanalytical interference causing gel formation? Annals of Clinical Biochemistry. 55;2018;181-184.

362
AMILASEMIA PERSISTENTE EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO, ¿VERDADERO O FALSO?

M.J. González Gómez, A. De La Cruz Benito, M.E. Lopez Guio, A.C. Atuncar Huaman, I. Tejedor Martinez, M. Pascual Loren.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesus, Madrid.

Introducción: Las macroenzimas son enzimas que se encuentran en nuestro organismo formando complejos de alto peso molecular, que se producen por polimerización de la propia enzima o por unión a otros componentes del plasma como inmunoglobulinas mayoritariamente.

Los pacientes con una macroenzima presentan, con frecuencia, valores persistentemente elevados de una enzima en suero, asociado o no a sintomatología. Esta elevación es consecuencia del tamaño que presenta el complejo enzima-inmunoglobulina, ya que no puede eliminarse a través del riñón, disminuyendo así el aclaramiento de la enzima implicada.

Diversas publicaciones afirman la existencia de macrocomplejos para muchas enzimas que se miden habitualmente en los laboratorios clínicos, entre las que se encuentran la amilasa, la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa, entre otras, ya que todas las enzimas son candidatas a formarlos.

La prevalencia de este tipo complejos es baja, de hecho, su prevalencia real, a día de hoy, se desconoce. Estudios realizados exponen que la macroamilasemia, es la más detectada (1%-3,5%).

Exposición del caso: Paciente diagnosticado de enfermedad de Crohn en seguimiento desde los 4 años por Gastroenterología, que se encuentra en tratamiento con azatioprina. En una analítica de control se objetivan niveles elevados de amilasa, por lo que, ante sospecha de pancreatitis por azatioprina, se sustituye dicho fármaco por metotrexato. Tras el cambio, se siguen observando niveles elevados de amilasa, sin clínica asociada a pancreatitis, motivo por el cual el Servicio de Gastroenterología se pone en contacto con el Servicio de Bioquímica para comentar el caso y alertar de una posible presencia de macroamilasa.

En este momento, en el Laboratorio se realiza la detección de macroamilasa mediante la precipitación con Polietilenglicol 6000 (PEG6000), siguiendo el procedimiento descrito por Levitt y Ellis . El objetivo de este método es la cuantificación de la enzima que queda libre en el sobrenandante tras la precipitación de los inmunocomplejos con el PEG6000. Según dicho protocolo y las guías clínicas, un valor mayor a 70% de porcentaje de actividad enzimática del precipitado (%PPA) es sugestivo de macroamilasemia. En el caso de nuestro paciente se obtuvo un %PPA de 73%, compatible con presencia de macroamilasa.

Discusión: La presencia de macroenzimas es una interferencia poco frecuente, pero con importante trascendencia.

Para su detección es fundamental conocer su existencia y saber cómo detectarlas, ya que son indistinguibles de la forma enzimática normal en los ensayos de rutina. Por otra parte, es clave tener en cuenta la historia clínica y sintomatología del paciente, al igual que mantener un contacto directo con los Servicios y médicos responsables de los pacientes.

La detección de la macroamilasa en este paciente en un paso previo, hubiera ahorrado el coste y la exposición del paciente a pruebas complementarías para la detección de pancreatitis, y lo más importante, el cambio de tratamiento de Azatioprina a Metrotexato. En este caso, el cambio no supuso un empeoramiento del paciente de su enfermedad de base, pero el cambio de terapía va asociado a un riesgo, el cual no estaría justificado.

Bibliografía:

- Recomendaciones para la detección y estudio de las interferencias por macroamilsas en la determinación de alfa-amiasa. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Quimica clinica 2002;21 (2) 74-79.
- Grijalba Uche A. et al. Macroamilasemia: una realidad clínica y posible fuente de error, Química Clínica 1995; 14 (2): 35-39.
- Fahie-Wilson M, Halsall D. Precipitación con polietilenglicol: proceda con cuidado. Anales de bioquímica clínica . 2008;45(3):233-235. doi: 10.1258/acb.2008.007262.

363
ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE NUTRICIONES PARENTERALES NEONATALES

C. Rodríguez García, R. Ramos Corral, C.M. Amor Llamas, N. Sánchez-Ocaña Martín, M.I. Borrego Hernando, S. Muñoz Madrid, L. Arruti Garate, E. Martínez González.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: En neonatos con disfunción gastrointestinal prematura y bajo peso al nacer se utiliza la nutrición parenteral (NP) para asegurar la aportación de nutrientes adecuada. La formulación es compleja debido al elevado número de componentes, los pequeños volúmenes

de los mismos y presencia de determinados compuestos críticos, como la glucosa (G) y electrolitos, cuyo error en la medición durante la preparación podría ocasionar consecuencias letales.

Objetivo: Desde el servicio de Farmacia nos solicitan colaboración para establecer un sistema de control bioquímico de las NP neonatales mediante el análisis bioquímico de los componentes.

Material y métodos: Se procesaron 51 NP correspondientes a 20 neonatos entre octubre 2021 y febrero 2022. Se midieron G, sodio (Na), potasio (K) y calcio (Ca) en un equipo AU 5800 (Beckman Coulter). Los resultados se compararon mediante regresión Passing-Bablock (PB) con las concentraciones teóricas obtenidas a partir de las prescripciones realizadas usando el programa MedCalc. Por otro lado, se calcularon para cada analito el error en % con respecto al valor teórico.

Resultados: Los resultados de la regresión de PB, tras eliminar datos aberrantes, fueron los siguientes:

Concentración teórica= pendiente (p) x Concentración medida + ordenada origen (oo)									
	N	**p**	**IC 95%**	**oo**	**IC 95%**	**r**	**Interpretación**	**Ep %**	**Ec**
Ca	51	0,994	0,964 a 1,026	1,717	0,927 a 2,516	0,991	Diferencias constantes		1,717
G	50	0,981	0,954 a 1,005	92,268	-162,756 a 376,020	0,992	Comparables		
K	47	0,981	0,957 a 1,005	0,244	-0,168 a 0,667	0,995	Comparables		
Na	48	1,076	1,057 a 1,102	-3,690	-4,646 a -2,812	0,995	Diferencias constantes y proporcionales	7,6	-3,690
(N: número muestras; r: coeficiente correlación; Ep: error proporcional; Ec: error constante)									

Las rectas de regresión muestran que para la G y K no presentan errores sistemáticos. Sin embargo, en el Ca se observan diferencias constantes y en el Na constantes y proporcionales. Para el Ca el Ec obtenido podría ser asumible según la bibliografía[1] en cambio en el Na a bajas concentraciones sería clínicamente significativo.

Con respecto al error en función al valor teórico, según la bibliografía[1], se consideran aceptables si son inferiores al 10% para G, K y Ca mientras que se admite hasta un 30% en el Na. Se encontraron 14 NP que no cumplían estos criterios que se distribuyen de la siguiente forma:

Error Na	Error Na+Ca	Error K	Error Ca	Error K+Ca	Error G
0	1	2	9	1	1

Sin embargo, sólo 4 NP presentan un error que se podría considerar grave que se muestran en la siguiente tabla:

Errores considerados graves		
Error Na	**Error K**	**Error G**
1 (33%)	2 (-33 y 20%)	1 (-54%)

Conclusión: El análisis bioquímico de la composición de las NP se puede realizar mediante la adaptación de técnicas analíticas disponibles en los laboratorios. Permite la detección y prevención de errores en la prescripción previos a la administración de la NP mejorando la seguridad del paciente.

Bibliografía:

- Salazar-Santander C et al. Biochemical test as an efficient system to improve safety in parenteral nutrition for premature infants. Farm Hosp. 2018 Nov 1;42(6):239-243

364
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES EN LA DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE PSA TOTAL Y PSA LIBRE

G. García De La Rosa, M.C. Martín Fernández De Basoa, F.J. Salgado Parreño, M.T. Concepción Masip.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Introducción: El antígeno prostático específico (PSA) es el marcador más ampliamente utilizado para el cribado, la detección precoz de recidivas y la monitorización terapéutica del cáncer de próstata, la segunda causa principal de muerte por cáncer en hombres.

Se considera que por debajo de 4 ng/mL es poco probable la presencia de cáncer, mientras que la probabilidad aumenta cuando son mayores de 10 ng/mL. Para los niveles comprendidos entre 4 y 10 ng/mL, el porcentaje de la fracción libre de PSA (PSAL) mejora significativamente la discriminación entre cáncer de próstata e hiperplasia benigna de próstata.

Objetivos: Este estudio tiene como objetivo evaluar la concordancia entre dos métodos distintos para la determinación de PSA total y libre.

Material y método: Se seleccionaron aleatoriamente 354 muestras de suero de pacientes para realizar la determinación de PSA y PSAL durante los meses de noviembre y diciembre de 2021 mediante dos equipos diferentes: Cobas e801 (Roche Diagnostics) y Alinity i (Abbott Cientifica).

Para el estudio estadístico de los datos se siguieron las recomendaciones de la SEQC, comparando ambos métodos mediante coeficiente de correlación de concordancia , regresión lineal de Passing-Bablok y análisis de Bland-Altman, empleando el paquete estadísitco MedCalc-Software.

Resultados:

PSA (N = 354)	***COEFICIENTE CORRELACIÓN (r)***		0,994 (0,992 – 0,995)
	PASSING-BABLOK	**Intercepción (IC 95%): error constante**	0,014 (0,0056 - 0,029)
		Pendiente (IC 95%): error proporcional	0,948 (0,938 - 0,957)
	BLAND ALTMAN: DIFERENCIA MEDIAS (IC 95%)		1,626 (-1,709 – 4,961)
PSA LIBRE (N = 154)	***COEFICIENTE CORRELACIÓN (r)***		0,958 (0,942 - 0,969)
	PASSING-BABLOK (IC95%)	**Intercepción (IC 95%): error constante**	0,0212 (-0,0200 - 0,0562)
		Pendiente (IC 95%): error proporcional	0,810 (0,776 - 0,846)
	BLAND ALTMAN: DIFERENCIA MEDIAS (95%)		-0,243 (-0,275 - -0,210)

Conclusión: Del estudio de correlación se concluye que los resultados de concordancia son excelentes (r2 > 0,95), para ambos parámetros.

Mediante la recta de regresión lineal de Passing-Bablok se observa un error sistemático mixto para el PSA, constante y proporcional, dado que el intervalo de confianza para la ordenada en el origen no contiene el valor cero y el intervalo de confianza para la pendiente no contiene el valor uno, respectivamente y, un error sistemático proporcional para el PSAL.

La observación del gráfico de Bland-Altman permite comprobar que, en el caso del PSA, la diferencia de medias no es significativa al quedar la distribución homogénea alrededor de la media (el intervalo de confianza incluye el cero) mientras que, para el PSAL, la diferencia de medias sí es significativa.

Los resultados anteriores muestran diferencias de tipo proporcional entre los dos analizadores en estudio en ambos parámetros. Por tanto, desde el punto de vista estadístico, los resultados no serían intercambiables y sería imprescindible informar al clínico de la existencia de estas diferencias a la hora de interpretar los resultados del nuevo analizador mediante el registro de un comentario en el sistema informático para que sea tenido en cuenta en los casos de seguimiento de pacientes.

Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline – Third Edition. CLSI guideline EP09A3.

365
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES EN LA DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE DIGOXINA

P. De La Fuente Alonso[1], D. Cembrero Fuciños[2], L. Diez Aliste[3], M.C. Herrero Fernandez[3], S.L. Blanco Conde[3].

[1]Complejo Asistencial de León, León; [2]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; [3]Complejo Asistencial de León, leon.

Introducción: La digoxina es un fármaco bien establecido en medicina cardiovascular, empleado ampliamente en pacientes con insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular (FA), siendo estas un importante problema de salud pública. Este fármaco presenta un margen terapéutico estrecho, y sus niveles se ven influidos de manera sustancial por las interacciones farmacológicas y las comorbilidades, por lo que la monitorización de los niveles de este fármaco en suero es importante para evitar efectos adversos.

Objetivo: El objetivo del estudio fue evaluar si son intercambiables los resultados de niveles séricos de digoxina obtenidos en dos analizadores distintos, con el fin de unificar su determinación entre el laboratorio de urgencias y el de rutina.

Material y métodos: El diseño del estudio está basado en 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 (SEQC^{ML}).

Se analizaron 48 muestras de suero de forma simultánea en 4 series diferentes (tanto en urgencias como en rutina se utilizan muestras de suero para la determinación de niveles de digoxina) con valores distribuidos a lo largo de todo el intervalo de medida, se excluyeron muestras cuyos índices de hemólisis, ictericia y turbidez fueron distintos de cero. Los analizadores evaluados fueron *COBAS c501 de Roche* y *DxC 700 AU de Beckman Coulter*. Ambos analizadores emplean inmunoensayo homogéneo competitivo para su cuantificación. La comparación de los resultados se analizó mediante correlación de Pearson, el método gráfico de Bland-Altman y regresión Passing-Bablok; el software estadístico utilizado fue MedCalc.

Resultados: Se expresan los resultados resumidos en la siguiente tabla:

Coeficiente de Correlación de Pearson (IC95%)		**0,995** (0,992; 0,997)
Blant-Altman: Media de las diferencias (%) (IC95%)		**-1,02%** (-2,597; 0,566)
Passing-Bablok	Ecuación	y = -0,022 + 1,033x
	Ordenada en el origen (IC95%)	**-0,022** (-0,061; 0,020)
	Pendiente (IC95%)	**1,033** (1,000; 1,065)

El valor del coeficiente de correlación es mayor de 0,975, los intervalos de confianza (95%) tanto de la media de las diferencias como de la ordenada en el origen contienen el valor cero y el intervalo de confianza (95%) del valor de la pendiente contiene el valor 1.

Conclusión: De los resultados obtenidos tras el análisis estadístico, se observa una buena correlación entre métodos con ausencia tanto de error sistemático constante como de error sistemático proporcional, por lo que los resultados de ambos analizadores son intercambiables. Es por ello que el laboratorio decide unificar la determinación de niveles de digoxina de rutina y urgencias en un único analizador.

Bibliografía:

- 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.
- D. Lopes, R. Digoxina y mortalidad en pacientes con fibrilación auricular, Journal Of The American College Of Cardiology, Vol 70-10, 2018, 1063-1074

366
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE LA PROCALCITONINA

J. Sanders Vegara, M.I. Enguita Del Toro, S. Pérez San Martín, C. Alberdi García Del Castillo, E. Astobieta Madariaga.

Hospital de Cabueñes, Gijón.

Introducción: La procalcitonina es un parámetro cada vez más demandado en el laboratorio clínico. Se trata de un polipéptido cuya síntesis se encuentra aumentada en procesos infecciosos, lo que la convierte en un indicador útil de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y otras infecciones. No obstante, no hay que olvidar que la procalcitonina también puede encontrarse elevada en algunas situaciones clínicas de origen no infeccioso.

A raíz de una actualización para mejorar el rendimiento del laboratorio, se debe sustituir el analizador COBAS e411 (Roche) por el analizador Alinity i (Abbott) para el análisis de la procalcitonina.

Objetivos: Evaluar la intercambiabilidad de los resultados para la determinación de procalcitonina entre ambos analizadores para comprobar si se puede sustituir un analizador por otro sin modificar los valores de referencia.

Material y métodos: Se analizaron 30 muestras de suero de pacientes hospitalizados y de atención primaria recogidas en tubo con gel separador el mismo día y seleccionadas aleatoriamente. Las muestras se procesaron simultáneamente en el analizador COBAS e411 (inmunoensayo de electroquimioluminiscencia) y el analizador Alinity i (inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas).

El análisis estadístico se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la SEQC con el programa estadístico MedCal versión 18.2. Para comprobar si era posible realizar el análisis de regresión lineal se determinó el coeficiente de correlación de Spearman. El análisis de regresión lineal se estimó mediante una regresión no paramétrica de Passing-Bablock.

Resultados: El valor de las medias obtenidas fue 1,31±0,31 ng/mL con el analizador COBAS e411 y 1,33±0,31 ng/mL con el analizador Alinity i.

El coeficiente de correlación entre ambas variables fue 0,997 con un nivel de significación estadístico de $p < 0,0001$ y un intervalo de confianza de 0,993 – 0,999, permitiendo la posterior realización de la regresión no paramétrica de Passing-Bablock en la que se obtuvieron los siguientes resultados:

ECUACIÓN DE LA RECTA	
y = -0,00982616 + 0,998344 x	
Diferencias sistemáticas	
Ordenada en el origen	-0,009826
IC 95%	-0,02843 a -0,003793
Diferencias proporcionales	
Pendiente	0,9983
IC 95%	0,9655 a 1,0540

El coeficiente de correlación obtenido muestra una correlación excelente entre ambos métodos. El test de Passing-Bablock demuestra la ausencia de error sistemático proporcional entre los métodos ya que el intervalo de confianza de la pendiente incluye el valor 1. En lo que respecta a la ausencia de error sistemático constante el intervalo de confianza de la ordenada en el origen no incluye el valor 0. No obstante, dado que el error constante es -0,0098, éste se considera irrelevante para la determinación de la procalcitonina y se asume que no existe error sistemático constante.

Conclusiones: En base a los datos obtenidos se puede afirmar que no existen diferencias significativas entre los resultados del análisis de la procalcitonina de ambos analizadores, y por tanto, estos son intercambiables y no es necesario modificar los valores de referencia del parámetro.

Tampoco es necesaria ninguna consideración adicional por parte del clínico a la hora de interpretar los resultados de la procalcitonina tras el cambio de analizadores en el laboratorio.

Bibliografía:

- BRAHMS PCT Reagent Kit. Ref 01R1822. Alinityi. Abbott. 11-2017:1-9.
- Díaz R, Oujo E, Guevara P et al. Procalcitonina: utilidad y recomendaciones para su medición en el laboratorio. SEQC. 2011;14-19.
- Prada E, Blázquez R, Perich C, et al. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. RevLab Clin. 2014;7(1):17-24.

367
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE PAPP-A Y BHCG LIBRE

M.G. García Arévalo, A. Cobos Díaz, M.R. Amiar, A. Hachmaoui Ridaoui, Á. García De La Torre.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: Las determinaciones en suero materno de los marcadores bioquímicos PAPP-A y β-hCG libre entre la 8ª y 14ª semana de gestación son utilizadas en combinación con otros marcadores ecográficos (traslucencia nucal, longitud cráneo-caudal, hueso nasal, dúctus venoso) y otros datos demográficos de la gestante (edad, raza, peso, consumo de tabaco, diabetes) en el cribado de cromosomopatías del primer trimestre. Valores bajos de PAPP-A y valores alterados de β-hCG libre se asocian a un mayor diagnóstico de anomalías cromosómicas en el feto.

Objetivos: Evaluar si son comparables los resultados de PAPP-A y β-HCG libre medidos en los analizadores Inmulite® 2000 XPi y Atellica® Solution de Siemens.

Material y métodos:

- Sujetos de estudio: Se analizó un total de 300 muestras de suero de mujeres embarazadas repartidas de forma homogénea entre las semanas 8 y 14 de gestación. Dichas muestras se analizaron en paralelo por ambos analizadores.
- Métodología: Inmunoensayo quimioluminiscente.
- Estadística: La comparación de métodos se realizó a través del coeficiente de correlación de Pearson, el estudio de las diferencias de Bland Altman y la ecuación de regresión de Passing-Bablok. Se utilizaron los programas de análisis estadístico SPSS Statistics 25 y Medcalc versión 20.109.

Resultados:

	n	r de Pearson	Bland – Altman	Regresión de Passing Bablok	
				Constante A (IC 95%)	Pendiente B (IC 95%)
PAPP-A	300	0.922	-0,7909 (-0.9443 a -0.6375)	0.008862 (-0.009554 a 0.02633)	1.3821 (1.3575 a 1.4097)
β-HCG	300	0.978	14,4762 (12,9884 a 15,9640)	-1,5176 (-2.6924 a -0.2850)	0.8464 (0.8249 a 0.8675)

A pesar de existir una buena correlación entre ambas técnicas según el coeficiente de correlación de Pearson, el estudio de Bland-Altman reveló la existencia de diferencias significativas (p <0,0001) entre Inmullite y Atellica, al no incluir el intervalo de confianza del sesgo medio (IC 95%) el valor 0, observándose en el gráfico una mayor dispersión de los puntos ante valores más altos para ambos marcadores.

En cuanto al estudio de regresión de Passing Bablok, no se encontraron diferencias constantes para la PAPP-A, pero si para la β-HCG ya que el IC de la ordenada en el origen solo incluía el 0 en el caso de la PAPP-A. Por el contrario, sí se hallaron diferencias proporcionales en ambos casos, al no encontrarse incluido el 1 en el IC de la pendiente, rindiendo valores superiores en el caso de la PAPP-A e inferiores en el caso de la β-HCG libre las determinaciones realizadas por el Atellica.

Discusión: Nuestros resultados sugieren que los valores obtenidos por los analizadores Inmulite y Atellica para la determinación de PAPP-A y β-hCG no son intercambiables por lo que es necesario establecer nuevos valores de referencia e indicar el analizador empleado en el informe de resultados. Así mismo resulta conveniente la creación de nuevos perfiles de cribado en los programas de estimación de riesgos ajustados a los nuevos valores de PAPP-A y β-hCG obtenidos por el nuevo analizador.

Bibliografía:

- Prieto-García B, Adiego B, Suela J, Martín I, Santacruz B, García-Planells J, Gil M, González C, Eva Barrenechea. Cribado y diagnóstico prenatal de anomalías genéticas: recomendaciones de consenso SEGO, SEQC^{ML}, AEDP. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. 2020;1(3): 20190040.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline. Third Edition. Document EP9-A3. CLSI, Pennsylvania; 2013.

368
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS AUTOANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE SULFATO DE DESHIDROEPIANDROSTERONA

M. Capilla Diez[1], M. Baladron Segura[1], R. Losa Rodriguez[2], S. Lopez Dieguez[1], A. San Miguel Hernandez[1], A. Sanchez Sanchez[1], J.A. Garrote Adrados[1], R.M. Lobo Valentin[1].

[1]Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid; [2]Hospital General Río Carrión, Palencia.

Introducción: El sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAs) es un andrógeno que se produce en las glándulas suprarrenales (zona reticular) y también en pequeñas cantidades en ovarios y testículos.

Muestra una actividad androgénica débil, pero puede metabolizarse a andrógenos más activos como la testosterona y la androstenediona. También puede transformarse en estrógenos.

Tiene un papel importante en el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos secundarios durante la pubertad. Las concentraciones séricas disminuyen con la edad.

Se encuentran niveles elevados en el plasma de pacientes con tumores suprarrenales o hiperplasia suprarrenal congénita. También puede estar elevado en síndrome ovarios poliquísticos, tumores testiculares y cáncer de mama.

Objetivo: Evaluar si son comparables los resultados de DHEAs obtenidos en dos analizadores distintos debido al cambio de analizador de esta prueba en el laboratorio. Comprobar su intercambiabilidad y estudiar el grado de concordancia y transferibilidad.

Material y métodos: Se ha utilizado como guía el documento de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC) titulado "Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida" publicado en el boletín de documentos de la SEQC de 2011.

Se analizaron 70 muestras de plasma con los analizadores Immulite 2000 (Siemens®) por quimioluminiscencia de micropartículas en fase sólida y Architect i4000 (Abbott®) por inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas, informados en ambos casos en µg/dL.

La comparación de los resultados se realizó mediante el análisis de regresión Passing-Bablok, el método gráfico de Bland-Altman y el coeficiente de correlación r de Pearson con el programa estadístico XLSTAT.

Resultados: Los resultados aparecen resumidos en la siguiente tabla:

Passing-Bablok	Ordenada en el origen (IC95%)	7,904 (1,397 a 14,216)
	Coeficiente de la pendiente (IC95%)	1,087 (1,050 a 1,136)
	Ecuación	y=7,904 + 1,087x
	valor-p (bilateral)	0,665
Bland-Altman	Media de las diferencias (IC95%)	-31,903 (-39,648 a -24,158)
	Coeficiente de correlación r Pearson (IC95%)	-0,425 (-0,601 a -0,210)

La regresión de Passing-Bablok indica una intersección con el eje de ordenadas de 7,904 (IC95%: 1,397 a 14,216) y la pendiente es igual a 1,087 (IC95% 1,050 a 1,136), encontrando diferencias sistemáticas y proporcionales entre ambos analizadores.

Hay un error sistemático proporcional porque el intervalo de confianza de la pendiente no incluye el valor 1, y error sistemático constante porque el intervalo de confianza de la ordenada en el origen no incluye el valor 0. La relación lineal entre ambas variables fue comprobada.

Además, la comparación de Bland-Altman nos indica que hay diferencia de medias, mostrando un valor medio de las

diferencias de -31,903(-39,648 a -24,158). Confirmamos de manera gráfica los dos tipos de diferencias.

Conclusiones: Se encuentran diferencias sistemáticas constantes y proporcionales entre ambos analizadores, por lo que no son intercambiables. La determinación de DHEAs mediante Architect i4000 muestra resultados más elevados que mediante Immulite 2000.

Sería necesario establecer nuevos valores de referencia y avisar a los clínicos del cambio de equipo, puesto que podría tener relevancia en los resultados de los pacientes, especialmente en aquellos para los que se utilice como parámetro de seguimiento.

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 Química Clínica, Comité Científico Comisión de Metrología, Documento K, Fase 3, Versión 2, 2011, 7-13.
- Alan H.B.Wu Tietz clinical guide to laboratory tests Fourth Edition, 2006, 334-339.
- L.V.Rao, Wallach, Interpretación clínica de pruebas diagnósticas, 11ª Edición, 2020, 161-162.

369
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE GLUCOSA

L. García Zafra[1], M. Fabre Estremera[1], D. Aparicio Pelaz[1], M.V. Barra Pardos[1], A. Gutierrez Samper[1], S. López Diéguez[1], A. García Gutiérrez[1], M. Pacual Lloren[2].

[1]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; [2]Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Introducción: El estudio de la gasometría permite conocer el equilibrio ácido-base y el estado de oxigenación de los pacientes, pero también aporta información sobre otros parámetros de interés, entre los que se incluye la glucosa. El empleo del gasómetro para determinar la concentración de glucosa en sangre, permitiría dar resultados en un menor período de tiempo, así como reducir las complicaciones asociadas a una extracción sanguínea dificultosa.

Objetivos: Comparar los resultados obtenidos en la determinación de glucosa en sangre total en el gasómetro ABL 800 Flex ® con los obtenidos en suero en el Cobas c 501 ®.

Material y métodos: Para el estudio se seleccionaron al azar 300 muestras de pacientes procedentes del Servicio de Urgencias y se procesaron paralelamente por los dos analizadores:

- Gasómetro ABL 800 Flex®: utiliza un electrodo de glucosa, consistente en un cátodo de plata y un ánodo de platino. Se encuentra protegido por una funda rellena se solución electrolítica y en su extremo tiene una membrana constituida por tres capas: una exterior permeable a la glucosa, una interior permeable al H2O2 y una intermedia con actividad enzimática. Las moléculas de glucosa atraviesan la capa más externa de la membrana, hasta alcanzar la capa intermedia en la que se encuentra la enzima glucosa oxidasa, que cataliza la reacción de conversión de glucosa en ácido glucónico y H2O2 en presencia de oxígeno. Al aplicar un voltaje de 675 mV a la cadena de electrodos, la oxidación de H2O2 produce una corriente eléctrica proporcional a la cantidad de H202, que a su vez está directamente relacionado con la cantidad de glucosa presente en la muestra.
- Cobas c 501®: emplea un método enzimático, en el que la hexoquinasa cataliza la fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato por ATP. En presencia de NADP, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa oxida la glucosa-6-fosfato a gluconato-6-fosfato. No se oxidan otros hidratos de carbono. La velocidad de formación de NADPH durante la reacción es directamente proporcional a la concentración de glucosa y se determina fotométricamente.

El estudio estadístico se realizó mediante el método de Passing-Bablok, utilizando el programa estadístico XLSTAT®.

Resultados: Siendo la concentración de glucosa en suero medida en el Cobas c 501 ®la variable independiente, y la concentración determinada en el gasómetro ABL 800 Flex ®la variable dependiente, los resultados del estudio son los siguientes:

Ecuación de la recta (Cobas c 501®- ABL 800 Flex®)	y = 3,552 + 0,965 x
Coeficiente de correlación	0.988
Diferencias sistemáticas	
Ordenada en el origen	3,552
IC 95%	(1,608-5,364)
Diferencias proporcionales	
Pendiente	0,965
IC 95%	(0,9518-0,9818)

Conclusión: En la regresión Passing-Bablok se encuentran diferencias sistemáticas y proporcionales, por lo que, desde un punto de vista estadístico, ambos métodos no resultan comparables ni transferibles entre sí. Sin embargo, el resultado se encuentra dentro de la tolerancia clínica.

Bibliografía:

- Saldaña I. M., 2014. Veracidad de un analizador de gasometría para determinar glucemia, respecto de un método de laboratorio convencional. An. Fac.Med.75, 3:227-232.

370
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA

M. Capilla Diez[1], M. Baladron Segura[1], R. Losa Rodriguez[2], N. Alonso Castillejos[1], S. Lopez Dieguez[1], L. Martin Rodriguez[1], B. Calvo Anton[1], R.M. Lobo Valentin[1].

[1]Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid; [2]Hospital General Río Carrión, Palencia.

Introducción: La albúmina es la proteína más abundante en el organismo, representa un 55-65 % del total proteico. Entre sus funciones destaca mantener la presión oncótica del plasma.

La hiperalbuminemia se produce por deshidratación grave e insuficiencia venosa.

La hipoalbuminemia puede deberse a hepatopatía, dietas de bajo contenido proteico, inflamación, desnutrición, síndrome nefrótico, enteropatía, ascitis.

Objetivo: Evaluar si son comparables los resultados de albúmina obtenidos en dos analizadores de nuestro laboratorio, por dos métodos distintos.

Material y métodos: Se ha utilizado como guía el documento de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC) titulado "Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida" publicado en el boletín de documentos de SEQC de 2011.

Se analizaron 836 muestras de suero con los analizadores AU5800 (Beckman Coulter®) y Capillarys2 (Sebia®). Se emplean métodos de espectrofotometría de absorción con verde de bromocresol y electroforesis capilar respectivamente, informados en ambos casos en g/dL.

La comparación de los resultados se realizó mediante el análisis de regresión Passing-Bablok, el método gráfico de Bland-Altman y el coeficiente de correlación r de Pearson con el programa estadístico XLSTAT.

Resultados: Los resultados aparecen resumidos en la siguiente tabla:

Passing-Bablok	Ordenada en el origen (IC95%)	0,387 (0,298 a 0,464)
	Coeficiente de la pendiente (IC95%)	0,918 (0,899 a 0,941)
	Ecuación	y= 0,387+0,918x
	valor-p (bilateral)	0,442
Bland-Altman	Media de las diferencias (IC95%)	-0,071 (-0,086 a -0,057)
	Coeficiente de correlación r Pearson (IC95%)	0,244 (0,179 a 0,307)

La regresión de Passing-Bablok indica una intersección con el eje de ordenadas de 0,387 (IC95%: 0,298 a 0,464) y el coeficiente de la pendiente es igual a 0,918 (IC95% 0,899 a 0,941), encontrando diferencias sistemáticas y proporcionales entre ambos analizadores.

Hay un error sistemático proporcional porque el intervalo de confianza de la pendiente no incluye el valor 1. Hay un error sistemático constante significativo porque el intervalo de confianza de la ordenada en el origen no incluye el valor 0. La relación lineal entre ambas variables fue comprobada.

Además, la comparación de Bland-Altman nos indica que hay diferencia de medias, mostrando un valor medio de las diferencias de -0,071 (-0,086 a -0,057). Confirmamos de manera gráfica los dos tipos de diferencias.

Conclusiones: Se encuentran diferencias sistemáticas constantes y proporcionales, por lo que ambos métodos no son intercambiables. La determinación de albúmina mediante electroforesis capilar se realiza de manera indirecta, puesto que empleamos el valor sérico de proteínas totales junto al porcentaje de la fracción albúmina obtenida mediante Capillarys2. Como dicha fracción es modificable y ajustable, creemos que puede ser una fuente más de variabilidad y contribuir a las diferencias observadas.

Analizada la Variabilidad Biológica Intraindividual de la albúmina (CVi= 12,5% Rili-BÄK 2019) y comparando con las diferencias porcentuales entre los dos métodos en los rangos de decisión, vemos que estas diferencias no son clínicamente significativas. Por lo que aunque los métodos no son intercambiables, si que podríamos emplear la electroforesis cuando nuestro método de referencia no este disponible.

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 Química Clínica, Comité Científico Comisión de Metrología, Documento K, Fase 3, Versión 2, 2011, 7-13.
- Alan H.B.Wu Tietz clinical guide to laboratory tests Fourth Edition, 2006, 66-71.
- L.V.Rao, Wallach, Interpretación clínica de pruebas diagnósticas, 11ª Edición, 2020, 33-35, 172-173.

371
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C)

M. Molina Fernández-Posse, M.D. Ibañez Royo, M.J. Torrejón Martínez, G. Bonmatí Torres, S. Montero Perdiguero, C. Rodríguez García, L. Arruti Garate, S. Muñoz Madrid.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La hemoglobina glicada (HbA1c) informa de los niveles de glucosa en sangre en los últimos 3 meses y se emplea como parámetro de control en pacientes diabéticos. El método de referencia para su determinación es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), también de han incorporado dispositivos point-of-care testing (POCT) que proporcionan resultados inmediatos.

Objetivos: Realizar un estudio comparativo para verificar la intercambiabilidad y concordancia de resultados entre 2 métodos para la determinación de HbA1c en sangre con los analizadores Tosoh G8 (Horiba) y DCA Vantage (SIEMENS).

Material y métodos: Se analizaron 50 muestras de sangre (K2EDTA) mediante HPLC con un rango valores comprendido entre 3,40-13,16% y a continuación se procesaron por el dispositivo POCT.

Los métodos empleados por los 2 equipos son los siguientes:

1) Tosoh G8 (Horiba): HPLC de intercambio iónico.
2) DCA Vantage (SIEMENS): de la aglutinación con látex (POCT).

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa Medcalc y se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, la ecuación de regresión de Passing-Bablok y la gráfica de Bland-Altman.

Resultados:

Passing-Bablok		Bland-Altman	Correlación de Pearson
Intercepción (IC 95%)	Pendiente (IC 95%)	Diferencia de medias (IC 95%)	r (IC 95%)
-0,2383 (-0,4930-0,2000)	1,0346 (1,0000-1,0704)	-0,05 (-0,69-0,60)	0,9913 (0,9848-0,9950)

Siguiendo el modelo de Passing-Bablok se obtuvo la siguiente ecuación de regresión: y = -0,2383 (IC95% -0,4930-0,2000) + 1,0346 (IC95% 1,0000-1,0704) x (P<0,05).

La gráfica de Bland-Altman se observó una diferencia media entre ambos métodos de -0,05 (IC95% -0,69-0,60).

Se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson r=0,9913 (IC95% 0,9848-0,9950).

Conclusión: Estos resultados sugieren que los valores obtenidos por ambos métodos son intercambiables. Las diferencias observadas no son clínicamente significativas, por lo que el cambio de metodología puede llevarse a cabo sin necesidad de cambiar los valores de referencia.

Bibliografía:

- Schnell O, Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management, J Diabetes Sci Technol, 2017 May;11(3), 611-617.
- Tollånes MC, Availability and analytical quality of hemoglobin A1c point-of-care testing in general practitioners` offices are associated with better glycemic control in typem2 diabetes, S.Clin Chem Lab Med. 2020 Jul 28;58(8):1349-1356.
- Guadalupe Vargas M, Assessment of two glycated hemoglobin immunoassays, Endocrinol Diabetes Nutr (Eng Ed), 2020 May;67(5), 297-303.

372
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE PROTEINAS EN ORINA

E. Carballo González, I. Sánchez-Molina Acosta, S. Díez Espiga, C. Andrés Ledesma.

Hospital Comarcal de Laredo, Laredo.

Introducción: En la determinación de proteínas totales en orina se miden todas las proteínas presentes en las muestras de orina. En condiciones normales sus niveles son bajos, <150 mg/día. Se denomina proteinuria cuando los valores están por encima de 150 mg/día. La realización de esta prueba es importante porque la proteinuria es uno de los indicadores que pronostican de manera más precoz el deterioro funcional de los riñones. Otras causas de proteinuria son patología cardiaca, hematológica, pre eclampsia, fiebre, ejercicio intenso y en ortostatismo prolongado. La existencia de proteinuria de modo persistente identifica a pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal.

Objetivos: Evaluar la concordancia de los resultados obtenidos para la determinación de proteínas totales en orina empleando dos reactivos diferentes.

Upro: Se trata de un método químico de punto final. Se basa en la medición del cambio en la absorción que se produce cuando el complejo de rojo de pirogalol-molibdato se enlaza con grupos amino básicos protonados de proteínas a un pH ácido. El aumento de la absorbancia a 596/694 nm es proporcional a la concentración de proteína en la muestra.

UCFP: El ensayo es también una adaptación del método de rojo de pirogalol molibdato de Y. Fujita, I. Mori and S. Kitano. En este caso se ha conseguido una mayor sensibilidad analítica junto a un mayor rango y una reducción del tiempo de determinación de la prueba.

Material y método: Se seleccionaron 249 muestras de orina de pacientes y se procesaron de manera simultánea empleando los dos reactivos diferentes.

El estudio estadístico para la evaluación de la concordancia de ambos métodos incluyó la regresión lineal de Passing BabloK, análisis de Bland Altman y el cálculo del coeficiente de correlación de concordancia (CCC). La explotación de datos se realizó con el programa MedCalc®19.8.

Resultados:

Passing Bablok	Ordenada en el origen (IC95%): 5,6798 (5,0333 a 6,1894)
	Pendiente (IC95%): 1,0638 (1,0481 a 1,0828)
Bland Altman	Media de las diferencias (IC95%) -7,4308 (-8,5292 a -6,3325)
CCC (IC95%)	0,9888(0,9859 a 0,9911)

El análisis estadístico muestra que existen diferencias sistemáticas (la ordenada en el origen no contiene cero) y proporcionales (la pendiente no contiene 1) entre los resultados obtenidos con los distintos reactivos. El análisis de Bland-Altman muestra una media de las diferencias alejada de cero. Aunque siendo el valor obtenido para el coeficiente de correlación de 0.9888 (grado de acuerdo sustancial según escala descriptiva de McBride 2005), los datos obtenidos indican que los resultados no son intercambiables.

Conclusión: En los datos recogidos se constata que existen diferencias sistemáticas y proporcionales entre ambos métodos, aunque su grado de acuerdo es sustancial, por lo que los resultados son diferentes y no intercambiables.

Dada la mayor sensibilidad de la prueba y la reducción del tiempo de reacción, nuestro laboratorio decide cambiar el método para la realización de las proteínas totales en orina. Se decide incluir en el informe de resultados un comentario informativo respecto al cambio de técnica implantado, así como el establecimiento de nuevos valores de referencia para el parámetro afectado.

Bibliografía:

- Human diagnostics Worlwide. Profesionales de laboratorio. Proteínas totales en la orina.
- Clínica Puerto de Varas. Proteínas totales en orina. Realizado por TM Director técnico Natalia Vera A. 2021
- Manual MSD. Versión para profesionales. Proteinuria. Por Geetha Maddukuri, MD, Saint Louis University. Última modificación del contenido ene. 2021.

373
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE VITAMINA D

M. Torres Fernández, L. Cervera Palou, E. Valera Núñez.

Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Introducción: La vitamina D es una vitamina liposoluble y puede considerarse como prohormona. Juega un papel indispensable en el mantenimiento de la homeostasis ósea, modificando la absorción de calcio y fosfato tanto a través del intestino, como movilizando los depósitos de calcio del organismo.

Proviene de dos fuentes diferentes:

- Endógena: se produce a través de la piel mediante la acción de la luz solar (forma D3).
- Exógena: procedente de la dieta (forma D2).

La forma activa es la 1,25-dihidroxivitamina D, mientras que la forma inactiva es la 25-hidroxivitamina D. El proceso metabólico para alcanzar la forma activa interviene el hígado (primera hidroxilación 25-hidroxivitamina) y el riñón (segunda hidroxilación 1,25-dihidroxivitamina). Se pueden medir ambos metabolitos, pero es la 25-hidroxivitamina D la

de mayor semivida y la mayoritaria en sangre, por lo que será nuestro objeto de estudio en la comparación de métodos.

Objetivo: Realizar un análisis comparativo entre dos métodos para la determinación de la Vitamina D en los analizadores LIAISON® (Diasorin) y Cobas 8000/c702® (Roche diagnostics) para su implantación en la nueva cadena de bioquímica e inmunoquímica, y además evaluar la transferibilidad de los resultados de ambos equipos.

Material y métodos: Se evalúan un total de 64 muestras de suero en ambos analizadores. Liaison® utiliza inmunoensayo por quimioluminiscencia, mientras que el equipo Cobas 8000/c702® un inmunoensayo electroquimioluminiscente.

La comparación se realizó mediante el programa MedCalc, mediante el análisis de regresión lineal por Passing-Bablok, y un estudio de diferencias mediante el método Bland-Altman. Se realiza también un índice kappa para observar si hay concordancia clínica con los resultados.

Resultados:

	N=64	
Bland Altman	95%CI	-7,9990 a -5,3607
Passing Bablok	ordenada	-8,1991 a -3,8059
	pendiente	0,8721 a 1,0369
Coeficiente de correlación	r=0,968	

CLASIFICACIÓN SEGÚN CONCENTRACIONES VITAMINA D (ng/ml)		
	Equipo Liason	Equipo Roche
Deficientes	<20	<20
Insuficientes	20-30	20-50
Suficiencia	>30	51-80
Toxicidad	>150	>80

Índice kappa Vitamina D= 0,683.

Conclusiones: Tras el análisis de los resultados obtenidos en el análisis de diferencias Bland-Altman y la regresión por Passing bablok, los equipos para la determinación de Vitamina D no son intercambiables. Presenta un error sistemático de tipo mixto (constante y proporcional).

Por otro lado, el índice kappa nos muestra que existe una concordancia sustancial entre los datos analizados y la clasificación clínica apropiada para el paciente.

Sería conveniente informar a los clínicos solicitantes de la prueba, del cambio de técnica por sustitución de equipos, e informar de los nuevos rangos de normalidad de ambas técnicas.

Bibliografía:

- Prada de Medio E, Blázquez Sánchez R, Perich Alsina C, Gutiérrez Bassini G, Pineda Tenor D, Álvarez Ríos AI, et al. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. Rev lab clín [Internet]. 2014;7(1):17–24. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2014.02.004
- Aguilar Shea AL, Muñoz Moreno-Arrones O, Palacios Martínez D, Vaño-Galván S. Vitamina D para la práctica diaria. Semergen [Internet]. 2020;46(6):406–10. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2020.02.008

374
ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS PROCEDIMIENTOS DE MEDIDA DE NT-proBNP SÉRICO

P. De La Fuente Alonso, M.C. Herrero Fernandez, C. Velando Pascual, E.M. Fernandez Moran, N. Antoranz Alvarez.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: El NT-proBNP es el fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral, sintetizado por el ventrículo izquierdo cardiaco en respuesta a la distensión o a la sobrecarga de volumen o presión ventricular, en cantidad equimolar respecto al BNP que es el fragmento biológicamente activo.

Las aplicaciones principales de NT-pro BNP son la ayuda en el diagnóstico de la disnea aguda por su alto valor predictivo negativo con cifras menores de 300 pg/mL para exclusión de insuficiencia cardiaca (IC), en el diagnóstico de IC por encima de ciertas cifras, y para la estratificación pronóstica de la IC.

Objetivo: Se realizó este estudio con el fin de comparar dos procedimientos de medida de NT-proBNP en suero para conocer si son intercambiables ambos resultados y poder implementar la técnica en los analizadores del laboratorio de rutina.

Material y métodos: Para comparar dos procedimientos de medida de han seguido las últimas recomendaciones (2020) de la Comisión de Metrología y Sistemas analíticos de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}).

Se analizaron 40 muestras de suero con valores distribuidos a lo largo de todo el intervalo de medida. Como criterio de exclusión se utilizó la presencia de un índice de hemólisis, ictericia y/o turbidez distintos de cero. Los analizadores comparados fueron *COBAS e411* y *COBAS e801,* ambos de *Roche Diagnostics.* Aunque ambas técnicas están basadas en inmunoensayo tipo sándwich no competitivo, la aplicación en *COBAS e801* mejora en precisión al *COBAS e411.* La comparación de los resultados se realizó mediante correlación de Pearson, análisis de diferencias de Bland-Altman y regresión Passing-Bablok, el software estadístico utilizado fue MedCalc.

Resultados: Se expresan los resultados resumidos en la siguiente tabla:

Coeficiente de Correlación de Pearson IC95%		**0,9998** (0,9996; 0,9999)
Bland-Altman: Media de las diferencias (%) IC95%		**3,3853%** (2,3415; 4,4292)
Passing-Bablok	Ecuación	y = -3,7049 + 0,9668x
	Ordenada en el origen IC95%	**-3,7049** (-17,6987; 2,8474)
	Pendiente IC95%	**0,9668** (0,9612; 0,9749)

Se observa una muy buena correlación entre métodos, pero del análisis de diferencias y de la regresión Passing Bablok se concluye que existe un error sistemático proporcional. El intervalo de confianza de la ordenada en el origen incluye el valor 1 pero el intervalo de confianza de la media de las diferencias no incluye el valor cero y el del valor de la pendiente no incluye el valor 1.

Calculamos el valor del error sistemático a partir del valor de la pendiente (ES%=100(1-pendiente)), siendo

este de 3,32%. La especificación de calidad establecida en nuestro laboratorio para el NT-proBNP es de 19,5%, según variabilidad biológica mínima; al ser el error sistemático detectado menor de 1/5 del error máximo permitido podemos ignorarlo.

Conclusión: De los resultados obtenidos tras el análisis estadístico, se observa una buena correlación entre métodos con ausencia de error sistemático constante. Se detecta un error sistemático proporcional, probablemente ocasionado por diferencias en la calibración. 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:

- 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.
- Gonzalez A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 3ª ed. Elsevier; 2019.
- Verdejo Muñoz, G. Perfil de uso de NT-proBNP por los distintos servicios médicos en un hospital terciario Rev Clin Esp. 2014; 214 (Espec Congr):640.

375
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA DETERMINACIÓN DE LEVETIRACETAM MEDIANTE DOS MÉTODOS DIFERENTES

T. Rodríguez Sánchez, C. Burruezo Rodríguez, M. Carretero Pérez, G. García De La Rosa, S. De Las Heras Florez, J. Rodríguez Afonso, E. Mateos Rodríguez.

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

Introducción: El Levetiracetam es un medicamento derivado de la pirrolidona que inhibe parcialmente las corrientes de calcio iónico tipo N reduciendo su liberación de la reserva intraneuronal. También invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y beta-carbolinas.

Dentro de su utilidad clínica, se emplea en monoterapia en las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en niños mayores de 16 años con nuevo diagnóstico de epilepsia. Asímismo, ha demostrado ser eficaz como alternativa en las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas.

Objetivos: Comparar la técnica con la que se determina el fármaco Levetiracetam en nuestro Laboratorio de Referencia, por *cromatografía líquida/tándem masas (LC-MS/MS)* frente al método que se quiere implantar en nuestra Unidad Bioquímica-CORE, mediante inmunoensayo enzimático homogéneo en el autoanalizador *Cobas Integra 400 plus.*

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo en el que se analizaron 55 muestras de Levetiracetam recogidas durante un período de dos meses, y se procesaron en el autoanalizador *Cobas Integra 400 plus* con un reactivo en canal abierto de *ARK Diagnostics* para comparar los resultados obtenidos, siguiendo las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

La comparación de resultados se realizó mediante el coeficiente de correlación r de Pearson, el estudio de regresión lineal de Passing-Bablok y el análisis de la diferencia de medias a través de la gráfica de Bland-Altman, siguiendo las recomendaciones de la CLSI EP09-A3. Para el estudio estadístico se empleó MedCalc® v20.106, aceptando $p<0.05$ como significativo.

Resultados: En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos del estudio estadístico:

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN (r)		**0,943**
BLAND-ALTMAN	**Diferencia de medias (IC 95%)**	**-1,3172** (-2,0657- (-0,5687)
PASSING-BABLOK	**Pendiente B (IC 95%)**	**0,8685** (0,7992 - 0,9360)
	Ordenada en el origen A (IC 95%)	**0,3587** (-0,2640 - 1,2120)

El estudio realizado muestra que existe buena correlación entre ambos analizadores. En la recta de regresión lineal de Passing-Bablok no se observa error sistemático constante entre ambos métodos puesto que el intervalo de confianza para la ordenada en el origen contiene el valor cero, pero lo que sí se puede comprobar es un error sistemático proporcional ya que el intervalo de confianza de la pendiente no contiene el valor uno. Por otro lado, en el método de Bland-Altman observamos que la diferencia de medias es significativa puesto que la distribución de los datos no es homogénea alrededor de la media, ya que el intervalo de confianza no incluye el valor cero.

Error sistemático (%) = 100 x (1-b) = 13,15%.

Conclusiones: Dado que el error sistemático que se comete es inferior a la variabilidad biológica de Levetiracetam (CV = 15%), concluimos con que ambas técnicas son intercambiables y el empleo del nuevo reactivo es aceptable.

Bibliografía:

- *Levetiracetam | Asociación Española de Pediatría. (2022). Retrieved 16 May 2022, from https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/levetiracetam*

376
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA DETERMINACIÓN DE VITAMINA B12 Y ÁCIDO FÓLICO MEDIANTE LOS ANALIZADORES COBAS 702 Y ALINITY

C. Burruezo Rodríguez, I. García Calcerrada, G. García De La Rosa, J. Rodríguez Afonso, T. Rodríguez Sánchez, E. Mateos Rodríguez, M. Carretero Pérez, R.M. Sosa García.

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

Introducción: Las vitaminas B12 (cobalamina) y B9 (ácido fólico) son vitaminas hidrosolubles y esenciales. Su déficit es frecuente en todos los grupos de edad y altera la función y morfología a nivel hematológico (anemia megaloblástica), digestivo, inmunológico y en el caso de la vitamina B12, también a nivel neurológico. La importancia clínica del déficit de estas dos vitaminas, así como la implantación de métodos automatizados que permiten un

análisis rápido y económico, ha provocado que la demanda de estas pruebas en los laboratorios clínicos se incremente notablemente en los últimos años.

Objetivos: Estudiar la correlación e intercambiabilidad entre los resultados de la determinación de vitamina B12 y ácido fólico mediante la técnica que utilizamos habitualmente en nuestra Unidad Bioquímica-CORE, quimioluminiscencia por Alinity de Abbott, frente al método que se quiere implantar, inmunoensayo de electroquimioluminiscencia por Cobas 702 de Roche.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo en el que se determinaron ambas vitaminas por ambos auto analizadores en 70 muestras de suero recogidas en cuatro días distintos, con valores distribuidos homogéneamente dentro del intervalo de medición de las técnicas.

La comparación de resultados se realizó mediante el coeficiente de correlación r de Pearson, el estudio de regresión lineal de Passing-Bablok y el análisis de la diferencia de medias a través de la gráfica de Bland-Altman, siguiendo las recomendaciones del CLSI EP09-A3. Para el estudio estadístico se empleó MedCalc® v20.106, aceptando $p<0.05$ como significativo.

Resultados: En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos del estudio estadístico:

VITAMINA B12		
COEFICIENTE DE CORRELACIÓN (r)		0,960
BLAND-ALTMAN	Diferencia de medias (IC 95%)	25,4928 (10,8330-40,1526)
PASSING-BABLOK	Pendiente B (IC 95%)	0,9235 (0,8743-0,9783)
	Ordenada en el origen A (IC 95%)	2,0816 (-14,3913-13,5257)

ÁCIDO FÓLICO		
COEFICIENTE DE CORRELACIÓN (r)		0,925
BLAND-ALTMAN	Diferencia de medias (IC 95%)	-1,9554 (-1,9554-(-1,6325))
PASSING-BABLOK	Pendiente B (IC 95%)	1,2531 (1,1325-1,3889)
	Ordenada en el origen A (IC 95%)	0,6712 (0,2778-1,1294)

Conclusiones: El estudio realizado muestra que existe buena correlación entre ambos analizadores. En el caso de la vitamina B12, aunque no hay error sistemático constante entre ambos métodos, puesto que el intervalo de confianza para la ordenada en el origen contiene el valor cero, sí existe error sistemático proporcional ya que el intervalo de confianza de la pendiente no contiene el valor uno. Además, la diferencia de medias es significativa puesto que la distribución de los datos no es homogénea alrededor de la media, lo que significa que los métodos no son intercambiables. En cuanto al ácido fólico, existe error sistemático constante y error sistemático proporcional entre ambos métodos. Además, la diferencia de medias es significativa puesto que la distribución de los datos no es homogénea alrededor de la media.

Por ello, al realizar el cambio de método se aconseja dar previo aviso a los clínicos peticionarios para indicar los distintos valores de referencia ó bien aplicar un factor de corrección y notificarlo mediante un comentario en el sistema informático para que se tenga en cuenta en el seguimiento de los pacientes.

Bibliografía:

- *José Ruiz Budría. Ramón Deulofeu Piquet. 2022. Importancia clínica del déficit de vitamina B12. Más allá de la anemia megaloblástica - SEQC . [en línea] Publicaciones.seqc.es.*
- *Deulofeu R, Vilaseca MA, Pastor MC. Vitaminas Hidrosolubles Vol I. Ed. Barcelona: Comité de Publicaciones de la SEQC 2005.*
- *Clinical and Laboratory Standards Institute. 2013. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline –Third Edition. CLSI guideline EP09-A3.*

377
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA MEDICIÓN DE 17-OH-PROGESTERONA MEDIANTE INMUNOENSAYO Y QUIMIOLUMINISCENCIA

C.J. García-Uceda Serrano, M. Álvarez Montuno, E. Martín Gómez, M.J. Fernández Ibáñez, A.J. Pomar Pérez, S. Alejo González.

Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz.

Introducción: Más del 90% de los casos de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) son consecuencia de un déficit de la enzima 21-Hidrolasa, necesaria para la síntesis de aldosterona y cortisol. La deficiencia provoca una acumulación de los metabolitos previos, tal como la 17-OH-Progesterona (17-OH). Niveles de 17-OH entre 2 y 10 ng/ml requieren la realización de pruebas adicionales (Test de Synacthen de estimulación con ACTH), por lo que es prioritario obtener valores óptimos de sensibilidad en las mediciones.

Objetivos: En este estudio se propone una comparación entre dos técnicas para la medición de 17-OH, siendo éstas ELISA (usada actualmente en nuestro laboratorio) y quimioluminiscencia (técnica más sensible que se pretende implementar).

Material y métodos: Para el estudio se usará el programa informático Excel y dos plataformas disponibles en nuestro laboratorio:

- ELISA (IBL): Medición mediante ELISA competitivo. sa un anticuerpo policlonal anti IgG.
- iSYS (IDS): Medición mediante quimioluminiscencia. Usa un anticuerpo monoclonal biotilinado.

La comparación se realiza con la medición de 17-OH del suero de 60 pacientes del hospital en los dos aparatos. Para decidir si los valores para cada muestra son comparables se toma como criterio de decisión que no se altere el diagnóstico proporcionado por el laboratorio independientemente del instrumento usado:

- De 0 a 2 ng/ml: Excluye déficit de 21Hidrolasa.
- De 2 a 10 ng /ml: Prueba adicional de Test de estimulación con ACTH.
- Mayor de 10 ng/ml: Déficit de 21Hidrolasa.

El conjunto de resultados que se obtenga como no comparables, se analizarán por sexo y edad del paciente para descartar la influencia de estos parámetros sobre el estudio.

Resultados: En la Tabla 1 se recoge el número de resultados comparables o no comparables por ambas técnicas del total de 60 sueros analizados.

	Comparables	No Comparables
Número de sueros	45	15

Del total de las 51 muestras de mujeres, 11 resultados son discrepantes (21,6 %). De las 9 muestras de hombres, 4 resultados son discrepantes (44,4 %).

Los resultados no comparables se distribuyen de forma homogénea en todos los intervalos de edades estudiados.

Conclusiones:

- El estudio muestra un bajo nivel de concordancia entre las mediciones de los niveles de 17OH-Progesterona obtenidos por las distintas técnicas (el 25 % de los resultados son no comparables).
- No se muestran discrepancias por razones de edad pero sí de sexo (el doble de resultados no comparables de hombres que para mujeres). Aun así, el tamaño muestral es muy pequeño, por lo que se requerirán estudios posteriores para la demostración de este hecho.
- La presencia de condiciones distintas en ambas técnicas, como son el uso de anticuerpos monoclonales o policlonales, o complejos basados en biotina, hace necesario la comprobación del tratamiento de estos pacientes para descartar interferencias.
- Las dos técnicas no son intercambiables en nuestro laboratorio en el momento actual.

Bibliografía:

- Labarta Aizpún J.I., Hiperplasia Suprarrenal Congénita, *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:141-156.
- Lequin R.M., Enzyme Immunoassay (EIA)/Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), *Clinical Chemistry*, 2005, Volume 51, Issue 12, Pages 2415–2418.

378
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS ÍNDICES SÉRICOS Y DEL MÓDULO ISE ENTRE EL COBAS PURE® Y EL COBAS 6000®

C. Villalba Martínez, E. Rodríguez Borja, A. Carratalá Calvo.

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Introducción: En el Laboratorio de Urgencias disponíamos de 2 analizadores Cobas 6000® (Roche Diagnostics) para las determinaciones bioquímicas, pero en Febrero se cambiaron por 2 Cobas Pure® (Roche Diagnostics). En los nuevos analizadores, los formatos de los reactivos cambian pero no así su contenido, ni los fundamentos metodológicos. En los módulos ISE (Ion-Selective Electrode) se realizan los iones Na, K, y Cl, y en el módulo c501 (6000®) / c303 (Pure®), los índices hemolíticos, ictéricos y lipémicos por espectrofotometría.

Objetivos: Análisis comparativo de los iones e índices séricos entre el nuevo Cobas Pure® y el Cobas 6000®, tomando este último como método de referencia.

Material y método: Se realizó un estudio comparativo en muestras de 30 pacientes procedentes del Servicio de Urgencias a los que se les extrajo sangre en un tubo BD Vacutainer® con heparina de litio y gel separador. Las muestras se centrifugaron 5 minutos a 3500 rpm para su procesamiento. A dichas muestras se les realizaron los índices séricos y los iones en ambos analizadores. La comparación de los resultados se realizó mediante análisis de regresión Passing-Bablok con el programa estadístico Method Validator®.

Resultados:

	Cobas Pure® Media ± SD	Cobas 6000® Media ± SD	Ordenada en el origen (IC95%)	Pendiente (IC95%)	Coeficiente de correlación
NA (mmol/L)	141,63 ± 4,74	142,09 ± 4,69	-0,5 (-18,0 - 31,4)	1,000 (0,778 - 1,125)	0,807
K (mmol/L)	4,24 ± 0,59	4,27 ± 0,54	-0,29 (-0,64 - 0,00)	1,063 (1,000 - 1,143)	0,973
CL (mmol/L)	104,13 ± 5,59	103,87 ± 6,25	15,8 (1,0 - 26,8)	0,857 (0,750 - 1,000)	0,937
INDICE HEMOLITICO	33,45 ± 94,31	35,82 ± 98,36	-0,01 (-2,0 – (-0,9))	1,000 (0,958 - 1,000)	1,000
INDICE LIPEMICO	11,63 ± 5,93	9,94 ± 6,37	2,0 (0,5 - 3,5)	1,000 (0,800 - 1,167)	0,896
INDICE ICTERICO	0,88 ± 0,89	0,94 ± 0,97	0,0 (0,00 - 0,00)	1,000 (1,000 - 1,000)	0,969

En base a la regresión Passing-Bablok, el Na, Cl, índice lipémico e ictérico presentaron coeficientes de correlación muy inferiores a 0,975. En cambio, el del K fue cercano a 0,975. Además, el índice ictérico y el K no mostraron diferencias sistemáticas de tipo constante (IC95% de la ordenada en el origen contiene el valor 0) ni de tipo proporcional (IC95% de la pendiente contiene el valor 1) entre ambos analizadores. Por otra parte, el Cl mostró diferencias sistemáticas de tipo constante superiores al Cobas 6000® (ordenada en el origen mayor a 0). Finalmente, a pesar de que el coeficiente de correlación del índice hemolítico es 1, y en principio indicaría una correlación perfecta entre ambos analizadores, se mostraron diferencias sistemáticas de tipo constante inferiores al Cobas 6000® (ordenada en el origen menor a 0).

Conclusiones: Los resultados muestran que ambos métodos pueden ser intercambiables únicamente para el K. También podemos aceptar los índices hemolítico e ictérico, por ser determinaciones semicuantitativas de apoyo. En cambio no debemos considerar proporcionales el Na, Cl y el índice lipémico.

Bibliografía:

- Pineda Tenor D, Prada de Medio E, Prieto Menchero S. Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Versión 2.2. Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM). Octubre 2013.
- Guía del usuario Cobas pure® integrated solutions. Roche Diagnostics. Versión del software 01-02. Versión de la publicación 1.1. Agosto 2021.
- Guía del usuario Cobas 6000® integrated solutions. Roche Diagnostics. Versión de la publicación 1.0. Marzo 2006.

379
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS VALORES DE LOS IONES ENTRE EL COBAS PURE® Y EL ABL 800 FLEX®

M. Navarro Azorín[1], C. Villalba Martínez[2], A. Carratalá Calvo[2].

[1]Universidad de Valencia, Valencia; [2]Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Introducción: En el Laboratorio de Urgencias disponíamos de 2 analizadores Cobas 6000® (Roche Diagnostics) para las determinaciones bioquímicas. La inestabilidad de los reactivos del módulo ISE (Ion-Selective Electrode) conllevó la obligatoriedad de calibrar 3 veces al día los iones, e incluso a dejar de realizar la determinación del Cl, ante la imposibilidad de obtener resultados fiables. En numerosas ocasiones confirmábamos los resultados determinando los iones por el gasómetro ABL 800 FLEX® (Radiometer). En Febrero se cambiaron los 2 Cobas 6000® por 2 Cobas Pure® (Roche Diagnostics), y necesitábamos conocer la estabilidad de los nuevos módulos ISE para decidir si volvíamos a realizar las determinaciones de Cl con el resto de iones.

Objetivos: Análisis comparativo para la determinación de Na, Cl, y K entre el nuevo Cobas Pure® (Roche Diagnostics) y en el ABL 800 FLEX® (Radiometer), tomando este último como método de referencia.

Material y método: Se realizó un estudio comparativo en muestras de 30 pacientes procedentes del Servicio de Urgencias a los que se les extrajo sangre en un tubo BD Vacutainer® con heparina de litio y gel separador. Las muestras se centrifugaron 5 minutos a 3500 rpm para su procesamiento. A dichas muestras se les realizó la determinación de Na, Cl, y K por potenciometría indirecta en el Cobas Pure® y por potenciometría directa en el ABL 800 FLEX®. Se descartaron las muestras lipémicas. La comparación de los resultados se realizó mediante análisis de regresión Passing-Bablok con el programa estadístico Method Validator®.

Resultados:

	Cobas Pure®	ABL 800 FLEX®	Ordenada en el origen (IC95%)	Pendiente (IC95%)	Coeficiente de correlación
	Media ± SD	Media ± SD			
Cl (mmol/L)	102,38 ± 5,06	107,29 ± 6,02	*10,70 (-16,2-30,7)*	*0,857 (0,667-1,111)*	*0,884*
Na (mmol/L)	140,05 ± 4,02	140,81 ± 4,38	0,00 (-20,7-34,8)	1,000 (0,750-1,143)	0,924
K (mmol/L)	4,30 ± 0,46	4,21 ± 0,44	0,10 (-0,50-0,10)	1,000 (1,000-1,143)	0,988

La regresión Passing-Bablok no mostró diferencias sistemáticas de tipo constante (IC95% de la ordenada en el origen contiene el valor 0) ni de tipo proporcional (IC95% de la pendiente contiene el valor 1) entre ambos analizadores para el K. En cambio, los coeficientes de correlación del Na y Cl (menores a 0,975) indican que los resultados aportados por ambos equipos no son intercambiables.

Conclusiones: Siguiendo un criterio estrictamente estadístico, los resultados muestran que ambos métodos son intercambiables para el K, no así para el Na y el Cl. Por lo tanto, a pesar de disponer de nuevos analizadores, debemos continuar con la misma dinámica de trabajo.

Bibliografía:

- Pineda Tenor D, Prada de Medio E, Prieto Menchero S. Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Versión 2.2. Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM). Octubre 2013.
- Guía del usuario Cobas pure® integrated solutions. Roche Diagnostics. Versión del software 01-02. Versión de la publicación 1.1. Agosto 2021.
- ABL800 FLEX Reference Manual. Radiometer. Version 6.00. 2008.

380
ANÁLISIS COMPARATIVO DE OSMOLALIDAD EN MUESTRAS DE ORINAS CENTRIFUGADAS *VS* SIN CENTRIFUGAR

L. Maceda García, M.D.L.C. Herráiz López, K. Sidak, J.Á. Vicente Moreno, R. Blanco García, H. Madruga López, M.T. García Treceño, J.L. Díaz Leal.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: La osmolalidad (OSM) en orina sirve, entre otras, para valorar la función renal y el estado de hidratación del paciente. Pequeñas variaciones suponen grandes decisiones clínicas. Por lo tanto, realizar un correcto procesamiento de la muestra en el laboratorio, es indispensable para informar un resulta correcto.

Actualmente, existen pocas fuentes bibliográficas referidas a las condiciones óptimas preanalíticas para la medición de OSM, generando gran confusión para determinar las circunstancias más idóneas para el procesamiento de este tipo de muestras. A su vez, la elevada implantación de equipos automatizados para la visualización de sedimentos urinarios y su poca manipulación por parte del operador para procesar dichas muestras, ha generado la necesidad de valorar si realmente es necesario centrifugar una muestra de orina para la medición de OSM.

Objetivo: Evaluar los resultados obtenidos de OSM en muestras de orina antes y después de centrifugar.

Material y métodos: Se realiza un estudio prospectivo incluyendo 100 muestras de orina remitidas a nuestro laboratorio con petición de OSM por parte del médico peticionario en el mes de febrero del 2022. Las muestras llegaron a nuestro laboratorio sin centrifugar y tras realizarse su análisis de esta forma en el osmómetro Advanced Instruments 3320 de la casa comercial Tecil®, fueron centrifugadas durante 5 minutos a 1500 r.p.m., para después ser nuevamente procesadas por el mismo instrumento.

Para realizar el tratamiento de los datos, en primer lugar, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar si los datos obtenidos siguen una distribución normal. A continuación, se procedió a la comparación de resultados mediante un análisis de regresión Passing-Bablock, método gráfico de Bland-Altman y coeficiente de correlación r de Pearson con el programa estadístico Method validator®.

Resultados: Tras la realizar la prueba de normalidad

de Kolmogorov-Smirnov, se obtuvo un p= 0,014 (p>0,01), concluyendo que los resultados siguen una distribución normal. El resto de resultados se expresan en la tabla 1.

Tabla 1.

	Passing-Bablock		Bland-Altman	Coeficiente correlación (IC95%)
	Ordenada origen (IC95%)	Pendiente (IC95%)	Media de las diferencias (IC95%)	
OSM	0,4 (-6,6 – 7,4)	1,00 (0,988 – 1,012)	0,614 (-2,17– 3,4)	0,998

Se procesaron un total de 100 muestras de orina antes y después de su centrifugación. A partir de los estudios estadísticos, se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones antes y después de centrifugar. El intervalo de confianza de la pendiente incluye el valor 1 la ordenada en el origen incluye el 0. Además, el coeficiente de correlación r es cercano a 1.

Conclusiones: Existe una buena correlación de la OSM entre las muestras de orina centrifugadas y sin centrifugar. Por lo tanto, los resultados son comparables e intercambiables. La implantación de un protocolo en nuestro laboratorio teniendo en cuenta que no es necesaria la centrifugación de las muestras de orina para la medición de OSM, beneficiaría su manejo por parte del operador, así como se reduciría el tiempo de información del resultado.

Bibliografía:

- Briefel, G. Evaluation of renal function, water, electrolytes, and acid-base balance. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier 2022:chap 15.
- Noto, A. NephroCheck: should we consider urine osmolality? Crit Care 2019 Feb 14;23(1):48.
- Hung-Chieh, Y. Urine osmolality in the US population: implications for environmental biomonitoring. Environ Res 2015 Jan;136:482-90.

381
ANÁLISIS COMPARATIVO DE PRUEBAS DE COAGULACIÓN EN COBAS T711 Y ACLTOP 750

O.D. Pons-Belda, M. Ordóñez-Robles, M.J. Moína, Á. Bernardo-Guitiérrez, J. Iglesias-Rodríguez, B. Prieto-García.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: El estudio de la coagulación es fundamental en el laboratorio de medicina por su contribución al diagnóstico de trombopatías, enfermedades hemorrágicas y al seguimiento del tratamiento con anticoagulantes orales. El estudio de las vías de coagulación se realiza mediante el análisis del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de protrombina (TP) y tiempo de trombina (TT). El dímero D (DD) presenta utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tromboembólica venosa. El fibrinógeno puede encontrarse disminuido en hepatopatías, tratamientos fibrinolíticos o disfibrinogenemias. La implantación de un nuevo autoanalizador en el laboratorio clínico exige su verificación previa, incluyendo un estudio de comparabilidad respecto al método en uso en el laboratorio.

Objetivos: Estudiar la transferibilidad de resultados de TP, TTPa, TT, fibrinógeno y DD entre el analizador Cobas t711 (Roche Diagnostics) y el ACL Top 750 (Werfen).

Material y método: Se recogieron los resultados de TP, TTPa, TT, DD y fibrinógeno de muestras de pacientes recogidas en tubos de citrato sódico, procesadas en ambos equipos en un periodo de tiempo inferior a 4 horas. Ambos equipos utilizan métodos coagulométricos para TP, TTPa y TT con reactivos para determinar TP que contienen tromboplastina recombinante humana; fosfolípidos sintéticos y activador de sílice para TTPa y trombina bovina para TT. La determinación del DD se realizó por inmunoensayo con partículas de látex con anticuerpos monoclonales de ratón y la de fibrinógeno por el método de Clauss, empleando trombina bovina liofilizada.

El análisis estadístico de los resultados se realizó con MedCalc (v 7.3). Para comparar los métodos se realizó el análisis de regresión de Passing-Bablok.

Resultados: Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla:

	n	Intervalo estudiado	Passing-Bablok
TP	162	9.4-48.8 s (ACL Top) 7.54-38 s (Cobas t711)	**Y = 0.95 + 0.70 x** IC 95% ordenada en el origen: 0.7 a 1.4 IC 95% pendiente: 0.67 a 0.73
TTPa	162	19.4-61.1 s (ACL Top) 21-71.5 s (Cobas t711)	**Y= -11.75 + 1.52 x** IC 95% ordenada en el origen: -15.6 a -8.0 IC 95% pendiente: 1.40 a 1.64
TT	61	11.9-35.5 s (ACL Top) 14.8-45 s (Cobas t711)	**Y = 2.44 + 1.04 x** IC 95% ordenada en el origen: 1.6 a 3.5 IC 95% pendiente: 0.97 a 1.09
Dímero D	94	133-7338 ng/mL (ACL Top) 78-7688 ng/mL (Cobas t711)	**Y = -56.83 + 0.87 x** IC 95% ordenada en el origen: -97.5 a -23.4 IC 95% pendiente: 0.81 a 0.95
Fibrinógeno	64	79-1056 mg/dL (ACL Top) 49-869 mg/dL (Cobas t711)	**Y = -21.83 + 0.96 x** IC 95% ordenada en el origen: -35.9 a -13.5 IC 95% pendiente: 0.91 a 1.01

Conclusión: Los resultados obtenidos por ambos métodos no son intercambiables para ningún parámetro, ya que las determinaciones de TP, TTPa y DD presentan un error sistemático constante y proporcional y las de TT y fibrinógeno presentan un error sistemático constante y no proporcional. Su implantación requeriría previamente establecer nuevos intervalos de referencia y su comunicación a los clínicos peticionarios.

Bibliografía:

- Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. Lab Med., 2017; 48(4): 95-313.
- Passing H. and Bablok. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.,1983; 21: 709–720.

382
ANÁLISIS COMPARATIVO DEL MÓDULO E303 DEL COBAS PURE® Y EL MÓDULO C501 DEL COBAS 6000®

C. Villalba Martínez, E. Rodríguez Borja, A. Carratalá Calvo.

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Introducción: En el Laboratorio de Urgencias cambiamos 2 analizadores Cobas 6000® (Roche Diagnostics) por 2 Cobas Pure® (Roche Diagnostics), con nuevos formatos de los reactivos pero con el mismo contenido, y fundamento metodológico. Solo encontramos 2 excepciones, la GOT y la GPT que requieren un tercer reactivo para llevar a cabo la reacción, el fosfato de piridoxal.

Objetivos: Análisis comparativo de las determinaciones bioquímicas realizadas en el Laboratorio de Urgencias, entre el módulo c303 del nuevo Cobas Pure® y el módulo c501 del Cobas 6000®, tomando este último como método de referencia.

Material y método: Se realizó un estudio comparativo en muestras de 30 pacientes procedentes del Servicio de Urgencias a los que se les extrajo sangre en un tubo BD Vacutainer® con heparina de litio y gel separador. Las muestras se centrifugaron 5 minutos a 3500 rpm para su procesamiento y se les realizaron las determinaciones bioquímicas en ambos analizadores. La comparación de los resultados se realizó mediante análisis de regresión Passing-Bablok con el programa estadístico Method Validator®.

Resultados:

	Cobas Pure® Media ± SD	Cobas 6000® Media ± SD	Ordenada en el origen (IC95%)	Pendiente (IC95%)	Coeficiente de correlación
GLUCOSA (mg/dL)	114,00 ± 29,26	111,16 ± 28,10	-1,8 (-5,0 - 1,6)	1,045 (1,013 - 1,074)	0,996
UREA (mg/dL)	56,78 ± 42,29	55,00 ± 41,47	2 (0,6 - 2)	1 (1 - 1,026)	0,999
CREATININA (mg/dL)	1,35 ± 1,32	1,27 ± 1,23	0,011 (-0,008 - 0,038)	1,055 (1,024 - 1,080)	0,999
CALCIO (mg/dL)	9,02 ± 0,78	8,83 ± 0,75	0,20 (-1,25 - 0,20)	1,000 (1,000 - 1,167)	0,984
MAGNESIO (mg/dL)	2,04 ± 0,44	2,04 ± 0,44	0,00 (0,00 - 0,00)	1,000 (1,000 - 1,000)	0,993
PROTEÍNAS TOTALES (mg/dL)	6,49 ± 0,82	6,53 ± 0,79	-0,05 (-0,65 – (-0,05))	1,000 (1,000 - 1,091)	0,988
AMILASA (U/L)	55,10 ± 34,26	54,55 ± 34,08	0,0 (-0,6 - 0,00)	1,000 (1,000 - 1,021)	1,000
GOT (U/L)	37,04 ± 18,84	33,57 ± 18,36	3,0 (1,2 - 5,4)	1,000 (0,923 - 1,063)	0,992
GPT (U/L)	36,69 ± 30,54	32,38 ± 26,30	-1,4 (-2,9 – (-0,5))	1,188 (1,143 - 1,250)	0,996
CPK (U/L)	53,06 ± 58,06	54,23 ± 58,06	-1,0 (-1,6 – (-0,7))	1,000 (0,994 - 1,030)	0,994
LDH (U/L)	518,62 ± 304,80	508,86 ± 313,60	4,9 (-12,9 - 21,7)	0,989 (0,953 - 1,028)	0,982
PCR (mg/L)	63,54 ± 79,51	66,73 ± 84,87	0,05 (0,01 - 1,02)	0,954 (0,936 - 0,991)	1,000

Conclusiones: Siguiendo un criterio estrictamente estadístico, únicamente el Calcio, Magnesio, Amilasa y LDH no mostraron diferencias sistemáticas de tipo constante (IC95% de la ordenada en el origen contiene el valor 0) ni de tipo proporcional (IC95% de la pendiente contiene el valor 1) entre ambos analizadores. Por ello, para estas magnitudes podemos asegurar que ambos métodos son totalmente intercambiables. En cambio, para el resto de pruebas consideramos conveniente ampliar el estudio comparativo para comprobar si la diferencia estadística detectada disminuye al aumentar el número de muestras, o en el caso de confirmarse debemos valorar el cambio de valores de referencia.

Bibliografía:

- Pineda Tenor D, Prada de Medio E, Prieto Menchero S. Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Versión 2.2. Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM). Octubre 2013.
- Guía del usuario Cobas pure® integrated solutions. Roche Diagnostics. Versión del software 01-02. Versión de la publicación 1.1. Agosto 2021.
- Guía del usuario Cobas 6000® integrated solutions. Roche Diagnostics. Versión de la publicación 1.0. Marzo 2006.

383
ANÁLISIS COMPARATIVO DEL MÓDULO E402 DEL COBAS PURE® Y EL MÓDULO C601 DEL COBAS 6000®

C. Villalba Martínez, E. Rodríguez Borja, A. Carratalá Calvo.

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Introducción: En el Laboratorio de Urgencias disponíamos de 2 analizadores Cobas 6000® (Roche Diagnostics) para determinaciones bioquímicas. En Febrero se cambiaron por 2 Cobas Pure® (Roche Diagnostics). En el nuevo analizador los formatos de los reactivos cambiaban pero no así su contenido, ni los fundamentos metodológicos. Para garantizar que los resultados son intercambiables, realizamos un estudio comparativo de las pruebas que realizamos por inmunoelectroquimioluminiscencia, en el módulo c601 (Cobas 6000®) y módulo e402 (Cobas Pure®).

Objetivos: Análisis comparativo entre el módulo e402 del nuevo Cobas Pure® y el módulo c601 del Cobas 6000®, tomando este último como método de referencia.

Material y método: Se realizó un estudio comparativo en muestras de 30 pacientes procedentes del Servicio de Urgencias a los que se les extrajo sangre en un tubo BD Vacutainer® con heparina de litio y gel separador.

Las muestras se centrifugaron 5 minutos a 3500 rpm. Se procesaron las determinaciones bioquímicas que realizamos por inmunoelectroquimioluminiscencia en el Laboratorio de Urgencias en ambos analizadores. La comparación de los resultados se realizó mediante análisis de regresión Passing-Bablok con el programa estadístico Method Validator®.

Resultados:

	Cobas Pure®	Cobas 6000®	Ordenada en el origen (IC95%)	Pendiente (IC95%)	Coeficiente de correlación
	Media ± SD	Media ± SD			
FERRITINA (ng/dL)	863,21 ± 938,90	816,10 ± 915,20	-0,7 (-9,0 - 9,4)	1,059 (1,025 - 1,086)	0,998
PROCALCITONINA (ng/mL)	22,80 ± 66,15	25,80 ± 76,45	0,001 (-0,007 - 0,012)	0,995 (0,984 - 1,014)	1,000
NTproBNP (pg/mL)	4525,56 ± 5633	4318,56 ± 5848	0,8 (-42,3 - 76,1)	1,032 (0,971 - 1,076)	0,992
TNThs (pg/mL)	191,99 ± 400,30	171,93 ± 366,80	-1,25 (-2,14 - (-0,26))	1,172 (1,117 - 1,236)	1,000

La regresión Passing-Bablok no mostró diferencias sistemáticas de tipo constante (IC95% de la ordenada en el origen contiene el valor 0) ni de tipo proporcional (IC95% de la pendiente contiene el valor 1) entre ambos analizadores para la Procalcitonina y NTproBNP, por lo que para estas 3 pruebas los resultados proporcionados por ambos equipos son intercambiables. En cambio, la Ferritina, mostró diferencias de tipo proporcional, con valores superiores a los del Cobas 6000® (pendiente >1). Por otro lado, los resultados aportados para la Troponina por el Cobas Pure® presentan una diferencia de tipo constante (ordenada en el origen < 0) y proporcional, siendo superiores a los del Cobas 6000® (pendiente >1).

Conclusiones: Siguiendo un criterio estrictamente estadístico, los resultados muestran que los valores de ambos analizadores son intercambiables para las pruebas realizadas por inmunoelectroquimioluminiscencia, Procalcitonina, y NTproBNP, pero los valores de la Ferritina y Troponina tienden a ser ligeramente superiores en el Cobas Pure®. Por ello, consideramos conveniente ampliar el estudio comparativo para comprobar si la diferencia estadística detectada disminuye al aumentar el número de muestras, o en el caso de confirmarse debemos valorar el cambio de valores de referencia.

Bibliografía:

- Pineda Tenor D, Prada de Medio E, Prieto Menchero S. Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Versión 2.2. Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM). Octubre 2013.
- Guía del usuario Cobas pure® integrated solutions. Roche Diagnostics. Versión del software 01-02. Versión de la publicación 1.1. Agosto 2021.
- Guía del usuario Cobas 6000® integrated solutions. Roche Diagnostics. Versión de la publicación 1.0. Marzo 2006.

384

ANÁLISIS DE INTERCAMBIABILIDAD DE LOS RESULTADOS DE LA BILIRRUBINA TOTAL ENTRE LOS ANALIZADORES ABBOTT ALINITY C-SERIES Y RADIOMETER ABL90 EN PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA

V. Tadeo Garisto, L.S. Tofán, R. Alonso Diaz, C. Aguado Codina, C. Navarro Morante, O. Fuster Lluch, A. Martinez Cerezuela, B. Laiz Marro.

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Introducción: La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hem. En la práctica médica la bilirrubina es un marcador de disfunción hepática, colestasis o enfermedad hemolítica. Hay varios factores que limitan la precisión y la veracidad de la medición de bilirrubina para detectar anormalidades: lipemia, hemólisis, exposición a la luz visible, el estado de ayuno o metodología empleada. La hiperbilirrubinemia puede ser prehepática, hepática y poshepática y esto facilita identificar la causa subyacente. Además, hay bilirrubina conjugada y no conjugada. La hiperbilirrubinemia y la ictericia neonatal en el recién nacido es habitual, pero el mayor riesgo de una hiperbilirrubinemia severa es el desarrollo de un cuadro de encefalopatía bilirrubínica, ya sea aguda o crónica (Kernicterus).

Objetivo: Pretendemos realizar un estudio de correlación para garantizar la intercomparabilidad de los resultados de bilirrubina en pacientes con hiperbilirrubinemia. Para ello hemos realizado un estudio de comparación entre un método bioquímico tradicional y la gasométria. La población neonatal presenta niveles más altos de bilirrubina indirecta y se cree que en estos casos es donde se produce una mayor diferencia de los resultados entre ambos analizadores.

Métodos: Se cuantificó la bilirrubina total en muestras de pacientes cuya bilirrubina total mayor a 5 mg/dL, de los cuáles 60 pacientes con predominio de bilirrubina directa (BD) (conjugada) o mixta y 56 pacientes con componente mayoritario indirecto (BI) (no conjugada). Para ello se empleó la técnica bioquímica colorimétrica del analizador Alinity C-Series y la técnica espectrofotométrica del analizador Radiometer ABL90.

Se realizó un test no paramétrico Wilcoxon para evaluar si existían diferencias significativas en los grupos estudiados y se analizaron los resultados mediante una regresión lineal no paramétrica de Passing-Bablok en el programa Method Validator Freeware v1.19.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 116 muestras con una mediana absoluta diferencial entre las dos determinaciones de bilirrubina total (Alinity vs Radiometer) de 1,10 mg/ dL y relativa de 9,5% ($p<0.001$). En muestras con componente mayoritario directo, la mediana absoluta diferencial fue 0,7 mg/d y relativa de 7.1% ($p<0.05$) y en muestras con BI la mediana absoluta diferencial fue de 1,23 mg/dL y relativa 12% ($p<0.05$). No se observaron diferencias en subgrupos de pacientes con bilirrubina indirecta menor o mayor a 10 mg/dl.

Muestras	Parámetros de la recta de Regresión de Passing Bablock	Coeficiente	IC (95%)
Todos (n=116)	Constante (Intercept)	0.000	-0.266 – 0.171
	Pendiente (slope)	0.905	0.886 – 0.925
Componente mayoritario Bilirrubina Directa (n=60)	Constante (Intercept)	0.078	-0.110– 0.387
	Pendiente (slope)	0.918	0.892 – 0.939
Componente mayoritario Bilirrubina Indirecta (n=56)	Constante (Intercept)	-0.111	-0.463 – 0.235
	Pendiente (slope)	0.893	0.852 – 0.930

Conclusión: La hiperbilirrubinemia y la ictericia neonatal es común en casi todos los recién nacidos y puede ser benigna si su progresión es reconocida, monitoreada y prevenida o tratada en una manera oportuna.

Los resultados obtenidos muestran una diferencia proporcional ya que el coeficiente de la pendiente no incluye al 1 en el intervalo de confianza entre ambos analizadores. Para asegurar la intercambiabilidad de los resultados sería necesario aplicar un factor de corrección.

Bibliografía:

- Olusanya, B. O., Kaplan, M., & Hansen, T. W. R. (2018). Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. The Lancet Child & Adolescent Health, 2(8), 610–620. doi:10.1016/s2352-4642(18)30139-1.
- Rodríguez Miguélez JM, Figueras Aloy J. Ictericia neonatal. En: Protocolos de Neonatología. Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Neonatología. 2008; p. 371-373.
- The Lancet. Detection and treatment of neonatal jaundice. Lancet. 2010; 375: 1845.

385
ANÁLISIS DE INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS DE ENZIMAS ENTRE EL LABORATORIO DE URGENCIAS Y RUTINA

M.I. Enguita Del Toro, S. Pérez San Martin, J. Sanders Vegara, E. Astobieta Madariaga, V. García Moreira.

Hospital de Cabueñes, Gijón.

Introducción: Un porcentaje elevado de pacientes ingresa en nuestro Hospital desde el Servicio de Urgencias, por lo que debemos asegurar la concordancia de los resultados obtenidos en los laboratorios de Urgencias y Rutina, con el fin de evitar errores de interpretación en el seguimiento del paciente.

Objetivo: Verificar la intercambiabilidad de los resultados obtenidos en los nuevos analizadores de Urgencias, Alinity-c (Abbott) y los ADVIA-2400 (Siemens) de Rutina, para las determinaciones de ALT, ALP, CK Y LDH.

Material y métodos: Se determinaron las concentraciones de enzimas de la cartera de servicios de urgencias, en 30 muestras de suero, en ambos analizadores. El método utilizado es el mismo salvo para la LDH, (Lactato-Piruvato en Urgencias y Piruvato-Lactato en Rutina). Los resultados, tras calcular el coeficiente de correlación de Spearman, que indicó una buena correlación de los datos, se analizaron mediante regresión lineal no paramétrica de Passing-Bablok (variante X: ADVIA-2400; variable Y: ALINITY-C) con MedCal 18.2.

Resultados: (ver tabla).

Conclusiones:

- Los resultados obtenidos muestran un **error sistemático constante,** en el Alinity-c, para la CK ya que el intervalo de confianza para la ordenada en el origen “a” no contiene el valor 0.
- Los resultados obtenidos muestran un **error sistemático proporcional,** en el Alinity-c, para la ALP y la LDH, ya que el intervalo de confianza para la pendiente b no contiene el valor 1.
- No existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos en ambos equipos en la determinación de ALT, pudiendo considerarlos intercambiables.
- Es necesario aplicar un factor de corrección en las determinaciones de CK, ALP Y ALT, como medida correctiva para asegurar la correcta concordancia de los resultados obtenidos en ambos equipos.

Bibliografía:

- E. de Prada, R. Blázquez, C. Perich, G.Gutiérrez et al. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. Rev Lab Clin, (2014).

386
BIOTINA, ¿UNA INTERFERENCIA CONOCIDA POR TODOS?

M. Bello Rego, P. Martínez Loredo, L. Rollán Manso, L. Martínez Alonso, P. Rodríguez Caamaño, A. Fernández Nogueira.

Hospital do Meixoeiro, Vigo.

Introducción: La biotina, también llamada Vitamina B7 o H, es una vitamina hidrosoluble del complejo B que ayuda a metabólizar proteínas, ácidos grasos y al procesamiento de glucosa. Se trata de un cofactor en las reacciones de las carboxilasas. La biotina está presente en gran variedad de alimentos, suplementos vitamínicos, cosméticos para la caída del cabello y en el tratamiento de dermatitis seborreica

	ALP	ALT	CK	LDH
Intercept “a” 95% CI	-0.8419 -1.9310 a 0.5649	-1.1515 -2.0000 a 0.3636	-4.1434 -5.7554 a -2.5190	-6.3889 -15.8714 a 4.1269
Slope “b” 95% CI	0.9145 0.8961 a 0.9310	0.9697 0.9091 a 1.0000	1.0034 0.9873 a 1.0240	0.5556 0.5224 a 0.5857
Ecuación recta regresión (y=a+bx)	Y=-0.8418+0.9145x	Y=-1.1515+0.9696x	Y=-4.1434+1.0033x	Y=-6.3888+0.5555x
Intercept a: valor de la ordenada en el origen Slope b: pendiente de la recta de regresión. *(Comunicación 385)*				

y enfermedades desmielinizantes (como la Esclerosis Multiple).

El mecanismo de interferencia de biotina difiere dependiendo del método de ensayo. En inmunoensayos tipo sándwich con unión biotina-estreptavidina, el exceso de biotina en la muestra puede desplazar los anticuerpos biotinilados produciendo resultados erróneamente bajos. Por el contrario, en inmunoensayo competitivos, el exceso de biotina en la muestra puede competir con el análogo biotinilado en sitios de unión de estreptavidina generando resultados falsamente altos.

Objetivos: Investigar el conocimiento sobre la interferencia de biotina dentro del laboratorio así como su influencia dentro y fuera del laboratorio.

Material: Se ha creado un formulario en Google Forms con cinco preguntas, cada una de ellas con tres posibles respuestas (sí, no y una respuesta personalizada). La encuesta ha sido publicada en perfiles de laboratorio y sociedades científicas a través redes sociales como Twitter e Instagram, con impacto fundamentalmente a nivel nacional.

Resultados: La encuesta ha sido completada por un total de 253 profesionales de laboratorio de diferentes países. Los resultados obtenidos en la encuesta se muestran en la siguiente tabla:

PREGUNTA	RESPUESTAS
¿Sabe lo que es la biotina?	100% Sí
¿Cree que la toma de biotina puede interferir en los inmunoensayos?	99,2% Sí 0,8% No
En el laboratorio en el que trabaja, ¿ha detectado alguna interferencia analítica que pueda relacionar con el consumo de biotina?	64,4% Sí 35,6% No
En el informe de su laboratorio, ¿aparece reflejado que puede existir una interferencia por el consumo de biotina?	68,9% No 30,3% Sí 0,8% No se.
¿Cree que los clínicos conocen esta interferencia?	94,9% No. 3,5% Sí. 0,8% Algunos, pero no muchos. 0,8% Depende de la disciplina. Creo que mis compañeros de endocrino si la conocen.

Conclusión: Los datos anteriormente expuestos nos indican que desde el laboratorio no se educa al resto de especialidades sobre la interferencia de tratamientos con biotina, ya que un 94,9% de los encuestados consideran que el resto de especialidades que trabajan fuera del laboratorio desconocen esta interferencia. Las interferencias en inmunoensayos requieren una vigilancia constante por parte del laboratorio y una adecuada información al resto de especialidades clínicas. Es necesario concienciar de la existencia de interferencias cada vez más frecuentes debido al tratamiento o consumo de biotina.

Bibliografía:

- Zempleni J, Kuroishi T. Biotin. Adv Nutr. 2012; 3: 213-214.
- Combs GF. Biotin. In: Combs, GF. The Vitamins: Fumdamental Aspects un Nutrition and Health. Elsevier, Inc.; 2008: 331-344.
- Mock DM et al. Am J Clin Nutr. 2002 Feb;75(2):295-9.
- Birnbaum G, et al. Mult Scler Relat Disord. 2017 Nov;18:141-143.

387
CAMBIO DE ANALIZADOR PARA DETERMINAR LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE TROPONINA T CARDIACA

L. Díez Aliste, C. Velando Pascual, P.J. Egea Arias, P. De La Fuente Alonso.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: La troponina T (TnT) es uno de los componentes del aparato contráctil de la musculatura estriada. Aunque cumple la misma función en todos los músculos estriados, la TnT del músculo cardiaco (cTnT) difiere de la TnT del músculo esquelético. La concentración de cTnT en los cardiomiocitos es elevada y prácticamente no existe en circulación. Cuando se produce un daño miocárdico, la elevación de cTnT es muy rápida y acusada, pudiendo permanecer elevadas hasta dos semanas.

Debido a su alta especificidad tisular, la cTnT se emplea como marcador específico del miocardio con alta sensibilidad frente a lesión miocárdica.

Objetivos: Comparar las concentraciones séricas de cTnT determinadas mediante los analizadores COBAS e 801 y COBAS e 411 de ROCHE Diagnostics con el objetivo de establecer si son intercambiables.

Material y métodos: Se determinaron las concentraciones de cTnT en 54 muestras de suero en 5 series diferentes de forma simultánea en ambos analizadores, los cuales comparten misma metodología; inmunoensayo de electroquimioluminiscencia no competitivo.

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 y para comparar los resultados obtenidos se utilizaron la 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.

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.

ng/mL	Troponina_COBASe801	Troponina_COBASe411
Mediana	51,150	49,185
Percentil 5	5,328	5,665
Percentil 95	3189,500	3144,750

Al realizar la correlación de Spearman se obtiene un coeficiente Rho=0,996 (IC 95% 0,994 a 0,998) con $p<0,001$, que indica buena correlación entre los analizadores.

Los resultados obtenidos de la regresión de Passing-Bablok fueron los siguientes:

Ecuación: y (COBAS e 801) = 0,095 + 0,987 x (COBAS e 411)

Ordenada en el origen (IC 95%) = 0,095 (-0,822 a 0,651)

Pendiente (IC 95%) = 0,987 (0,961 a 1,002)

El IC 95% de la ordenada en el origen incluye el valor 0 por lo que no existe error sistemático constante y el IC 95% de la pendiente incluye el valor 1 por lo que tampoco existe error sistemático proporcional.

El análisis de las diferencias de Bland-Altman encontró una media de las diferencias de -3,195 con un IC 95%

(-50,920 a 44,530), el cual incluye el valor 0. Se observa que la diferencia entre los resultados es homogénea a lo largo de los valores obtenidos, observando más dispersión a concentraciones más altas.

Conclusión: De los resultados obtenidos del análisis estadístico se concluyó que existe una buena correlación entre los valores obtenidos en ambos analizadores y por tanto se consideran intercambiables. Es por ello que el laboratorio decide realizar el cambio de analizador para la determinación de la cTnT.

Bibliografía:

- González A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 3.ª ed. Pamplona: Elsevier; 2019.
- 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.

No presentado

No presentado

389
COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS DE VSG: FOTOMETRÍA CAPILAR VS. MÉTODO DE WESTERGREEN

L. González García, S. Bérgamo Vázquez, C. González Fernández, M. Sala Graus, M. Trujillo Gutiérrez, S. Harillo Del Río, T. García Trujillo, J. Trapé Pujol.

ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa.

Introducción: El fenómeno de la eritrosedimentación o velocidad de sedimentación globular (VSG) es ampliamente utilizado en el diagnóstico y seguimiento de algunas enfermedades infecciosas, inflamatorias y neoplásicas. La VSG es una técnica sencilla y barata, siendo uno de sus usos más importantes la detección de enfermedades ocultas. El método de referencia para su realización continúa siendo el descrito por Westergreen en 1921, aunque hoy en día la técnica se ha automatizado y se han diseñado otros métodos como la fotometría capilar.

Objetivos: Evaluar la intercambiabilidad y el grado de concordancia en la determinación de VSG mediante dos autoanalizadores diferentes: Alifax (Sysmex®) que se basa en la medida de la cinética de agregación de glóbulos rojos mediante fotometría capilar y Ves-Matic Cube 30 Touch (Menarini®) que realiza una determinación directa de la eritrosedimentación mediante el método de Westergreen.

Material y métodos: Se incluyeron un total de 101 muestras de sangre total (EDTA K3) procesadas en paralelo por ambos sistemas (Alifax vs. Ves-Matic Cube 30). Se calculó el coeficiente de correlación y se aplicaron los test de regresión lineal de Passing Bablok, el análisis de las diferencias de Bland-Altmand y el grado de concordancia mediante el coeficiente *Kappa* de Cohen. El análisis

estadístico de los resultados se realizó mediante *MedCalc® Statistical Software*.

Resultados: Observamos una correlación negativa entre ambos analizadores: y = -3,769 + 0,938x (r=0,8070; IC95% [0,7261;0,8659]; *p*<0,0001).

En el análisis de regresión lineal de Passing Bablok no se observaron diferencias sistemáticas ya que el IC95% de la ordenada en el origen incluía el valor cero. Sin embargo, sí observamos diferencias proporcionales ya que el IC95% de la pendiente no incluía el valor uno (Tabla 1).

Ecuación de regresión	Ordenada [IC95%]	Pendiente [IC95%]
y = -0,9375 + 0,6875x	-0,9375 [-3,6667;1,5000]	0,6875 [0,5193;0,8892]

Tabla 1. Análisis de regresión lineal Passing-Bablok.

Cuando aplicamos el Test de Bland-Altmand objetivamos diferencias ya que el IC95% de la media no incluía el valor cero (Tabla 2).

Media (mm/1ªh)	IC95%	Límites de concordancia
5,0198	2,7500;7,2896	-17,5159;27,5555

Tabla 2. Análisis de las diferencias Bland-Altmand.

Finalmente, en el análisis de concordancia *Kappa* de Cohen obtuvimos un índice de 0,7681 (IC95%: 0,6808;0,8388).

Conclusión: En el análisis de regresión lineal de Passing Bablok (y = -0,9375 + 0,6875x) no se observaron diferencias sistemáticas ya que el IC95% de la ordenada en el origen (-3,6667;1,5000) incluía el valor cero. Sin embargo, sí observamos diferencias proporcionales ya que el IC95% de la pendiente (0,5193;0,8892) no incluía el valor uno.

En el análisis de las diferencias de Bland-Altmand observamos que el autoanalizador Alifax mide en promedio 5,0198 mm/1ªhora más que el equipo Ves-Matic Cube 30.

Finalmente, el índice *kappa* de 0,7681 indica una buena concordancia (*Kappa* = 0,61-0,79) entre analizadores.

Se concluye por tanto que, a pesar de obtener una buena concordancia, existe un error proporcional en la determinación de VSG en un analizador respecto a otro, lo que determina que ambos equipos no son intercambiables.

Bibliografía:

- Zhbanov, A., & Yang, S. (2015). Effects of aggregation on blood sedimentation and conductivity. *PLoS ONE*, *10*(6).
- Yale, S. H., Bray, C., Bell, L. N., Liang, H., Haykal, R., Kaiksow, F., & Mazza, J. J. (2016). Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ*, *115*(6).

390
COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)

M. Ruiz Artero[1], C. García Rabaneda[2], A. Jordano Montilla[2], A.J. Carvajal Muriel[2].

[1]Hospital alta resolución Valle del Guadiato, Peñarroya-Pueblonuevo; [2]Hospital Comarcal Valle de los Pedroches, Pozoblanco.

Introducción: El método más sensible para la detección precoz del cáncer de próstata es medir los niveles de antígeno prostático específico (PSA) y el examen digital rectal. El PSA es producido por las células epiteliales de la próstata y su concentración en suero y otros tejidos suele ser muy bajo. El nivel de PSA en suero esta elevado en tumores malignos de próstata, pero también puede estar aumentado en otros trastornos como la prostatitis o la hipertrofia benigna de próstata, por lo que la veracidad de los resultados es importante en la toma de decisiones clínicas.

Objetivos: Evaluar la correlación de los resultados obtenidos de PSA total en dos equipos diferentes del mismo fabricante Siemens® como son el analizador Dimensions EXL200 (inmunoensayo con lectura espectrométrica), ADVIA Centaur® XPT (inmunoensayo tipo "sándwich" que usa tecnología quimioluminométrica). Desde nuestro centro se derivan pacientes de urología a un hospital de referencia por lo que la correlación de los valores de PSA entre los diferentes laboratorios es muy importante para la correcta evaluación de los niveles de PSA.

Material y método: Se analizan 35 muestras por ambos instrumentos. El tratamiento de los datos se realiza mediante el programa estadístico Medcalc. Se determinó el grado de correlación mediante el coeficiente de Pearson y el grado de concordancia mediante el análisis de Passing-Bablok y las gráficas de Bland-Altman.

Resultados: En el análisis estadístico de los valores de PSA en suero se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.968 (P<0,0001) y una recta de regresión y = 0,0161+ 0,7317x con una pendiente de 0,7317 [IC 95% (0.6950 a 0.7891)] y una ordenada en el origen de 0,0161 [IC 95%(-0,07234 a 0,05483)].

Conclusión: No hay una buena correlación entre ambos métodos ya que el coeficiente de correlación r <0,975.

No existen diferencias significativas de tipo constante porque el IC95% de la ordenada en el origen incluye el 0 pero si hay diferencias de tipo proporcional ya que el IC95% de la pendiente no-incluye al 1.

Bibliografía:

- Stenman V-H, Leinonen J, Alfthan H. et al. A complex between prostate-specific antigen and α1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostate cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res 1991;51:222-6.
- Corte Arboleya Z, Cándenas Arroyo M, Venta Obaya R. Valor de referencia del cambio del PSA en la evaluación del riesgo de cáncer de próstata. Rev lab clín. 2011:115–20.

391
COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA LA MEDICIÓN DE HCG TOTAL

M. Marín Martínez, M.E. Donoso Navarro, M. Regidor Gómez, A.M. Roldán Cabanillas, M. Díez Blanco, J. Vega Benjumea, I. Del Águila Barrado, A. Marín García.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona compuesta de dos subunidades: α, idéntica a la de otras hormonas hipofisiarias (TSH, FSH y LH) y β, que le confiere especificidad biológica. Es producida por el trofoblasto y la placenta principalmente, por ello se emplea en la detección y seguimiento del embarazo. Se eleva patológicamente en la enfermedad trofoblástica gestacional, pudiendo observarse niveles de hCG>10000UI/L. Así mismo, va disminuyendo en caso de embarazo ectópico y aborto espontáneo, siendo confirmatorio de aborto completo una disminución por debajo de 5UI/L.

En suero pueden encontrarse una gran variedad de formas moléculares de hCG: hCGintacta, subunidad β libre, subunidad alfa libre, hCG hiperglicosilada etc. Los métodos existentes en el mercado no presentan equivalencia en cuanto a las formas moleculares que detectan.

Objetivos: Comparar los resultados de hCG entre dos analizadores: DimensionExL® y ADVIA Centaur® XP (Siemens Healthineers). Ver la contribución de la subunidad β libre HCG en estas determinaciones mediante el analizador IMMULITE 2000 XPi (Siemens Healthineers).

Material y método: Se analizaron 49 muestras de mujeres que acudieron a la Urgencia con diferente diagnóstico: embarazo, enfermedad trofoblástica, embarazo ectópico y aborto.

Primero se midió de manera urgente la hCG total en el analizador DimensionExL (anticuerpos monoclonales específicos frente a la subunidad alfa de la hCG). Su procesamiento por el resto de analizadores, ADVIA Centaur® XP (anticuerpos policlonales y monoclonales frente a la subunidad β libre así como la subunidad de la β de la hCG intacta) e IMMULITE 2000 XPi, (anticuerpos policlonales y monoclonales frente a la subunidad β libre) se llevó a cabo en el plazo de una semana, conservando las muestras en frío (5ºC).

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante los cálculos de regresión lineal y Bland-Altman, aceptando $p<0.05$ como significativo. El programa usado fue MedCalcStatistical Software versión 20.109. Se realizó sobre el total de muestras (44), de pacientes embarazadas (12) y de no embarazadas (32). Se excluyeron del análisis 5 muestras al encontrarse fuera del rango de linealidad de los analizadores, 4 por debajo del límite inferior de detección y 1 por encima del límite superior.

Resultados: En la tabla se recogen los resultados obtenidos para hCG total (ng/mL), en los estudios de regresión lineal (constante, pendiente y coeficiente de determinación (r2)) y Bland-Altman (diferencia y p) para cada uno de los grupos:

Conclusión: Los resultados de comparación por regresión lineal demuestran una buena correlación en el grupo de pacientes de no embarazo.

En el estudio por Bland- Altman no se observan diferencias significativas en la medición de la hCG por los dos analizadores, por lo que se podrían emplear de manera intercambiable en la determinación de hCG.

La subunidad beta libre medida presentó los mayores niveles en enfermedad trofoblástica y los menores en aborto.

Bibliografía:

- González Hernández, Álvaro. 2019. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. Barcelona.
- Saavedra et al, 2004.Formas moleculares de gonadotrofina coriónica humana (hCG). Impacto en su medición. Buenos Aires.
- Pretorius et al., 2019, How comparable are total human chorionic gonadotropin (hCGt) tumour markers assays?. Clin Chem Lab Med2020

392
COMPARACIÓN DE DOS PROCEDIMIENTOS DE MEDIDA DE PROTEÍNA C REACTIVA (CRP) EN SUERO

P. De La Fuente Alonso[1], M.C. Herrero Fernandez[1], S. Elena Perez[1], E.M. Fernandez Moran[1], D. Cembrero Fuciños[2].

[1]Complejo Asistencial de León, León; [2]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

Introducción: La proteína C reactiva es la proteína de fase aguda clásica de las reacciones inflamatorias, es sintetizada en el hígado en respuesta al estímulo de la interleukina-6 y pertenece a la familia de las pentraxinas cortas. Su interés clínico radica en que su concentración se eleva rápidamente en respuesta a la inflamación producida por daño o agresión tisular, alcanza un máximo en 24-48 horas y posteriormente se mantiene o decrece según la evolución clínica del paciente. La CRP en suero es una magnitud que solicitan con frecuencia los servicios de Urgencias, Unidades de Críticos y Neonatales, y en general, cualquier servicio que requiera una respuesta inmediata ante una urgencia médica y un seguimiento del paciente tras esta situación.

Objetivo: Se realizó este estudio con el fin de conocer si son intercambiables los resultados de la medición en suero de CRP de dos analizadores por renovación tecnológica en un laboratorio de Análisis Clínicos.

Analizadores comparados	Grupo	Constante (IC95%)	Pendiente (IC95%)	r^2 r^2	Diferencia Media (LI-LS)	p
Dimension vs Centaur (hCG)	Total	930,6 (-1154,5-3015,7)	0.51(0,37 -0,65)	0,55	-1457.2 (-19772,5-16858,1)	0.31
	Embarazo	1287,2(-8324,1- 10898,6)	0.50 (0.15-0.85)	0.51	-5291,32 (-40300,4-29717,8)	0.33
	No embarazo	-76,8 (-241,2-87,6)	1.03(0.96-1.10)	0.97	-19,41 (-600,8-561,9)	0.72
(Comunicación 391)						

Material y métodos: Basándonos en las recomendaciones de la Comisión de Metrología y Sistemas analíticos de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}), se analizaron 40 muestras de suero de forma simultánea con valores distribuidos a lo largo de todo el intervalo de medida, con el 50% de valores fuera del intervalo de referencia y rechazando aquellas muestras con un índice de hemólisis, ictericia y/o turbidez distintos de cero. Los analizadores comparados fueron *COBAS c501* y *COBAS c702* ambos de *Roche Diagnostics* y basados inmunoturbidimetría potenciada con partículas de látex. El análisis de datos se realizó con el software estadístico MedCalc utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, el método gráfico de análisis de diferencias de Bland-Altman y la regresión Passing-Bablok.

Resultados: Se expresan los resultados resumidos en la siguiente tabla:

Coeficiente de Correlación de Pearson (IC95%)		**0,9994** (0,9988; 0,9997)
Blant-Altman: Media de las diferencias (%) (IC95%)		**1,2912%**(-0,4144; 2,9967)
Passing-Bablok	Ecuación	y = -0,0509 + 0,9953x
	Ordenada en el origen (IC95%)	**-0,0509** (-0,1442; 0,0409)
	Pendiente (IC95%)	**0,9953** (0,9647; 1,0127)

En el análisis de diferencias no se observa que existan diferencias significativas puesto que el IC al 95% de la media de diferencias contiene el valor cero. Lo mismo ocurre con los IC (95%) de la ordenada en el origen y la pendiente obtenidas mediante regresión de Passing Bablok, esta última contiene el valor "1".

Conclusión: De los resultados obtenidos tras el análisis estadístico, se observa una muy buena correlación entre métodos con ausencia de error sistemático, tanto constante como proporcional, aceptando por ello la intercambiabilidad de resultados.

Bibliografía:

- 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.
- Larrucea de la Rica, M. Proteína C Reactiva: utilidad clínica y recomendaciones para su medición en el laboratorio de urgencias. Documentos de la Sociedad Española de Química Clínica y Medicina de Laboratorio, 2014.

393
COMPARACIÓN DE DOS SISTEMAS DE URIANÁLISIS AUTOMATIZADOS: SYSMEX® SERIE-UN Y COBAS® 6500

A. Larruzea Ibarra, I. Naharro Villafañe, M. Merino Magro, E. Amoroto Del Rio, C. Mar Medina, U. Aguirre, S. Bilbao De La Vega, I. Roda Martínez.

Hospital de Galdakao - Usansolo, Galdakao.

Introducción: La evaluación microscópica de las partículas del sedimento urinario requiere mucho tiempo, y se trata de un proceso con alta imprecisión e inexactitud; además, requiere un conocimiento experto y está fuertemente influenciado por la variable interobservador. Para solventar este problema, los sistemas de análisis de orina automatizados son herramientas valiosas en los laboratorios clínicos, especialmente en aquellos con una gran carga de trabajo.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar el grado de concordancia en el recuento de leucocitos y hematíes, y en la detección de elementos patológicos diversos, del analizador de orinas de la SERIE-UN® de Sysmex frente al Cobas® 6500 de Roche Diagnostics. También se evaluó el trabajo que supone cada uno de ellos a nivel de revisión de sedimentos manuales.

Material y métodos: Se analizaron de forma prospectiva un total de 265 muestras de orina aleatorias en los dos sistemas automatizados. En estas muestras, se evaluó el grado de concordancia de los leucocitos y hematíes mediante el índice Kappa de Cohen (k). Para ello, se determinó como resultado negativo un valor inferior de 12/uL (leucocitos y hematíes). Se consideró un acuerdo aceptable cuando el valor de k ≥ 0.70. Los procedimientos estadísticos fueron realizados mediante el software SAS System 9.4.

Por otro lado, se seleccionaron 100 muestras con elementos patológicos diversos y se procesaron por los dos analizadores, teniendo en cuenta el Cobas® 6500 como analizador de referencia. Para este análisis no se utilizó ningún programa estadístico al tratarse de un número reducido de muestras.

Resultados: En el estudio de concordancia para leucocitos y hematíes se obtuvieron los siguientes resultados:

	COBAS® 6500			
SYSMEX®UN	**Positivo**	**Negativo**	**Total**	**Kappa (95% CI)**
HEMATÍES				0.49 (0.37, 0.61)
Positivo	43	29	72	
Negativo	23	170	193	
LEUCOCITOS				0.71 (0.62, 0.79)
Positivo	85	17	102	
Negativo	20	143	163	

Respecto a los elementos patológicos se obtuvieron los siguientes resultados:

ELEMENTOS PATOLÓGICOS	**COBAS® 6500**	**SYSMEX®UN**
Cristales de oxalato cálcico dihidratado	48	47
Cristales de oxalato cálcico monohidratado + dihidratado	7	7
Cristales de ácido úrico	9	6
Cristales de fosfato-amónico-magnésico	10	6
Cilindros hialinos	8	6
Cilindros no hialinos	7	6
Células no escamosas	7	7
Levaduras	4	4

Por último, el Cobas® 6500 supuso la revisión manual del 19,06% de los sedimentos frente al 10,30% que supuso el Sysmex®UN.

Conclusión: Se puede concluir que el analizador Sysmex®SERIE-UN muestra una buena correlación con el Cobas® 6500 para el recuento de leucocitos y una correlación débil en el recuento de hematíes. En este sentido se plantea como próximo objetivo evaluar todos aquellos sedimentos en los que no había concordancia, para determinar donde se encuentra el error de detección.

Se observa una buena concordancia en la detección de elementos patológicos, siendo más débil en la detección de cristales de ácido úrico y de fosfato-amónico-magnésico, por parte del Sysmex®SERIE-UN.

Y, por último, destaca la notable reducción en el porcentaje de sedimentos a revisar de forma manual por parte del Sysmex®SERIE-UN.

Bibliografía:

- Bakan E. Evaluation of the analytical performances of Cobas 6500 and Sysmex UN series automated urinalysis systems with manual microscopic particle counting. Biochem Med (Zagreb). 2018 Jun 15;28(2):020712.
- Previtali G. Performance evaluation of the new fully automated urine particle analyser UF-5000 compared to the reference method of the Fuchs-Rosenthal chamber. Clin Chim Acta. 2017 Sep;472:123-130.

394
COMPARACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DE PRINCIPIOS INMEDIATOS EN HECES DE 24 Y 72 HORAS

E. Ferreira Alonso, J.M. Blasco Mata, J. Iglesias Rodríguez, L. Jiménez Mendiguchía, B. Prieto García, M.T. Diez Martínez, C. Barneo Caragol.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: La cuantificación de principios inmediatos en heces se utiliza para el diagnóstico y seguimiento de alteraciones en los procesos de digestión y absorción intestinal, especialmente en pacientes con fibrosis quística, enfermedad celíaca o pancreatitis crónica.

En nuestro hospital, la determinación de principios inmediatos en heces se realiza mediante espectrofotometría de Reflectancia Difusa en el infrarrojo cercano (NIRRS) con el analizador Zeutec Spectra Analyzer. El resultado se expresa en valor absoluto y en porcentaje de su peso, con el que están asignados los valores de referencia. Uno de los inconvenientes de esta prueba es la molestia ocasionada al paciente debido a la recogida durante 72 horas. Muchas de estas muestras terminan recogiéndose sólo durante 24 horas, por lo que decidimos evaluar la medición en estas últimas.

Objetivos: Comparar los resultados de los principios inmediatos (grasa, nitrógeno, almidón, azúcar y agua) en muestras de heces de 24 y 72 horas.

Material y métodos: Se estudiaron muestras de 41 pacientes diferentes a los que se les había solicitado el análisis de principios inmediatos. Se realizó la determinación mediante NIRRS de las muestras de 72h y, por otro lado, la de 24 horas del tercer día. Se comparó el resultado en porcentaje del peso de las heces de cada parámetro de todas las muestras mediante un análisis estadístico con el software MedCalc. Se aplicó la prueba de Kolmogorov Smirnov para verificar la distribución de los valores y se empleo el test t de Student de muestras apareadas para la comparación del resultado de ambas determinaciones.

Resultados: Los resultados del análisis estadístico se muestran en la tabla.

Tras evaluar la distribución mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, obtenemos una significación de p>0,05, por lo que asumimos una distribución normal para todos los parámetros y utilizamos el test t de student de muestras apareadas.

No observamos diferencias estadísticamente significativas (p>0,05) entre ambas determinaciones para ninguno de los parámetros.

Principios inmediatos (%)	72h		24h		t de Student (Valor p)
	Media	SD	Media	SD	
Grasa	4,72	2,06	4,67	2,31	0,995
Nitrógeno	1,57	0,48	1,70	0,54	0,107
Almidón	4,64	3,12	4,55	3,03	0,817
Azúcar	4,24	1,21	4,30	1,11	0,483
Agua	66,87	5,55	66,94	6,31	0,883

Conclusiones: Podemos concluir que los resultados en porcentaje de peso para la determinación de principios inmediatos en muestras de 24 horas son equiparables a los de muestras de 72 horas en los pacientes a estudio. No obstante, sería recomendable realizar más estudios con un mayor tamaño muestral para confirmar dicha conclusión y poder valorar la posibilidad de utilizar muestras de 24 horas en la práctica clínica.

Bibliografía:

- López A et al. Espectrofotometría de infrarrojo próximo y su contribución al diagnóstico de las patologías gastrointestinales. Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (Actualidades 2005).
- Manual de toma de muestras de laboratorio. Documento informativo: Heces. Digestión de principios inmediatos (grasas, almidón). Gerencia de Asistencia Sanitaria de Segovia.

395
COMPARACIÓN DE MÉTODOS PARA EL ESTUDIO DE LÍQUIDOS BIOLÓGICOS ENTRE SYSMEX XT-4000I Y EL NUEVO EQUIPO ATELLICA HEMA 580

E. Martinez De La Puente Molina, S. Del Corral Navarro, O. Boveda Uribe, I. Peña Perez, B. Fernandez Da Vila, P. Conde Rubio, M. Unceta Suárez, A. López-Urrutia Fernandez.

Hospital de Cruces, Barakaldo.

Introducción: El estudio de líquidos biológicos es un área de trabajo clave en los laboratorios clínicos. Existen diferentes tipos: cefalorraquídeo (LCR), sinovial (LS) y serosos que incluyen el ascítico (LA), pericárdico (LPERI), pleural (LP) y peritoneal (LPER). En los últimos años han surgido diversos autoanalizadores que han facilitado la estandarización y automatización de su estudio. Entre los más actuales se encuentra el Atellica HEMA 580, aún no disponible comercialmente, siendo nuestro laboratorio pionero en su utilización.

Objetivos: Este estudio piloto pretende comparar el analizador actualmente en uso: Sysmex XT-4000i (citometría de flujo con laser) y el nuevo analizador: Atellica HEMA 580 (citometría de flujo por impedancia y absorbancia), del cual no existen aún de estudios realizados por la casa comercial.

Materiales y métodos: Tras excluir LCR y *outliers,* se han incluido 41 líquidos: 16 LP, 6 LPER, 2 PERI, 15 LA y 2 LS.

Se ha comparado globalmente la correlación aplicando la regresión lineal de Passing-Bablok, el método gráfico de diferencias de Bland-Altman, la *r* de Pearson y la R^2 al recuento de leucocitos, hematíes y al diferencial de neutrófilos, utilizando Medcalc®. También se han categorizado los neutrófilos en 3 rangos (<35%, 35-75% y >75%) y aplicado el índice de acuerdo *kappa (k)* con SPSS.

Resultados:

Comparación Sysmex XT-4000i vs. Atellica HEMA 580					
	Bland-Altman	**Passing-Bablok y = ax + b**		**Correlación de Pearson**	**Coeficiente de determinación**
	% promedio de la diferencia de medias (IC 95%)	Intersección (b) (IC 95%)	Pendiente (a) (IC 95%)	*r* (IC 95%)	R^2
Hematíes	20.0 [-113-153.4]	198.35 [142.994-272.231]	0.919 [0897-0.957]	0.997 [0.993-0.998]	0.993
Leucocitos	-8.0 [-41.3-25.2]	-27.6 [-43.88 - -9.16]	1.019 [0.965-1.109]	0.993 [0.986-0.996]	0.986
%Neutrófilos	7.1 [-8.3-22.4]	4.497 [2.293-6.273]	1.086 [0.982-1.379]	0.956 [0.918-0.976]	0.913

Estudio de concordancia por rangos				
		Polimorfonucleares Atellica HEMA 580		
		<35%	35-75%	<75%
Polimorfonucleares Sysmex XT-4000i	<35%	30	0	0
	35-75%	2	5	0
	>75%	0	0	4

k	0.878
Error asintótico	0.084

Conclusión: La muestra analizada en los dos equipos, si bien es modesta, presenta una correlación (r) excelente para todas las determinaciones y una dispersión de datos adecuada que se ajusta a una recta (R^2).

En el caso de los hematíes, existe una discrepancia media del 20%, lo cual, carece de significación clínica. Igualmente, aunque a nivel estadístico los métodos no serían estrictamente intercambiables según Passing-Bablok, a nivel clínico las diferencias no son relevantes.

En el recuento de leucocitos se detecta error sistemático constante para Passing-Bablok. De acuerdo con Bland-Altman, la diferencia media es del -8%. De nuevo esta disparidad, que sería corregible, no supone diferencias en la toma de decisiones.

Finalmente, el índice *kappa* revela un alto grado de concordancia entre analizadores a la hora de categorizar los líquidos según el predominio de polimofonucleares o mononucleares.

De cara al futuro, sería interesante ampliar la muestra estudiada, categorizar por tipo de líquido y respaldar el estudio con recuentos al microscopio. Todo ello, con el objetivo tener una mejor idea del funcionamiento del analizador y su potencial para ser incorporado a nuestro laboratorio.

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 SEQC^{ML}*. 2021. pp 17-23.

396
COMPARACIÓN DE MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LA ELASTASA PANCREÁTICA EN HECES

J. Martín Padrón, A. Arroyo Arcos, P. Torralbo Martín, M.D.S. López Vélez, R.M. Poyatos Martínez.

Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

Introducción: La elastasa es una enzima producida por el páncreas que tiene un papel clave en el proceso digestivo, ayudando a degradar las proteínas, grasas e hidratos de carbono tras la ingesta.

En un individuo sano, la elastasa pancreática es expulsada en las heces. La ausencia o déficit de esta enzima en dichas heces es indicativo de insuficiencia pancreática que está relacionada con procesos que afectan a la capacidad de absorber y digerir los nutrientes de los alimentos, pudiendo causar desnutrición.

A su vez, la insuficiencia pancreática puede deberse a pancreatitis crónica, fibrosis quística, tumor pancreático, colelitiasis o diabetes mellitus.

Por tanto, se hace necesaria la estandarización y el estudio comparativo de los diferentes métodos destinados a la determinación de la elastasa pancreática en heces, para garantizar el correcto diagnóstico de insuficiencia pancreática.

Objetivos: En este estudio compararemos dos métodos de medición de la elastasa pancreática: enzimoinmunoanálisis y turbidimetría para determinar su posible intercambiabilidad en nuestro laboratorio, así como su grado de coincidencia en el diagnóstico de insuficiencia pancreática en torno al valor de decisión establecido en 200ug/g, por debajo del cual comienza a aparecer la patología.

Material y método: La elastasa pancreática en heces

fue medida mediante enzimoinmunoanálisis (ELISA, anticuerpo monoclonal, ScheBo® Pancreatic Elastase 1™ Stool Test) y turbidimetría (anticuerpo policlonal, fPELA® turbo), de las casas comerciales SCHEBO y BUHLMANN respectivamente.

Para el análisis de intercambiabilidad de métodos se realizó una regresión Passing-Bablok en un total de 65 muestras.

Para el estudio de coincidencia diagnóstica, se determinó el porcentaje de coincidencias "patológico vs sano" para un total de 87 individuos analizados mediante ambas técnicas, tomando como valor de decisión 200ug/g.

Resultados: El estudio de intercambiabilidad mediante Passing-Bablok demuestra que no existen diferencias sistemáticas, pero sí proporcionales entre ambos métodos. Además, existe una alta dispersión de los datos y un bajo coeficiente de correlación.

Los resultados de la regresión Passing-Bablok y de la correlación de Spearman se resumen en la siguiente tabla:

Tamaño muestral	65
Ecuación recta	Y= -6+ 1,33X
Diferencias sistemáticas	
Ordenada	-6
95% CI	-51,09 hasta 24,09
Diferencias proporcionales	
Pendiente	1,33
95% CI	1,05 hasta 1,61
Diferencias aleatorias	
Desviación estándar residual (RSD)	95,66
Intervalo RSD (± 1,96)	-187,50 hasta 187,50
Correlación	
C.C. Spearman	0,75
Significación	p<0,0001
95% CI	0,61 hasta 0,84

En el estudio de coincidencia diagnóstica de ambos métodos en torno al valor de decisión de la elastasa pancreática de 200ug/g, se observa un 83,9% de coincidencia.

Conclusión: Los resultados arrojados por este estudio no permiten aceptar la intercambiabilidad de los métodos, que deben ser tratados de manera totalmente independiente.

Sin embargo, el alto porcentaje de coincidencia diagnóstica (83,9%) podría ser parámetro suficiente como para apoyar indistintamente el uso de una u otra técnica en la detección de insuficiencia pancreática. Aunque se recomienda aumentar el tamaño muestral para confirmar los resultados.

Bibliografía:

- Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol. 2013.19(42):7258-7266.
- Leeds, J.et al. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011. 8, 405–415.
- Dominici, R. et al.Fecal Elastase-1 as a Test for Pancreatic Function: a Review. Clin Chem Lab Med 2002. 40(4):325–332.

397
COMPARACIÓN DE MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ADALIMUMAB

B. Fernández Da Vila[1], A. Arza Ruesga[1], M. Unceta Suarez[1], A. López Urrutia Fernández[1], D. Jiménez González[1], A. Belaustegui Foronda[1], S. Domenech Manteca[2], D.O. Armas Mendez[1].

[1]Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo; [2]Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

Introducción: Adalimumab (ADL), un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNFα, es un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn…). La monitorización terapéutica de fármacos es una herramienta reconocida que permite un mejor uso de las bioterapias al tomar decisiones de tratamiento basadas en la evidencia. La concentración de ADL junto con el nivel de anticuerpos anti-ADL y variables clínicas, como la actividad de la enfermedad, aportan una valiosa información al clínico para optimizar el manejo del paciente. Los ensayos más empleados en la actualidad en la monitorización de ADL se basan en la metodología ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) por su facilidad de implementación en los laboratorios clínicos.

Objetivo: Comparar si el método que utilizamos actualmente para la determinación de las concentraciones sanguíneas de ADL (Promonitor-ADL un ensayo ELISA) es intercambiable con el ensayo i-Tracker Adalimumab (Theradiag) que es un inmunoensayo quimioluminiscente de dos pasos de reciente incorporación en el mercado.

Materiales y métodos: Se analizaron un total de 73 pacientes en tratamiento con Adalimumab mediante los dos métodos indicados. El estudio de imprecisión interensayo se realizó analizando un nivel de control comercial de concentración esperada 4.5 ug/mL. La comparación de métodos se realizó mediante el test estadístico Passing-Bablock, la distribución de los resultados mediante el test de Bland-Altman y el estudio de correlación mediante el cálculo del coeficiente de Pearson empleando la aplicación MedCalc v.13.1.2.0.

Resultados: El coeficiente de variación del estudio de imprecisión interensayo para i-Track fue de 9.2% para un nivel de control. El coeficiente de correlación obtenido para Promonitor Vs i-Track es r = 0,9694 (IC 95% 0.9516-0.9808) con un valor de p<0.001. Se obtuvo la siguiente recta de regresión: Promonitor = -0.02839 [IC 95% (-0,3056 - 0,3667)] + 0,9806 [IC 95% (0,9169 - 1,0372)]·i-Track.

Conclusiones: Según los datos obtenidos existe una buena correlación entre ambos métodos no existiendo diferencias significativas, resultando ser intercambiables entre sí ya que tampoco existen diferencias ni constantes ni proporcionales. Pero encontramos una serie de ventajas en el ensayo i-Tracker Adalimumab (Theradiag): los reactivos están listos para su uso reduciendo la intervención del usuario, permite el procesamiento de las muestras de manera individual, se trata de un ensayo de quimioluminiscencia que muestra resultados rápidos (tiempo para obtener resultados <40 min) e incorpora la carga continua de muestras.

Bibliografía:

- Chen, D. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic

response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis . 2015;74:e16.
- Capacidad de detección de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico Recomendación (2020) Sociedad Española de Medicina de Laboratorio Comité Científico Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos

398
COMPARACIÓN DE MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE INFLIXIMAB

A. Arga Ruesga[1], B. Fernández Da Vila[1], M. Unceta Suarez[1], A. El Moutawakil El Alami[1], I. Peña Pérez[1], S. Domenech Manteca[2], A. García De Vicuña Meléndez[1].

[1]Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo; [2]Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

Introducción: En las dos últimas décadas se han producido grandes mejoras en la terapia de las enfermedades inflamatorias crónicas. La introducción de las terapias biológicas anti TNF, como el Infliximab (IFX), ha supuesto un gran paso adelante para mejorar el curso de la enfermedad y mantener las inflamaciones en niveles de remisión durante periodos prolongados. La concentración IFX, junto con el nivel de anticuerpos anti-IFX y variables clínicas, como la actividad de la enfermedad, aportan una valiosa información al clínico para optimizar el manejo del paciente. Los ensayos más empleados en la actualidad en la monitorización de IFX se basan en la metodología ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) por su facilidad de implementación en los laboratorios clínicos.

Objetivo: Comparar si el método que utilizamos actualmente para la determinación de las concentraciones sanguíneas de IFX [Promonitor-IFX, un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)] es intercambiable con otros dos métodos de reciente incorporación en el mercado: el ensayo Chorus® Promonitor Infliximab (Chorus TRIO), que es un ELISA tipo "sándwich") y el ensayo i-Tracker® Infliximab (Theradiag) que es un inmunoensayo quimioluminiscente de dos pasos.

Materiales y métodos: El estudio se llevó a cabo con muestras sanguíneas extraídas para el control de pacientes en tratamiento con INF. Se realizaron 99 muestras de suero, mediante el kit Promonitor-IFX e i-Tracker Infliximab en paralelo. 33 de estas muestras fueron procesaras posteriormente con el kit Chorus® Promonitor Infliximab. El estudio de imprecisión interensayo se realizó analizando el nivel de control comercial de concentración esperada 3.5 ug/mL. La comparación de métodos se realizó mediante el test estadístico Passing-Bablock, la distribución de los resultados mediante el test de Bland-Altman y el estudio de correlación mediante el cálculo del coeficiente de Pearson empleando la aplicación MedCalc v.13.1.2.0.

Resultados: El coeficiente de variación del estudio de imprecisión interensayo para i-Track fue 14%. El coeficiente de correlación obtenido para Promonitor vs i-Track es r=0.946, con un valor de p<0.0001. Se obtuvo la siguiente recta de regresión: Promonitor = -0,08909 [IC 95% (-0,1090 a 0,1873)] + 0,9636 [IC 95% (0,8944 a 1,03)]·i-Track. El coeficiente de correlación obtenido para Promonitor vs Chorus es r= 0.9322 con un valor de p<0.0001. Se obtuvo la siguiente recta de regresión: Promonitor= 0,1379 [IC 95% (-0,1861 a 0,4894)] + 1.1263 [IC 95% (0,9161 a 1,2868)]·Chorus.

Conclusiones: Los tres ensayos parecen adecuados para el control de niveles terapéuticos de IFX. Según los datos obtenidos existe una buena correlación entre ambos ensayos no existiendo diferencias significativas y resultando ser intercambiables entre sí.

En lo referente a los métodos i-Tracker® INF y Chorus® INF encontramos ventajoso el hecho de que todos los reactivos están listos para su uso reduciendo la intervención del usuario. También permiten el procesamiento de las muestras de manera individual, ante una posible determinación urgente. Además, los kits i-TRACKER en la plataforma Theradiag son ensayos quimioluminiscentes que muestran resultados rápidos (tiempo para obtener resultados <40 min) e incorporan la carga continua de muestras.

Bibliografía:

- Capacidad de detección de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico Recomendación (2020) Sociedad Española de Medicina de Laboratorio Comité Científico Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos Llinares, F., J. Analytical and clinical evaluation of a new immunoassay for therapeutic drug monitoring of infliximab and adalimumab. Clin.Chem. Lab.Med. 2012 50:1845-1847.

399
COMPARACIÓN DE TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS DE HCO3-

A. Oliva Sánchez, A. Barranco Almohalla, M.J. Maza Castillo, I. González García, G. Calero Rodríguez, M. Milano Molina, A. Magai Barallobre.

Hospital Universitario, Guadalajara.

Introducción: Para la evaluación del estado del equilibrio ácido-base es necesaria la determinación de pH y HCO3- en sangre, que en combinación con otros datos clínicos y de laboratorio, son de gran utilidad para guiar al clínico en el diagnóstico de patologías metabólicas y respiratorias.

Objetivos: Se realizó un estudio con el objetivo de implantar en nuestro laboratorio la determinación de HCO3- en suero en sustitución del HCO3- realizado en sangre total heparinizada por gasometría, para su manejo por el servicio de Nefrología. La intención de este cambio era una mayor agilidad en el manejo de las muestras, manteniendo una misma finalidad clínica. Para ello, se llevó a cabo la comparación del HCO3- en sangre total heparinizada medido por GEM Premier 5000 iQM2 (Werfen Company) y en suero medido por Alinity (Abbot) para comprobar si existe equivalencia clínica entre los resultados de ambos aparatos.

Materiales y métodos: Se analizaron 40 muestras de pacientes a los que se les extrajeron simultáneamente muestras para gasometría y para determinaciones en suero. Las concentraciones de HCO3- en las muestras de sangre total heparinizada se determinaron por el analizador GEM premier 5000 cuyo método se basa en la determinación indirecta de HCO3- tras medir el pCO2 a través de una membrana selectiva de CO2 y aplicar la fórmula log[HCO3-] = pH + log[pCO2] - 7,608 y las muestras de suero por el analizador Alinity de Abbott cuyo método se basa en

la fosfoenolpiruvato carboxilasa obteniendo resultados proporcionales a la cantidad de HCO3- en la muestra.

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= 3,24 + 0,816x*** con intervalos de confianza del 95% para la ordenada en el origen de *1,18* a *5,54*, y para la pendiente de *0,736* a *0,894*. 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.

Conclusión: De los resultados obtenidos se concluye que los analizadores ALINITY y GEM5000 presentan diferencias significativas para la medida del HCO3-, por lo que los valores obtenidos no se correlacionan y no son comparables. De esta manera, el estudio realizado indicaría la necesidad de aplicar nuevos valores de referencia si se quisiera llevar a cabo la sustitución de la prueba.

Bibliografía:

- Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Blood Gas and pH Analysis and Related Measurements*; Approved Guidelines – Second Edition. CLSI document C46-A2: CLSI; 2009.
- Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999.

400
COMPARACIÓN DEL CALCIO AJUSTADO CON ALBÚMINA Y PROTEÍNAS TOTALES EN PACIENTES INGRESADOS

L. Caja Guayerbas, S. Jiménez Sánchez, M. Linares Torres, R. Lopez Salas, M. Menacho Román.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: En el plasma el calcio circula en diferentes formas, aproximadamente un 40% está unido a proteínas, en especial a albúmina; un 10% forma complejos con aniones (bicarbonato, lactato, citrato o fosfatos) y un 50% circula como calcio ionizado o libre, el cual es fisiológicamente activo.

La concentración de calcio ionizado es fundamental en el funcionamiento de enzimas intra y extracelulares, el proceso de contracción muscular, la conducción y transmisión neuronal y otros procesos intracelulares como la división celular. Por ello, el calcio ionizado es mejor indicador del estado fisiológico de calcio del individuo que su concentración total, en especial en situaciones en las que existen modificaciones en la composición de las proteínas y/o cambios en el equilibrio ácido-base, en los que el calcio libre no se modifica, pero sí las concentraciones de calcio total (CaT).

Las indicaciones para su medida son básicamente el diagnóstico de hipercalcemias, en especial de sospechas de hiperparatiroidismo e hipercalcemias del paciente con enfermedad renal terminal, e hipocalcemias coo la neonatal o la del hipoparatiroidismo.

Sin embargo, cuando no es posible determinar el calcio iónico se pueden utilizar los métodos de corrección por proteínas totales (PT) o albúmina.

Objetivos: Analizar la clasificación de pacientes hospitalizados en hipo, normo e hipercalcémicos según la determinación de CaT y de calcio ajustado con albúmina y PT.

Material y método: Se revisaron 2682 analíticas de pacientes ingresados de 0 a 101 años, que contuvieran calcio, albúmina y PT. En ellas se determinó el calcio ajustado con albúmina y PT mediante las siguientes fórmulas:

- *Calcio ajustado PT (CajPT) (mg/dL) = Calcio medido(mg/dL)/[(PT(g/dL)/16)+0.55]*
- *Calcio ajustado albúmina (CajAlb) (mg/dL) = Calcio medido(mg/dL)+0.8x[4-albúmina(g/dL)]*

Valores de referencia del calcio:

1. De 2 a 10 años: 8.8 - 10.8
2. De 10 a 18 años: 8.8 - 10.5
3. >18 años: 8.7 - 10.3

Resultados:

		Hipocalcemia	Normocalcemia	Hipercalcemia
CaT N (%)		1693 (63,12%)	965 (35,98%)	24 (0,89%)
Hipocalcemia total	CajAlb	271 (16,01%)	1405 (82,99%)	17 (1%)
	CajPT	354 (20,91%)	1326 (78,32%)	13 (0,77%)
Normocalcemia total	CajAlb	8 (0,83%)	830 (86,01%)	127 (13,16%)
	CajPT	19 (1,97%)	802 (83,11%)	144 (14,92%)
Hipercalcemia total	CajAlb	0 (0%)	4 (16,67%)	20 (83,33%)
	CajPT	0 (0%)	5 (20,83%)	19 (79,17%)

	Kappa (IC 95%)	Coeficiente de correlación intraclase (CCI) (IC 95%)
CaT vs CajAlb	0,048 (0,0250 a 0,0715)	0,3591 (-0,08836 a 0,6898)
CaT vs CajPT	0,059 (0,0342 a 0,0839)	0,3922 (-0,09538 a 0,7106)
CajAlb vs CajPT	0,433 (0,388 a 0,478)	0,7200 (0,7009 a 0,7380)

Conclusiones: Con el índice kappa se evaluó la concordancia de clases según CaT, CajAlb y CajPT obteniéndose un grado de acuerdo insignificante, siendo moderada la concordancia en CajAlb vs CajPT. Con el CCI se evaluó la concordancia de las medidas cuantitativas obteniéndose un grado de acuerdo aceptable, principalmente en CajAlb vs CajPT. La no concordancia abala la necesidad de reclasificar a los pacientes teniendo en cuenta la concentración de PT, en especial de albúmina, puesto que desde laboratorio se estaría cometiendo un error de diagnóstico.

Bibliografía:

- SEQC. Comité Científico. Comisión de Magnitudes Biológicas relacionadas con la Urgencia Médica. Recomendaciones para la medida de calcio ionizado. Documentos de la SEQC 2010. 7-11.

401
COMPARACIÓN DEL MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE HAPTOGLOBINA MEDIANTE KIT NOR-PARTIGEN® HAPTOGLOBINA Y BN II SYSTEM (SIEMENS HEALTHINEERS)

M. Ortíz Espejo, P. Martín Audera, A.R. Guerra Ruiz, M. Iturralde Ros, M. Ormazabal Monterrubio, E. Cabero Pérez, A. Fernández Lahén, B. Martín Corral.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: La haptoglobina es una proteína de transporte y de fase aguda que se sintetiza en los hepatocitos. Su función principal es unirse a la hemoglobina liberada a la sangre tras la lisis de los eritrocitos, formando un complejo muy estable que se elimina rápidamente. Los niveles elevados de esta proteína pueden indicar procesos inflamatorios agudos, y por el contrario su disminución es importante en enfermedades hepáticas, trastornos de los glóbulos rojos como la anemia o casos de hemólisis intravascular.

En nuestro laboratorio la determinación de haptoglobina se realiza mediante inmunodifusión radial, sin embargo, es una prueba que requiere de largos tiempos de respuesta al ser necesario esperar 24-48 horas tras la siembra de la muestra para la lectura de los resultados. Ante la constante demanda cada vez mayor de esta determinación en nuestro laboratorio, se procede a realizar este estudio comparativo con el objetivo de estudiar la intercambiabilidad de los resultados entre la inmunodifusión radial y una nueva metodología presente en el laboratorio, la nefelometría en equipo BN II System de Siemens Healthineers.

Objetivos: Realizar un estudio comparativo del parámetro haptoglobina analizado con metodología de inmunodifusión radial y nefelometría con el equipo BN II System (Siemens Healthineers).

Material y métodos: Se analizaron 53 muestras de suero mediante el kit NOR-Partigen®Haptoglobina, cuya placa de inmunodifusión contiene un gel de agarosa con antisuero monoespecífico contra la haptoglobina humana. Los inmunocomplejos resultantes de la unión antisuero-proteína se pueden ver en forma de líneas de precipitado circulares cuyo diámetro es directamente proporcional a la concentración de la proteína en la muestra.

De manera simultánea se analizó en el equipo BN II System (Siemens Healthineers) las mismas muestras y se comparó los resultados. Todos los análisis se realizaron siguiendo las especificaciones del fabricante, analizándose 3 niveles de control antes de cada serie de análisis en el equipo BN II System.

Los resultados fueron analizados con el programa estadístico STATA y EXCEL. Se realizó el test de Kolgomorov-Smirnov, la t de student y el método Bland-Altman.

Resultados: Los valores de referencia de haptoglobina se sitúan entre 30-250 mg/dL en el caso de inmunodifusión radial y 30-200 mg/dL según la nueva metodología.

La t de student para la hipótesis alternativa ($p = 0,03$) permitió aceptar que no había diferencias significativas entre los dos grupos de mediciones.

El diagrama de Bland-Altman reflejó además, que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de los dos métodos relacionadas con la media de las diferencias obtenidas: 16,359 (IC 95% -107,40 a 140,11), al encontrarse incluido el cero en el intervalo de confianza.

Conclusión: Los resultados muestran que la utilización del nuevo método por nefelometría en sustitución de la inmunodifusión radial en el laboratorio no supone un problema para el diagnóstico, seguimiento y evaluación de los pacientes, ya que no existen diferencias entre un método u otro.

Además, esta nueva metodología permite la posibilidad de minimizar tiempos de respuesta, automatizar el proceso y evaluar a los pacientes de manera más fiable, ya que minimiza en pipeteo manual.

Bibliografía:

- Andersen CBF, et al; Haptoglobin. Antioxid Redox Signal. 2017 May, 10;26(14):814-831.
- Levy AP, et al; Haptoglobin: basic and clinical aspects. Antioxid Redox Signal; 2010 Feb, 12(2):293-304.

No presentado

No presentado

403
COMPARACIÓN ENTRE BICARBONATO MEDIDO EN SUERO/PLASMA Y EN GASOMETRÍA

L. Ruiz Sanjuán, I. Monge Lobo, I. Báscones García.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: El CO2 es producto de varias vías metabólicas. Se encuentra mayoritariamente en el organismo en forma de bicarbonato (HCO3-). El bicarbonato es un electrolito que funciona como tampón para mantener el pH fisiológico de la sangre. Su determinación es importante para conocer el estado acido-base del paciente. Asimismo, contribuye a esto la determinación de gases en sangre mediante gasometría. De esta forma se puede discernir si el trastorno es de causa respiratoria o metabólica y poner el tratamiento más adecuado.

Objetivo: Evaluar si hay diferencia entre el bicarbonato medido en suero/plasma y el obtenido en gasometría.

Material y métodos: Se analizaron un total de 86 muestra con determinación de bicarbonato en suero/plasma y en gasometría. El bicarbonato en suero/plasma fue medido en el módulo cobas 701 de Roche -Diagnostics®, mediante el método de la fosfoenolpiruvatocarboxilasa. Por otro lado, el bicarbonato en gasometría se determinó en los gasómetros GEM® 5000 Premier utilizando la ecuación del CLSI1: log (HCO3-) = pH + log(pCO2) – 7.608 mmol/L. Para el análisis estadístico se realizó la prueba Bland-Altman y la regresión lineal de Passing-Bablok utilizando el programa estadístico MedCalc® v11.4.2.

Resultados:

Passing-Bablok:

y = -5,811765 + 1,405882x	
Ordenada en el origen	-5,8118
IC 95%	-10,1111 a -2,2143
Pendiente	1,4059
IC 95%	1,2429 a 1,5889
Prueba de linealidad	P=0,43

Bland-Altman:

Media aritmética	3,6761 (3,0947 a 4,2576)

Conclusión: El análisis Bland-Altman muestra una media de las diferencias alejada de cero. El intervalo de confianza de la ordenada en el origen no incluyó el 0 por lo que existe un error sistemático constante. Por otro lado, el intervalo de confianza de la pendiente no incluyó el 1 por lo que existe un error sistemático proporcional. Desde el punto de vista estadístico ambos métodos no son intercambiables.

Estas diferencias pueden deberse a la diferencia de técnicas de análisis, dado que uno de los parámetros es calculado (gasómetro) y el otro medido (suero/plasma), tiempo de procesado de las muestras o espécimen utilizado. Dadas las condiciones preanalíticas más controladas en la gasometría el parámetro calculado por el gasómetro se presupone más adecuado por el procesamiento de la muestra y las condiciones anaerobias. Por tanto habrá que evaluar si estas diferencias son de una magnitud que generen un cambio en la actitud clínica y tratamiento del paciente repercutiendo esto en su salud.

Bibliografía:

- Crespo Giménez, F. J. Garcés Molina, Y. Casillas Viera y J. C. Cano Ballesteros. Indicaciones e interpretación de la gasometría. Medicine. 2007;9(90):5813-5816.

404
COMPARACIÓN ENTRE LOS ANALIZADORES COBAS 601 Y LIAISONXL EN LA MEDIDA DE VITAMINA D

S. Martin Garrido, C. García Lacalle.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: La vitamina D es un precursor liposoluble de la hormona esteroide producida principalmente en la piel por efecto de la luz solar. Esta vitamina es biológicamente inactiva requiriendo de dos hidroxilaciones para dar lugar a su forma activa; 1,25-dihidroxivitamina D.

Las dos formas más importantes son el colecalciferol (D3) y el ergocalciferol (D2, origen vegetal). En la sangre ambas vitaminas se encuentran ligadas a la proteína fijadora de vitamina D y son transportadas al hígado y riñón para que se produzca su activación.

El 25-OHvitaminaD constituye el mayor depósito a nivel fisiológico y es el metabolito utilizado para determinar el estatus de la vitamina D.

Objetivo: Comparar los métodos de medición de vitamina D en los autoanalizadores Cobas 601 y Liaison XL.

Material y métodos: Se analizaron en paralelo 68 muestras de plasma. El Cobas 601 utiliza un inmunoensayo

de unión competitiva a la proteína fijadora de vitamina D con detección por quimioluminiscencia (CLIA), mientras que Liaison XL utiliza un inmunoensayo competitivo directo con medición por quimioluminiscencia de la propia vitamina D.

Estudio estadístico se realizó con el programa EP evaluator (p<0.05).

Resultados: La correlación entre ambos métodos se determinó mediante la Rho de Spearman, la cual obtuvo un resultado de 0.92 (p> 0.05).

En cuanto a la recta de regresión de Passing-Bablok se obtuvieron los siguientes resultados:

Liaison = -3,837857 + 1,071429 Cobas	
Diferencias sistemáticas	
Origen	-3,8379
95% IC	-7,0045 a -1,8126
Diferencias proporcionales	
Pendiente	1,0714
95% IC	0,9799 a 1,2020
Diferencias aleatorias	
Desviación residual (RSD)	3,3210
± 1.96 Intervalo RSD	-6,5091 a 6,5091
Validación modelo lineal	
Test linealidad	No existen diferencias significativas (p=0,45)

Respecto al análisis comparativo de Bland Altman para determinar si existen diferencias clínicamente importantes entre ambos métodos, se observó:

Tamaño de muestra	68
Media aritmética	-1,6409
95% IC	-2,7603 a -0,5215
P (H_0: Media=0)	0,0047
Límite inferior	-10,7054
95% IC	-12,6279 a -8,7829
Límite superior	7,4237
95% IC	5,5011 a 9,3462
Coeficiente de Repetibilidad	9,5552
95% IC	8,1843 a 11,4820

Conclusiones: Aunque en un principio se obtuvo una correlación positiva y un grado de concordancia aceptable mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman, los resultados no fueron estadísticamente significativos, y por lo tanto ambas técnicas serían independientes

La recta de regresión no incluye el valor 0 (origen de coordenadas) pero sí el valor de 1(pendiente) por lo que, a pesar de no existir diferencias proporcionales entre ambos métodos sí que existen diferencias sistemáticas constantes entre ellas. Aun así, ambos mantienen la linealidad en sus determinaciones ya que la prueba de suma de linealidad no indica una desviación significativa (p=0,45).

El análisis de Bland-Altman mostró diferencias entre sus medias; -1,6409 [IC 95%: -2,7603 a -0,5215], por lo que, aunque en un principio ambos métodos muestran concordancia; al obtener valores estadísticamente significativos (p: 0,00047), se concluye que no son técnicas clínicamente intercambiables.

Bibliografía:

- M.A. Busturia: Vitamina D: visión desde el laboratorio, Revista Española Endocrinología Pediátrica, 2012, doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2012.Apr.99.
- E.M.Iglesias: Comparación de las concentraciones de vitamina D por 3 métodos comerciales, Elsevier 2013, nº1, Vol 6, pág:2-9.
- S.Górriz: Influencia del inmunoensayo empleado en la determinación de vitamina D sérica, Elsevier 2013, nº 3, Vol 61, pág: 123-129.

405
COMPARACIÓN ENTRE LOS AUTOANALIZADORES IMMULITE 2000 Y LIAISON XL EN LA MEDICIÓN DE IGF-I Y GH

S. Martin Garrido, C. García Lacalle.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: El IGF-I y la GH (hormona del crecimiento) constituyen las principales determinaciones en el diagnóstico y tratamiento de trastornos relacionados con el crecimiento.

Objetivo: Comparar los métodos de medición de los autoanalizadores Immulite 2000 y Liason XL para IFG-I y GH.

Material y métodos: Muestras de plasma de pacientes de la consulta de Endocrinología y Nutrición de adultos y niños: 49 para IGF-I y 30 para GH.

Metodología:

- IGF-I (Immulite 2000): Inmunoensayo quimioluminiscente marcado enzimáticamente de fase sólida.
- IGF-I (Liaison XL): Inmunoensayo quimioluminiscente tipo sándwich de un solo paso tras separar IGF de las proteínas de unión.
- GH (Immulite 2000): Inmunoensayo quimioluminiscente donde la fase solida se encuentra recubierta con un anticuerpo monoclonal de ratón anti-GH. El reactivo y el anticuerpo se incuban para formar un complejo tipo sándwich.
- GH (Liaison XL): Inmunoensayo quimioluminiscente tipo sándwich de dos sitios de unión en fase sólida.
- Análisis estadístico. Programa estadístico EP evaluator, (p<0.05):
- Coeficiente de correlacion Rho Spearman.
- Regresión Passing-Bablok.
- Análisis comparativo Bland Altman.

Resultados: La correlación entre ambos métodos se determinó mediante la Rho de Spearman, la cual obtuvo un valor de 0,97 en el caso de IGF-I y de 0.99 para GH.

Los datos de la recta de regresión de Passing-Bablok fueron los siguientes:

	IGF-I	GH
Ecuación recta	Liaison = -9,948374 + 1,3978Immulite	Liaison= 0,00409 + 0,71109Immulite
Diferencias sistemáticas		
Origen	-9,9484	0,00409
95% IC	-17,202 a -1,4205	-0,00116 a 0,0126
Diferencias proporcionales		
Pendiente	1,3978	0,7111

	IGF-I	GH
95% IC	1,3098 a 1,4776	0,6786 a 0,7306
Diferencias aleatorias		
Desviación residual (RSD)	19,4491	0,07745
± 1.96 RSD Interval	-38,12 a 38,12	-0,1518 a 0,1518
Validación modelo lineal		
Test para linealidad	No desviación significativa (p=0,65)	No desviación significativa (p=0,53)

Respecto al análisis comparativo de Bland Altman para determinar si existen diferencias fueron los siguientes:

	IGF-I	GH
Tamaño	49	30
Media	40,989	-0,279
95% IC	27,637 a 54,34	-0,479 a -0,08006
P(H_0, Media=0)	<0,0001	0,0079
Límite inferior	-50,117	-1,249
95% IC	-73,09 a -27,14	-1,594 a -0,9031
Límite superior	132,095	0,6893
95% IC	109,12 a 155,069	0,343 a 1,035

Conclusiones: En los estudios comparativos se observa una correlación positiva tanto para IGF-I como para GH con ambos métodos, pero aun así las técnicas no son intercambiables por los siguientes motivos:

- La **regresión de Passing-Bablok en el caso del IGF-I** muestran diferencias tanto sistemáticas como proporcionales constantes, por lo que ambas técnicas no son estadísticamente intercambiables.
- En el caso de **la recta de Passing-Bablok de la GH,** no se observan diferencias sistemáticas, pero si se siguen observando diferencias proporcionales por lo que tampoco se podrían usar como técnicas equiparables.
- Con el análisis de **Bland-Altman** para IGF-I (Media= 40,99 [IC 95%: 27,64 a 54,34],) y GH (Media=: -0,279 [IC 95%: -0,4795 a -0,08]) se puede afirmar que existen diferencias entre ambos métodos al obtener una p< 0,05 y por tanto no son intercambiables.

Bibliografía:

- M.Mauri, R. Alfayate: Diagnóstico bioquímico de la deficiencia de hormona de crecimiento,Elsevier, Endocrinol Nutr. 2007;54(4):225-9.
- M.L.Granada, L.Audí: Factores a tener en cuenta en la interpretación de los resultados de la concentración sérica del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), Revista Española Endocrinología Pediátrica, 2014; Volumen 5. Número 2.
- M. Busbridge: Comparación de los metodos del factor de crecimiento similar a la insulina -I (IGF-I) en los analizadores Siemens Immulite 2000XPi y DiaSorin Liason, Septiembre 2013, doi:10.13140/RG.2.1.1617.6240.

406
COMPARACIÓN REACTIVOS PARA LA MEDICIÓN DE AMILASA EN EL ANALIZADOR ATELLICA

P. Rodríguez Caamaño[1], L. Rollán Manso[1], L. Martínez Alonso[1], M.J. Lorenzo Lorenzo[1], M. Suárez Santamaría[2], L. García Freán[2], A. Fernández Nogueira[1].

[1]Hospital do Meixoeiro, Vigo; [2]Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.

Introducción: La amilasa, es una enzima hidrolasa que cataliza la reacción de hidrólisis de los enlaces 1-4 entre las unidades de glucosa al digerir el glucógeno y el almidón para formar fragmentos de glucosa y glucosa libre. Se utiliza principalmente en el diagnóstico y seguimiento de pancreatitis aguda, afectaciones de vías biliares y otras patologías que cursan con dolor abdominal agudo.

Objetivo: Valorar la intercambiabilidad de los reactivos AMY y AMY_2 (reactivo en uso y nuevo reactivo por el que se va a sustituir, respectivamente) para la medición de la amilasa en el analizador Atellica de Siemens y garantizar el correcto seguimiento de los pacientes.

Material y métodos: Durante septiembre-octubre de 2021 se seleccionaron aleatoriamente 37 muestras de plasma (heparina-litio) recibidas en el Laboratorio, procedentes de urgencias o plantas de hospitalización, en las que se solicitaba la amilasa. Las muestras se analizaron paralelamente con los reactivos AMY y AMY_2. Ambos reactivos utilizan el mismo sustrato p-nitrofenil-maltoheptaósido bloqueado con etilideno y la enzima α-glucosidasa para liberar el p-nitrofenol que se mide a 410/694 nm. La principal mejora del reactivo AMY_2 frente al AMY es su normalización respecto al material de referencia IFCC-456 del IRMM (Instituto de Referencia de Materiales y Medidas) siendo conmutable por el procedimiento primario de referencia de alfa-amilasa de la IFCC(Federación Internacional de Química Clínica). El análisis estadístico de datos se realizó con el programa Medcalc 20. La comparación de resultados con el análisis de regresión lineal y regresión de Passing-Bablok, y el estudio de concordancia con las gráficas del Bland Altman. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r) y de Spearman (R).

Resultados: Los resultados de amilasa se encontraron en el intervalo de 5-1832 U/l (AMY) y 20-2128 U/l (AMY-2). x: resultados reactivo AMY; y: resultados reactivo AMY_2.

	Regresión lineal	Passing-Bablok
Recta de regresión	y=-2,9569+1,1527x	y=1,45+1,116667x
Ordenada en el origen	-2,9569	1,45
IC95% ordenada	-6,1591 a 0,2452	0,6162 a 2,7391
Pendiente	1,1527	1,116667
IC95% pendiente	1,1441 a 1,1613	1,0978 a 1,1313
Coeficiente de correlación	r=0.9998(0,9995 a 0.9999)	R=1.000(0.999 a 1,000)

Análisis de las diferencias de Bland–Altman:

Media de diferencias absolutas: 24,2703, IC95%(7,0646 a 41,4759).

Media de diferencias%: 15,9186, IC95%(9,9498 a 21,8874).

Conclusiones: En base a los resultados vemos que existe una buena correlación entre ambos reactivos (r=0.9998). La regresión de Passing-Bablok demuestra pequeñas diferencias constantes (IC95% ordenada en el origen no incluye el 0) y proporcionales (IC95% pendiente no incluye el 1). En el análisis de Bland–Altman el IC95% de la media de las diferencias en valor absoluto y relativo no incluye el 0 deduciendo que existen diferencias estadísticamente significativas en la medición con ambos reactivos. Se concluye que ambos reactivos son comparables pero no intercambiables. Dado que los pequeños errores encontrados no tienen relevancia clínica se decide implementar el nuevo reactivo estandarizado no siendo necesario cambiar los valores de referencia y establecer 20 U/l como límite inferior de medida.

407
COMPARACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA CONCORDANCIA DE RESULTADOS ENTRE DOS GASÓMETROS RAPID POINT 500E, RADIOMETER ABL800FLEX

N.H. Cahuana Santamaria[1], M. Ormazabal Monterrubio[1], R. García Sardina[1], S. Torres Robledillo[1], A. Maiztegi Azpitarte[1], J.A. Rondo Epitie[2], C.W. Cahuana Santamaria[3], C. Esperanza Del Valle[1].

[1]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; [2]Centro Consultas de Medicas Mompia, Santander; [3]Ibersys-Prevemont, Santander.

Introducción: El laboratorio clínico está sometido a la influencia de una sociedad que demanda una atención de mayor calidad y con un costo eficiencia cada vez más ajustada. Por ello debemos saber valorar los equipos analíticos que las distintas casas comerciales nos proponen cuando se pone en marcha un concurso de renovación tecnológica.

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la variabilidad de resultados de los diferentes parámetros medidos por dos gasómetros RAPID POINT 500e, RADIOMETER ABL800FLEX utilizados en nuestro laboratorio, según las recomendaciones de la SEQC.

Material y métodos: Se seleccionaron aleatoriamente 50 muestras de sangre total , procedentes de pacientes hospitalizados y del área de urgencias, las cuales fueron procesadas al instante de su recepción en el laboratorio y en paralelo por ambos analizadores, en primer lugar en el equipo de RADIOMETER ABL800FLEX y a continuación en RAPID POINT 500e. Para el análisis estadístico se estudió la regresión lineal de Passing-Bablok, la diferencia de medias de Bland-Altman, el coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de correlación intraclase utilizando el programa estadístico MedCalc® 16.4.3

Resultados: $p<0.05$ Considerándose significativa.

	Coeficientes de Correlación Intraclase	ICC 95%	Bland-Altman Diferencia medias (IC 95%)
pH	0,988	(95%:0,982-0,992)	0,00[0,00-0,00]
pCO_2	0,917	(95%:0,874-0,946)	0,10[-0,31-0,51]
pO_2	0,918	(95%:0,876-0,947)	0,38[-0,12-0,87]
Ca	0,992	(95%:0,988-0,995)	0,02[0,00-0,03]
Lac	0,876	(95%:0,813-0,918	-0,04[-0,08-0,00]
Glu	0,991	(95%:0,986-0,994)	0,97[0,94-0,98]
Na	0,967	(95%:0,950-0,979)	-0,03[-0,28-0,21]
K	0,945	(95%:0,916-0,964)	0,00[-0,02-0,02]
Cl	0,948	(95%:0,921-0,967)	-0,25[-0,51-0,09]

	Recta regresión Passing-Bablok	Ordenada ICC 95%	Pendiente ICC95%
pH	y = -0,2662 + 1,0811 x	-0,2662 (-1,232-0,7003)	1,0811 (0,114-2,047)
pCO_2	y = 1,5000 + 1,0000 x	1,5000 (1,499-1,500)	1,0000 (0,033-1,966)
pO_2	y = -0,0565 + 1,0225 x	-0,0565 (-1.023-0.91)	1,0225 (0,055-1,988)
Ca	y = 0,3488 + 0,9302 x	0,3488 (-0,6177-1,315)	0,9302 (-0,036-1,896)
Lac	y = 0,8241 + 0,9857 x	0,8241 (-0,142-1,790)	0,9857 (0,019-1,952)
Glu	y = -0,5696 + 1,0127 x	-0,5696 (-1,536-0,396)	1,0127 (0,0462-1,979)
Na	y = -0,3315 + 1,0769 x	-0,3315 (-1,298-0,635)	1,0769 (0,110-2,043)
K	y = -0,2345 + 1,0294 x	-0,2345 (-1,201-0,732)	1,0294 (0,062-1,995)
Cl	y = -3,4865 + 1,1486 x	-3,4865 (-4,453-2,52)	1,1486 (0,182-2,115)

Conclusiones: En la comparativa GASÓMETROS RAPID POINT 500e, RADIOMETER ABL800FLEX según la regresión lineal de Passing-Bablok no se detectaron diferencias sistemáticas ni de tipo constante (el IC95% de la ordenada en el origen contiene el 0), tampoco de tipo proporcional (el IC95% de la pendiente contiene el 1), concluyendo así que ambos métodos son intercambiables y que existe una buena correlación para los parámetros estudiados entre ambos equipos. El estudio de concordancia de Bland-Altman nos confirman que existe muy buena concordancia, consistencia y acuerdo absoluto para los parámetros estudiados entre ambos equipos ,lo que permitiría realizar un cambio de equipamiento sin que se viese afectado los resultados.

Bibliografía:

- SEQC para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de los procedimientos de medida (2011).
- E. Gregory Thompson MD - Medicina interna & Adam Husney MD - Medicina familiar & Elizabeth T. Russo MD - Medicina interna.

408
COMPARATIVA DE MÉTODOS CUANTITATIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE CALPROTECTINA FECAL BÜHLMANN VS BIOSYSTEMS

J.A. Díaz Muñoz, R. González Tamayo, S. Alí Suárez, D. Benítez Benítez, O.V. Noguera Moya, M. Carrillo Rubio, C. Martínez Flores, I.L. Llorca Escuín.

Hospital Vega Baja, Orihuela.

Introducción: La Calprotectina fecal (CF) es la principal proteína citosólica de los granulocitos neutrófilos, presentando propiedades antimicrobianas, antiproliferativas y proinflamatorias (1). Es directamente proporcional a la presencia de neutrófilos en la luz intestinal, y en la actualidad se considera el mejor marcador para el diagnóstico diferencial entre la enfermedad intestinal orgánica (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y la enfermedad intestinal funcional (colon irritable). Se correlaciona con la actividad endoscópica y se aplica para seguimiento, evaluación y tratamiento de la enfermedad (2).

Objetivos: Comparar la técnica habitualmente utilizada en nuestro Servicio para la determinación de CF, inmunoensayo turbidimétrico Bühlmann fCAL ® turbo (Bühlmann), mediante el equipo BA200 (BioSystems), frente al posible nuevo método a implantar, inmunoensayo turbidimétrico fecal calprotectin (BioSystems), usando el equipo A15 (BioSystems), verificando la intercambiabilidad de los resultados.

Material y método: Se analizaron en paralelo 224 muestras de heces, en 6 series analíticas, procedentes de Atención Primaria y consultas de Digestivo y Pediatría. Los valores de CF se expresaron en ambos casos en µg/g. El análisis de intercambiabilidad se elaboró con MedCalc® v20.111, siguiendo las recomendaciones de la SEQC (3). Se realizó el estudio de la linealidad mediante el test de Cusum, el análisis de regresión lineal de Passing-Bablok (PB) y el análisis de las diferencias con la gráfica de Bland-Altman (BA).

Resultados: Se obtuvieron 134 casos por encima del límite de cuantificación, para los cuales la prueba de linealidad de Cusum indicó que no hay desviaciones significativas de linealidad (P>0.10), por lo que la regresión de PB es aplicable. En la ecuación obtenida, el intervalo de confianza del 95% de la ordenada en el origen incluye el valor 0, y el intervalo de confianza del 95% de la pendiente no incluye el valor 1. El coeficiente de correlación de Pearson obtenido fue de 0.83 (P<0.0001, 95% CI 0.96-0.87).

	Parámetro	Estimación	IC 95%
Passing-Bablok n=134	Pendiente	1.259	1.100-1.408
	Ordenada en el origen	-1.987	-12.53-9.39
Bland-Altman n=134	Diferencia	42.2	22.03-62.35

Realizando un análisis cualitativo para el total de muestras, se encontró que el resultado de CF por ambos métodos cambiaba la interpretación clínica en 30 de ellas (13.4%).

Conclusiones: Los resultados de PB mostraron que el IC de la pendiente no incluye el 1 y el IC de la ordenada en el origen incluye el 0, indicando un error sistemático de tipo proporcional, confirmándolo el análisis de BA, ya que el intervalo de confianza del valor medio de las diferencias no incluye el valor 0. El coeficiente r de Pearson obtenido fue bajo. Por todo ello consideramos que ambos métodos no son intercambiables, y el cambio de metodología debería de registrarse mediante un comentario en el sistema informático del laboratorio para ser tenido en cuenta por los facultativos peticionarios.

Estos resultados, junto con los cualitativos, pueden deberse a la limitación de los distintos dispositivos extractores de muestras de cada método, que condicionan la preanalítica en la toma de muestra, en base a distintos factores, como la consistencia de las heces.

Bibliografía:

1. Shuhei Fukunaga et al. Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization. Int J Mol Med 2018 Jan 41(1):107-118.
2. Guardiola J,et al. 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).
3. 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;7–13.

409
DETERMINACIÓN DE CERULOPLASMINA: ESTUDIO DE COMPARACIÓN ENTRE UN MÉTODO NEFELOMÉTRICO Y OTRO TURBIDIMÉTRICO

J. Julian, M.C. Salgado, J. Sainz De Medrano, C. Domingo, M.J. Diaz, M. Delgado, J.L. Bedini, N. Rico.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: La ceruloplasmina es la principal proteína transportadora de cobre en la sangre y además presenta una actividad oxidasa que se asocia con el metabolismo del hierro. Tiene una implicación clínica en la enfermedad de Wilson y en el síndrome de Menke, donde se encuentra notablemente disminuida en suero. También se observan concentraciones bajas de ceruloplasmina en pacientes con insuficiencia hepática o con síndrome de pérdida de proteínas. Las concentraciones altas de ceruloplasmina en suero se pueden observar en reacciones de fase aguda, durante el uso de anticonceptivos orales o en pacientes con colestasis.

En nuestro laboratorio el método utilizado hasta la fecha era la nefelometría utilizando el analizador BNII de Siemens Healthineers. Este analizador, aunque es muy fiable, no permite procesar un elevado volumen de muestras, supone una elevada carga de trabajo para el técnico y no admite carga continua ni la conexión a cadena. Por este motivo, en el laboratorio se planteó la posibilidad de utilizar un método turbidimétrico utilizando el analizador Atellica Solution CH de Siemens.

Objetivos: Comparar el método de medición de ceruloplasmina utilizando el analizador BNII (nefelometría) con el método utilizado en Atellica Solution (turbidimetría).

Valorar la precisión del nuevo método turbidimétrico.

Material y métodos: Para el estudio de comparación se analizaron 100 muestras de suero con concentraciones repartidas en todo el rango analítico, de 0,02 a 0,60 g/L. Para evaluar la precisión se utilizaron los controles internos (QC) *InteliQ Immunology Control 1 y 2* de BioRad: el control bajo presentaba una concentración teórica de 0,19 g/L y el control alto de 0,34 g/L. En el estudio de precisión intradía se realizaron diez réplicas de cada material control y en el estudio de precisión interdía se procesaron los materiales control 20 días consecutivos.

Los resultados fueron analizados utilizando el método estadístico de regresión lineal no paramétrica Passing-Bablok (PB) y el método gráfico de Bland-Altman utilizando el programa Method-validator.

Resultados: La recta de regresión lineal obtenida por el método de PB fue y=1x+0,02; no se observó error proporcional (IC95% de la pendiente: 1 a 1,042), pero sí un mínimo error sistemático (IC95% del origen: 0,008 a 0,02) que se puede considerar despreciable. El coeficiente de correlación de Pearson demostró una elevada correlación entre los dos métodos con un r=0,971. El análisis de la gráfica de Bland-Altman demostró que no hay diferencia de medias clínicamente significativas.

El analizador Atellica Solution CH mostró una buena precisión, obteniendo unos coeficientes de variación analítica (CVa) intradía de 2,66% y de 1,5% para el QC bajo y alto respectivamente. En el caso de la precisión interdía el CVa fue de 2,56% y 1,85% para los QC bajo y alto respectivamente.

Conclusión: El estudio realizado concluye que el método de Atellica Solution CH basado en la turbidimetría muestra una buena concordancia con el método nefelométrico BNII. Además, el método turbidimétrico presentó una buena precisión analítica, ya que los CVa intra e interdía fueron inferiores a un 3 % en todos los casos.

Bibliografía:

- Hellman NE, Gitlin JD. Ceruloplasmin metabolism and function. Annu Rev Nutr. 2002;22:439-58. doi: 10.1146/annurev.nutr.22.012502.114457. Epub 2002 Apr 4. PMID: 12055353.
- Pariente Rodrigo E, Deib-Morgan K, García de Diego O, García-Velasco P, Sgaramella GA, García González I. Exactitud y concordancia entre glucómetros: un estudio en condiciones habituales de práctica clínica [Accuracy and reliability between glucose meters: A study under normal clinical practice conditions]. Semergen. 2017 Jan-Feb;43(1):20-27. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2016.01.011. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26968861.

410
DETERMINACIÓN DE GLUCOSAMINOGLICANOS EN ORINA MEDIANTE MÉTODO AUTOMATIZADO

R. Mondéjar García, J. Montenegro Martínez, A. Álvarez Ríos, C. Delgado Pecellín.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: Los glicosaminoglicanos (GAG) son polisacáridos complejos que forman los principales componentes de la matriz extracelular, siendo los principales GAG el condroitin sulfato, queratán sulfato, dermatán sulfato, heparán sulfato, la heparina y el hialuronato. La determinación de GAG en orina se utiliza como prueba de screening de mucopolisacaridosis. En la actualidad no existen reactivos comerciales para la determinación de GAG.

Objetivos: El objetivo de este trabajo ha sido adaptar la determinación de GAG en orina en un autoanalizador para facilitar el trabajo y la trazabilidad de la muestra.

Material y métodos: 155 muestras de orina aleatoria fueron obtenidas de sujetos sanos, con un rango de edad de 6 días a 79 años. Las muestras se homogeneizaron, centrifugaron y se almaceron a 4ºC. Se realizó un barrido de longitudes de onda para evaluar la reacción. La técnica fue adaptada en el autoanalizador A15 (Biosystems, Barcelona, España). Se realizó un análisis de linealidad utilizando condroitin sulfato como calibrador (Sigma-Aldrich, ref. C4384 - 1g) hasta concentraciones de 25 mg/dL. Se utilizó una muestra de orina de 24h de un sujeto sano como control de calidad interno (nivel 1). Se cogió una alícuota de esta muestra y se añadió una determinada cantidad de condroitin sulfato, usándose también como control de calidad interno (nivel 2). Los controles de calidad se guardaron a -20ºC hasta su uso. Se analizaron los límites del blanco, detección y cuantificación. Se evaluó la transferencia de los intervalos de referencia con respecto a la técnica original. Los resultados de GAG fueron expresados en mg GAG/mmol creatinina.

Resultados: Se modificó la longitud de onda con respecto al ensayo original para coincidir con el pico de absorbancia de la reacción. El ensayo mostró una linealidad hasta 18 mg/dL de GAG (R2>0,99). Los límites del blanco, detección y cuantificación fueron 0; 0,22 y 1 mg/dL, respectivamente. Los controles de calidad internos utilizados mostraron un coeficiente de variación < 5%. En cuanto a los intervalos de referencia, se observó una disminución progresiva con la edad en los niveles de excreción de GAG. Por otro lado, no se pudieron transferir los intervalos de referencia en algunos rangos de edad con respecto al ensayo original, por lo que tuvieron que establecerse unos nuevos.

Conclusiones: Este trabajo muestra que es factible la adaptación de la determinación de GAG en orina en autoanalizadores de química clínica. Aunque no se ha realizado una comparación entre ambas metodologías, son numerosas las ventajas que tiene automatizar la determinación de GAG. Entre ellas, la disminución de errores asociados al operador (errores de pipeteo) y del tiempo de dedicación son sus principales ventajas, además de estandarizar el proceso analítico y asegurar el control de calidad interno.

Bibliografía:

- González de la Presa B *et al*. Procedimiento para la transferencia y revisión de intervalos de referencia biológicos Rev Lab Clin. 2017;10(2):91-4.
- Pérez de Algaba Fuentes I *et al*. Capacidad de detección de los procedimientos de medida en el laboratorio clínico (Recomendación 2020). Documentos de la SEQC – Mayo 2021.
- El Moustafa K et al. Screening for mucopolysaccharidoses in the Turkish population: Analytical and clinical performance of an age-range specific, dye-based, urinary glycosaminoglycan assay. Clin Chim Acta. 2017; 464:72-78.

411
DETERMINACIÓN DE HBA1C: ESTUDIO COMPARATIVO DE DIFERENTES ANALIZADORES

I.M. Pérez Lucendo[1], R. Ferreirós Martínez[1], J.A. Del Campo Morillo-Velarde[2], E. Salgado Barbado[1], E.J. Laserna Mendieta[1].

[1]Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; [2]Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Introducción: La hemoglobina glicosilada(HbA1c) evalúa la concentración media de glucosa sérica en los últimos 3meses, su cuantificación es clave en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo-II y/o prediabetes[1]. Se ha establecido el límite de HbA1c ≥6.5% para el diagnóstico de DM[2].Por ello, y ante un posible cambio metodológico es importante estudiar la intercambiabilidad de resultados entre analizadores.

Objetivo: Comparar los resultados de la determinación de HbA1c entre equipos de HPLC-intercambio catiónico HA8180-V(Arkray®), HbNext(Menarini®) y D-100(Biorad®) para su intercambiabilidad en todo el r**ango de linealidad y en el rango de decisión clínica** relacionado con diagnóstico de DM.

Materiales y métodos: Se realizó el estudio en dos partes:

- A: se analizaron en paralelo 42 muestras de sangre total con valores de HbA1c del rango 4,8-12,2% en unidades NGSP.
- B: se realizó la comparación de 32 muestras en el rango de 6-7% de HbA1c, dada la repercusión clínica de este intervalo.
- Ambos tanto en el analizador actual del laboratorio Arkray HA-8180-V como los analizadores HbNext y D-100.

Para el estudio estadístico se empleó el programa Medcalc® versión11.4.2.0, se realizó el estudio de diferencias de medias de resultados mediante t-Student, análisis de diferencias de Bland-Altman, comparación de métodos mediante análisis de regresión de Passing-Bablok y concordancia mediante índice de correlación de Lin.

Resultados: Los resultados del análisis estadístico se recogen en la tabla.

- Ambos analizadores presentan buena correlación en ambos estudios y el estudio t-student demuestra que la media de los distintos equipos, en ambos rangos, no difieren.
- El análisis de regresión lineal Passing-Bablok para HbNext muestra que en el estudio A la intersección no incluye el o ni la pendiente el 1, pero sí los incluyen en el estudio B, por tanto, en rango de linealidad presenta un sesgo proporcional y constante que no ocurre para niveles de decisión clínica. Mientras que para D-100, se demuestra que la intersección incluye el o y la pendiente incluye el 1, en ambos rangos.
- Tanto HbNext como D-100 muestran en el estudio A 3 puntos que exceden el IC95%, según el diagrama de Bland-Altman, aunque cumplen la diferencia mínima absoluta recomendada(0,5%) y especificaciones mínimas de consenso en España respecto al error total para HbA1c(7,7%)[3]. Mientras que en el estudio B, con ambos analizadores, tendríamos un único punto superior al IC95% que también cumple con dichas especificaciones mínimas.

Conclusiones: En base a los resultados de **HA-8180V-HbNext**, podemos afirmar que, aunque los analizadores no son intercambiables según Passing-Bablok, su error proporcional y constante es pequeño (2ª decimal) y estos resultados sí son **intercambiables en rango de decisión clínica**. Además, se comprueba por Bland-Altman que estos pacientes no serían clasificados erróneamente. Sin embargo, en base a los resultados mostrados **HA-8180V-D-100** concluímos que son **intercambiables**.

Bibliografía:

- Sistema de información del SNS. Base de datos clínicos de Atención Primaria número 3. Ministerio de Sanidad. Secretaría General Técnica. Centro de publicaciones NIPO en línea: 133-21-032-6.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standard of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(supplement_1):S17-S38.
- Prada de Medio 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.

412
DETERMINACIÓN DE PROTEÍNA C-REACTIVA (PCR): ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL ALINITY® (ABBOTT) Y EL IMMAGE® (BECKMAN COULTER)

J. Alonso Fernández, S. Alcover Sáez, D. Carmona Talavera, J.M. López Ortega, M.A. Martínez Santamaría, M.J. Sepúlveda Carsí.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Introducción: La proteína C-reactiva (PCR) es un marcador sensible de inflamación, aunque también un predictor independiente de enfermedad cardiovascular futura (ECV). Concentraciones plasmáticas aumentadas de pequeña magnitud de PCR (<10mg/L), predicen episodios

Analizador	Estudio		Passing-Bablok			T-Student	Coeficiente correlación
		n	Recta regresión	Intersección(IC95%)	Pendiente(IC95%)	Valor -p	Lin (IC95%)
HbNext	A	42	y=0,5311+ 0,9192x	0,2986-0,7371	0,8917-0,9518	0,9618	0,9871-0,9945
	B	32	y=-0,02500+1,0000x	-0,7760-0,7111	0,8889-1,1200	0,9300	0,9108-0,9779
D-100	A	42	y=0,01732+ 0,9964x	-0,3303-0,2546	0,9635-1,0529	0,9935	0,9930-0,9979
	B	32	y=-0,03000+1,0000x	-0,5854-0,3900	0,9333-1,0833	0,6877	0,9649-0,9911

Comunicación 411

cardiovasculares agudos en individuos en apariencia saludables y asintomáticos. La American Heart Association (AHA) ha definido los siguientes grupos de riesgo cardiovascular según los valores de PCR:

- Bajo riesgo: <1,0mg/L.
- Riesgo medio: 1,0 - 3,0mg/L.
- Alto riesgo: >3,0mg/L.

Objetivos: Con la introducción de un nuevo método más sensible para cuantificar PCR de amplio espectro en el Alinity® (Abbott) de la cadena automatizada (hasta el momento el límite de cuantificación era 5mg/L y ahora es 0,40mg/L), nos planteamos comparar si este método es intercambiable con el actual para concentraciones de pequeña magnitud, la PCR ultrasensible del Immage® (Beckman Coulter), cuyo límite de cuantificación es 0,2mg/L. El fundamento de ambas pruebas es la inmunoturbidimetría.

Material y métodos: Han sido analizadas 74 muestras de suero, divididas en tres grupos: L (<1 mg/L), M (1-3 mg/L) y H (>3mg/L); según los grupos de riesgo cardiovascular de la AHA.

Respecto al estudio estadístico, la comparación se realizó mediante la prueba de Bland-Altman, la regresión de Passing-Bablok y la prueba de linealidad de Cusum utilizando el software XLSTAT.

Resultados: La prueba de linealidad de Cusum muestra un p value de 0,124 por lo que la regresión de Passing-Bablok es aplicable.

Los resultados obtenidos en la regresión de Passing-Bablok muestran una pendiente de 0,922 (IC 0,895;0,954) y una ordenada en el origen de 0,130 (IC 0,093;0,170).

La prueba de Bland-Altman arroja una desviación (diferencia entre las medias) de 0,069mg/L (IC -2,132;2,271) con un p value 0,601 y un coeficiente de correlación de Pearson de 0,641 (IC 0,481;0,760).

	P value (linealidad)	Ecuación de la recta - Passing-Bablok	Bland-Altman (mg/L) [p value]
L(<1mg/L)	0,954	Y=1,061(IC 0,833; 1,25)X + 0,074(IC -0,012;0;193)	0,105(IC -0,046;0,255) [<0,0001]
M(1-3mg/L)	0,461	Y=0,870(IC O,663; 1,083)X + 0,237(IC -0,107;0,578)	-0,033(IC -0,512;0,446) [0,523]
H(>3mg/L)	0,291	Y=1,044(IC 0,976; 1,136) X - 0,657(IC -1,091;-0,282)	0,134(IC -3,467;3,735) [0,708]
Total	0,124	Y= 0,922(IC 0,895; 0,954) X + 0,130(IC 0,093;0,170)	0,069(IC -2,132;2,271) [0,601]

Conclusiones: La regresión de Passing-Bablok de los grupos L y M muestra buena correlación lineal entre ambos autoanalizadores, sin presencia de error proporcional ni sistemático. En el grupo Total se observa error sistemático y proporcional (IC de m no incluye 1 y IC de n no incluye 0), mientras que en el H también existe error sistemático. Se observa, por tanto, una mayor dispersión a valores >3mg/L, lo que tiene menor trascendencia a la hora de incluir al paciente en el grupo de riesgo correspondiente.

La prueba de Bland-Altman en todos los grupos indica una desviación no significativa entre las medias, excepto en el grupo L debido a los diferentes límites de cuantificación; 0,40mg/L en Alinity® y 0,20mg/L en Immage®.

La determinación en el Alinity® (Abbott) ha mostrado ser precisa, sumado al ahorro de tiempo y menor número de tubos necesarios, por lo que hemos pasado la determinación de PCR a los autoanalizadores de Abbott.

Bibliografía:

- Manzur F., MD., FACC.; Alvear C., QF., MSc.; Alayón AN., Bact., MSc., Papel de la proteína C reactiva en las enfermedades cardiovasculares, Revista Colombiana de Cardiología, Vol. 18 No. 5, Septiembre/Octubre 2011, 273-278
- Blanco A., Cano R.,Abellán L., Canalias F., Gella FJ., González B., López R., Maesa JM., Martínez B., Pérez R., Pérez I., Perna V., Rigo R., Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio Comité Científico, 2020, 17-23.

413
EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE METIRAPONA EN LA DETERMINACIÓN DE CORTISOL SÉRICO: CASO CLÍNICO

M. Cebrián Ballesteros, C. Castillo Pérez, L. Rodríguez Alonso, B. Torrubia Dodero.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción: Dentro de la síntesis de esteroides suprarrenales existen diferentes enzimas que pueden actuar como diana de ciertos fármacos, entre las que destacan:

La 11β-hidroxilasa que cataliza la conversión de 11-desoxicortisol a cortisol y de 11-desoxicorticosterona a corticosterona.

La 18-hidroxilasa que interviene en la conversión de corticosterona en aldosterona.

La metirapona es un inhibidor de la esteroidogénesis indicado en el manejo del síndrome de Cushing endógeno. Actúa a nivel de la corteza suprarrenal bloqueando de forma reversible y selectiva las enzimas 11β-hidroxilasa y 18-hidroxilasa.

Por tanto, el resultado farmacológico final es la reducción de los niveles de cortisol y aldosterona y además la acumulación de los metabolitos previos a la inhibición enzimática (11-desoxicortisol, 11-desoxicorticosterona y corticosterona).

Exposición del caso: Paciente varón de 48 años diagnosticado de síndrome de Cushing endógeno ACTH dependiente, secundario a un tumor neuroendocrino de alto grado de origen pancreático metastásico y secretor de ACTH.

El endocrinólogo decide comenzar un tratamiento con metirapona para reducir el hipercortisolismo y solicita al laboratorio de Bioquímica una determinación de cortisol sérico cuyo resultado es de 11.6 µg/dL (valor de referencia matutino: 4.82 – 19.5 µg/dL), realizado por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el analizador Cobas e801 ROCHE®.

El clínico realiza una consulta al laboratorio porque el valor de cortisol es más alto de lo esperado, teniendo en cuenta el tratamiento farmacológico que se está administrando al paciente.

Discusión: Desde el laboratorio primero se descartan causas analíticas mediante la revisión de calibraciones y controles y la comprobación del resultado en otro analizador.

En segundo lugar se valora una posible interferencia analítica. Hay descrita reactividad cruzada en la determinación del cortisol por inmunoensayo con los metabolitos que se acumulan como consecuencia de la inhibición de la 11β-hidroxilasa y 18-hidroxilasa tras la administración de metirapona, en especial con el 11-desoxicortisol:

Sustancia interferente	Concentración analizada en µg/mL	Reactividad cruzada %
11-desoxicorticosterona	10	0.227
11-desoxicortisol	10	3.62
corticosterona	10	1.29

Se envía la muestra de suero a un centro externo para su análisis por un método alternativo al inmunoensayo que no presente este tipo de interferencia.

La determinación se realiza por Cromatografía líquida / Tándem masas (LC-MS/MS). Es un método más específico en la detección de la molécula de cortisol porque la separa de sus metabolitos y otros esteroides. Se obtiene un resultado de 1.6 µg/dL, acorde al contexto clínico-farmacológico del paciente.

Ante resultados no esperados es importante valorar la presencia de una interferencia, una vez descartadas las causas analíticas. En los casos en los que el tratamiento se base en inhibidores de la ruta enzimática de síntesis del cortisol, sería aconsejable la medición del mismo por tecnologías más específicas como el LC-MS/MS.

Bibliografía:

- Owen LJ, Halsall DJ, Keevil BG. Cortisol measurement in patients receiving metyrapone therapy. Ann Clin Biochem. 2010 Nov;47(6):573–5.
- Monaghan PJ, Owen LJ, Trainer PJ, Brabant G, Keevil BG, Darby D. Comparison of serum cortisol measurement by immunoassay and liquid chromatography-tandem mass spectrometry in patients receiving the 11 *β* -hydroxylase inhibitor metyrapone. Ann Clin Biochem. 2011 Sep;48(5):441–6.

414
ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA Y LIGADURA TUBÁRICA: LA IMPORTANCIA EN LA CORRECTA INTERPRETACIÓN DEL TEST POCT DE ORINA PARA HCG

M. Torres Fernández, M. Fernandez-Rufete Lozoya, E. Valera Núñez, R. Palma Fernández.

Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Introducción: Los test Point Of Care Testing (POCT) para la detección de coriogonadotropina humana (hCG) en orina son una práctica muy habitual en el laboratorio. Son métodos rápidos con una elevada sensibilidad y especificidad que ayudan a diagnosticar de forma rápida un embarazo, o en el caso de una prueba radiodiagnóstica, decidir su realización o no, ya que pueden afectar al desarrollo fetal.

No obstante, pueden darse casos en el que los resultados pueden ser indeterminados o dudosos, y estos pueden darse debido a interferencias que generalmente dan lugar a falsos positivos.

Exposición del caso: Mujer de 50 años que ingresa en el hospital por una posible enfermedad inflamatoria pélvica (EIP). Se realiza analítica de bioquímica, orina y test de embarazo.

- Bioquímica: PCR 199,4 mg/dL.
- Sedimento de orina: bacteriuria, hematuria y 20-25/ leucocitos por campo.
- Test de embarazo: positivo.

Se habla con el clínico responsable de la paciente, y ante la sospecha, se decide realizar hCG en suero, la cual resulta indetectable (<2,4 IU/L).

El aumento de hCG puede encontrarse elevada en situaciones fisiológicas como el embarazo, pero también puede deberse a situaciones patológicas por secreción de gonadotropinas, tales como: mola hidatiforme/ coriocarcinoma, adenocarcinoma de páncreas, carninoma de pulmón, hepatomas, etc.

Se decide revisar la historia clínica de la paciente, donde no se encuentra tratamiento farmacológico activo para descartar interferencias, diagnosticada de perimenopausia y operada de ligadura tubárica en 2009.

Pruebas adicionales:

hCG en orina	4,68 IU/L
Marcadores tumorales	
CEA	Dentro de los valores de normalidad
CA-125	
CA 15-3	
CA 19-9	
HE-4	
SCC	
Hormonas sexuales y tiroideas	
TSH	Dentro de los valores de normalidad
Progesterona	
Estradiol	
FSH	
LH	

Se repite el test de embarazo a las 24 horas de diferentes marcas, con la misma sensibilidad (20 IU/L)

Test LAMBRA (ámbito hospitalario)	POSITIVO
Test APOSAN (autodiagnóstico venta en farmacia)	NEGATIVO

Discusión: Ante la normalidad de las pruebas complementarias realizadas, se revisa bibliografía y posibles interferencias en ambos test de embarazo, no habiéndose encontrado interferencias con fármacos o anormales resultados de FSH y LH.

Revisando otra bibliografía de interés, se observan posibles resultados falsos positivos en test POCT de orina para hCG:

- Disminución en el aclaramiento de hCG: Se dan en situaciones específicas del organismo, tales como: aborto espontáneo, legrado, postmenopausia, insuficiencia renal, etc. Entre ellas, se encuentran falsos positivos por manipulación uterina/ligadura tubárica, siendo esta situación la que presentaba la paciente desde 2009.
- Anomalías en la muestra: se han dado casos de falsos positivos en infecciones bacterianas con abcesos, tal

y como presentaba la paciente por EIP al ingreso en el hospital.

Se concluye, por tanto, que en el caso de los test POCT Lambra, debe tenerse en cuenta el aclaramiento de la hCG y otras anomalías en la muestra (como abcesos bacterianos) para una correcta interpretación de los resultados, ya que pueden dar lugar a errores en el diagnóstico o en el caso de realizar pruebas diagnósticas radiológicas de urgencia, una demora en su realización o que no se lleven a cabo.

Bibliografía:

- Salvador, Ventura & Antoja, F. & Chueca, M. & Izquierdo, Fernando & Fatela-Cantillo, Daniel. (2011). Interferencias en la detección de embarazo en los sistemas POCT. Documentos de la SEQC 2011. 40-4.
- Del Carmen PérezSerrano2 Patricia Bretón-Hernández1 Ernesto Fabre-González BC-HBRP-EOL-BM. Resultado positivo de gonadotropina coriónica humana. Consideraciones diagnósticas. Ginecol Obstet Mex. 2013;81:279–83.

415
ESTRATEGIA PARA LA TRANSICIÓN ENTRE DOS MÉTODOS DE ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA EN ATELLICA IM

L. Pérez Suárez, M. Serres Gómez, R. Pliego Morante, R. Gómez Rioja, J.M. Iturzaeta Sánchez.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: La presencia de anticuerpos antitiroglobulina (ATG) supone una interferencia analítica en la cuantificación de la concentración sérica de tiroglobulina (TG), limitando su utilidad como marcador tumoral en el cáncer diferenciado de tiroides (CDT). En estos casos, la evolución de los ATG se utiliza en el seguimiento del CDT como marcador tumoral subrogado.

En nuestro laboratorio se determinan los ATG mediante quimioluminiscencia en Atellica IM. En Marzo de 2020 Siemens realiza una modificación técnica y reestandarización del método al NIBSC 65/093 (ATGII), indicando que los resultados respecto al método previo (ATGI) no son intercambiables y que la concordancia global para el punto de corte de diagnóstico de enfermedad autoinmune (EAT) es del 86%.

Objetivos: Evaluar el cambio de método en la determinación de ATG.

Material y métodos: Tras verificación del nuevo método (CLSI EP9A2), se diseñó una estrategia de solapamiento de ambas técnicas desde mayo a diciembre del 2021:

1.- A efectos de concordancia y basándose en la sensibilidad funcional del test, se estableció el punto de corte para posible interferencia por ATGII en 1,5 UI/mL, de forma similar al establecido previamente para ATGI (30 UI/mL).

2.- Se sustituyó la determinación de ATGI por ATGII como prueba inicial.

3.- Se revisaron diariamente todos los resultados de ATGII y se decidió la necesidad de realizar ATGI de acuerdo a las siguientes reglas:

- Solicitud de ATG en seguimiento de CDT:
- Si ATGII negativo y ATGI previo negativo: no necesario.
- Si ATGII positivo (concordante o discordante con ATGI previo): se realiza determinación de ATGI.
- Si ATGII negativo y ATGI previo positivo: se realiza determinación de ATGI.
- Solicitud de ATG por otros motivos: no necesario.

4.- Con los resultados de ambos test se generaron los comentarios correspondientes en el informe.

5.- En los casos positivos o discordantes, se realizó el seguimiento con ambos métodos en las siguientes analíticas dentro del periodo de solapamiento.

Resultados: Durante el periodo de solapamiento se realizó una primera determinación de ATGII a 733 pacientes en seguimiento por CDT, con una concordancia global del 94,1% (647 concordantes negativos y 43 concordantes positivos). En un 5,9% de los pacientes se obtuvieron resultados discordantes: 1,9% (14/733) se negativizaron, y 4% (29/733) se positivizaron con el nuevo método.

De los 86 pacientes con resultados positivos o discordantes, en 26 casos se realizaron nuevas determinaciones durante el periodo de solapamiento, manteniéndose constante la positividad o el tipo de discordancia.

Conclusión: La estrategia empleada y la correspondiente incorporación de comentarios respecto a la interferencia y evolución de los ATG por ambos métodos fue una importante ayuda para los clínicos en la interpretación de resultados y seguimiento de los pacientes, valorándose muy positivamente.

Aunque presenta la limitación de establecer la concordancia negativa entre resultados actuales de ATGII y previos de ATGI, se hizo así para prolongar el mayor tiempo posible el periodo de solapamiento, dada la disponibilidad limitada del reactivo ATGI.

Los resultados discordantes entre ambos métodos han podido condicionar reclasificaciones del estado evolutivo de los pacientes y posibles exploraciones adicionales.

416
ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS ANALIZADIRES DE HPLC PARA LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA

J.A. Díaz Muñoz, O.V. Noguera Moya, R. González Tamayo, S. Alí Suárez, D. Benítez Benítez, I.L. Llorca Escuín.

Hospital Vega Baja, Orihuela.

Introducción: La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se forma por unión química irreversible entre la hemoglobina y la glucosa circulante, en los hematíes de forma continuada durante toda su vida media (≈120 días). De esta forma, esta reacción está directamente relacionada con la cantidad de glucosa en sangre, reflejando la concentración promedio de la misma durante los 2-3 meses previos al análisis, siendo útil para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con diabetes. Existen numerosos factores que pueden alterar los niveles de HbA1c, sobre todo aquellos que afectan a la vida media del hematíe.

Actualmente existen diferentes métodos analíticos de rutina para la determinación de HbA1c basados en distintos principios de medición, siendo la metodología HPLC de las más usadas en nuestro país para su determinación. La implantación de un método u otro debe ser evaluada por cada laboratorio en función del tipo y número de muestras, y las propias características intrínsecas del laboratorio.

Objetivos: Comparar la técnica habitualmente utilizada en nuestro Servicio para la determinación de HbA1c en

sangre total, mediante HPLC con el equipo Adams A1C HA-8180V (Akray), frente al nuevo equipo a implantar, mediante HPLC con el equipo Hb Next (Menarini) y verificar la intercambiabilidad de los resultados.

Material y métodos: Se analizaron en paralelo un total de 309 muestras de sangre-EDTA, medidas en 8 series analíticas durante 3 días, procedentes mayoritariamente de Atención Primaria, Hospitalización y Consultas Externas de Endocrino, comprendiendo desde valores próximos al límite de detección hasta valores que sobrepasaban el intervalo de normalidad.

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico Method Validator e IBM® SPSS® Statistics v26, empleando la regresión lineal no paramétrica de Passing-Bablock y el coeficiente de correlación (r) de Pearson.

Resultados: El coeficiente de correlación de Pearson obtenido es 0,995 (>0,95) por lo que hay relación lineal entre los resultados de ambos equipos, y se aplica el análisis de regresión de Passing-Bablok. En la ecuación obtenida, el intervalo de confianza del 95% de la ordenada en el origen incluye el valor 0, y el intervalo de confianza del 95% de la pendiente incluye el valor 1.

Passing-Bablok n=134	Parámetro	Estimación	IC 95%
	Pendiente	1.043	1.000-1.059
	Ordenada en el origen	-0.27	-0.38-0.00

Coeficiente de correlación r = 0,995.

Diferencia de puntos n=134	Parámetro	Estimación	IC 95%
	Diferencia	-0.000971	-0.0121-0.0102

Conclusiones: Los resultados del análisis de regresión de Passing-Bablok muestran que la correlación entre ambos métodos es adecuada ya que el coeficiente de correlación es r>0,975. Tras la interpretación de la recta de regresión de Passing-Bablock, el IC de la pendiente incluye el 1 y el IC de la ordenada en el origen incluye el 0, indicando ausencia de error sistemático constante y de error sistemático proporcional, por lo que se considera que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos equipos.

Bibliografía:

- American Diabetes Association. Technical Review. Test of Glycaemia in Diabetes. Diabetes Care. 27, 2004:1760-1773.
- Ramírez C. Metabolismo de la glucosa. Diabetes mellitus. Hipoglucemia. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 3ed, 2019, 151-164.

417
ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS ANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE LA TROPONINA I DE ALTA SENSIBILIDAD: DXI 800 Y ARCHITECT I1000SR

M. Baladrón Segura[1], M. Capilla Díez[1], R. Losa Rodríguez[2], N. Fernández García[1], B. Calvo Antón[1], M. Fernández García[1], L. Martín Rodríguez[1], R.M. Lobo Valentín[1].

[1]Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid; [2]Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.

Introducción: El dolor torácico y la sospecha de síndrome coronario agudo, con o sin alteraciones electrocardiográficas, es una situación clínica frecuente en las urgencias hospitalarias. La troponina se utiliza para el diagnóstico y/o la estratificación del riesgo o pronóstico en pacientes con sospecha de infarto de miocardio.

La troponina cardíaca (hs-cTn) T o I de alta sensibilidad, es actualmente el marcador más útil y eficiente para infarto agudo, ya que posee un valor predictivo negativo, en torno al 99%, lo que permite reducir de manera muy significativa la solicitud de exploraciones complementarias adicionales, así como los tiempos de estancia hospitalaria y, por tanto, los costes.

Objetivo: Evaluar si son intercambiables los resultados de troponina cardíaca I de alta sensibilidad obtenidos en dos analizadores distintos.

Material y métodos: Se determinaron las concentraciones de troponina I en 94 muestras de plasma en heparina de litio (49 mujeres y 45 hombres) mediante 2 analizadores: DxI 800 (Beckman Coulter®) y Architect i1000SR (Abbott®).

El analizador DxI 800 utiliza un método de inmunoensayo quimioluminiscente de partículas paramagnéticas. Un resultado es superior al percentil 99 cuando es ≥ 11,6 pg/mL en mujeres y ≥ 19,8 pg/mL en hombres. El analizador Architect emplea un método de inmunoensayo quimioluminiscente (CMIA), en el que un resultado es superior al percentil 99 cuando su valor es ≥ 15,6 pg/mL en mujeres y ≥ 34,2 pg/mL en hombres.

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%)	
	6974,381 (-864,857 a 14813,620)	
Passing-Bablok	Ordenada en el origen (IC 95%)	2,653 (1,677 a 3,526)
	Pendiente (IC 95%)	0,797 (0,722 a 0,869)
Coeficiente de correlación (IC 95%)	0,982 (0,969 a 0,990)	
Ecuación	y = 2,653 + 0,797x	

Tabla 1 Resultados de la comparación de analizadores para troponina I de alta sensibilidad en mujeres.

Bland-Altman	Media de las diferencias (IC 95%)	
	770,709 (268,216 a 1273,203)	
Passing-Bablok	Ordenada en el origen (IC 95%)	2,425 (1,464 a 3,743)
	Pendiente (IC 95%)	0,784 (0,673 a 0,860)
Coeficiente de correlación (IC 95%)	0,648 (0,437 a 0,791)	
Ecuación	y = 2,245 + 0,784x	

Tabla 2 Resultados de la comparación de analizadores para troponina I de alta sensibilidad en hombres.

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:

- Sawaya H. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(5):596603.
- 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
- Thygesen K. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33: 255167. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1581-98. Circulation 2012; 126: 202035. Available online at: www.escardio.org/guidelines.

418
ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS AUTOANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE ESTRADIOL

A. Moyano Martínez[1], G. Velasco De Cos[2], M.T. García Unzueta[2], M. Toval Fernández[2], L. Velasco Rodríguez[3], M.E. Gómez Gómez[2].

[1]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; [2]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; [3]Hospital San Agustín, Linares.

Introducción: El Estradiol es una hormona esteroidea perteneciente al grupo de los estrógenos que se sintetiza a nivel ovárico y en la glándula suprarrenal. A nivel analítico, existen varias metodologías para su determinación, diferentes en cuanto a la sensibilidad y la especificidad que ofrecen. En la actualidad, los inmunoensayos son una de las opciones más empleadas por los laboratorios clínicos, debido a la fácil automatización y a su bajo coste; sin embargo, estas ventajas no están exentas de problemas, como es la presencia de interferencias analíticas y la falta de precisión y sensibilidad a concentraciones bajas. Es por esto que el laboratorio debe conocer las virtudes e inconvenientes del ensayo que emplea para la determinación de Estradiol.

Objetivo: Evaluar la intercambiabilidad de los resultados obtenidos de Estradiol con dos autoanalizadores: Atellica IM analyzer (Siemens®) y *Maglumi 2000* (Snibe®).

Material y métodos: Se recogieron un total de 76 muestras de suero de pacientes, donde se realizó la determinación de Estradiol en los dos autoanalizadores: *Atellica IM Analyzer* (Siemens®) y *Maglumi 2000* (Snibe®). Ambos equipos emplean técnicas de ELISA con quimioluminiscencia para la determinación de Estradiol.

Como guía para la comparación de métodos, se ha empleado el documento "Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida" de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQCML), publicado en 2011, y el documento "Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio" de la Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM-ML), publicado en 2013. Ambos métodos se compararon mediante regresión lineal de Passing Bablok, análisis de Bland Altman y coeficiente de correlación de concordancia; utilizando para ello el programa MedCalc® 18.2.1.

Resultados: Los resultados aparecen resumidos en la siguiente tabla:

Bland - Altman	**Media de las diferencias (IC95%)**	
	1,205 (1,012 a 1,399)	
Passing-Bablok	**Ordenada en el origen (IC95%)**	-35,115 (-45,038 a 25,034)
	Pendiente (IC95%)	1,6592 (1,528 a 1,806)
CCC (IC95%)	0.869 (0.800 a 0.915)	

Conclusión: Si analizamos estadísticamente el conjunto de datos, observamos que existen diferencias de tipo proporcional entre ambos métodos, ya que el intervalo de confianza (IC95%) para la pendiente en la regresión de Passing Bablok no incluye el valor 1. Por su parte, el coeficiente de correlación de concordancia nos informa de que el acuerdo entre ambas técnicas es pobre. De esta forma, y aunque no existan diferencias de tipo sistemático o constante entre ambos métodos (el IC95% de la ordenada en el origen en la regresión de Passing Bablok incluye el valor 0), podemos afirmar que ambos métodos no son comparables o intercambiables. Por ello, el laboratorio debe valorar el empleo de una u otra metodología y en el caso de realizar el cambio de la misma, debe alertar al clínico de las diferencias en los valores informados, para así evitar posibles errores en el seguimiento de pacientes.

Bibliografía:

- Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Documento K, Fase 3, Versión 2. Comité científico, SEQCML.
- Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Versión 2.2. Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. AEBM.

419
ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN SÉRICA DE LA PROTEÍNA EPIDIDIMAL HUMANA 4 (HE4)

M.I. Aparicio Calvente, I. Bhambi Blanco, R. Cano Corres, F. Campos Barreda.

Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.

Introducción: La proteína HE4 (proteína epididimal humana 4) se expresa en numerosas células, incluyendo el epitelio respiratorio o tracto genital, pero se encuentra sobreexpresado en las células del cáncer ovárico. Es por eso, que su determinación, junto a otros marcadores tumorales, puede contribuir al manejo clínico del paciente.

La determinación de la concentración sérica de HE4 ha sido internalizada en nuestro laboratorio con el equipo Cobas® 8000 de Roche Diagnostics, lo cual supone un cambio del procedimiento de medida respecto al utilizado por el laboratorio externo (Architect® de Abbott).

Objetivos: Evaluar la intercomparabilidad de los resultados de las concentraciones séricas de HE4 obtenidos

en los equipos Architect® de Abbott y Cobas® 8000 de Roche. Además, se estudiará la imprecisión, el Error Sistemático Relativo (ESR) y el error total (ET) del nuevo método.

Material y métodos: Para el estudio de intercomparabilidad se seleccionaron aleatoriamente 30 muestras de diferentes pacientes entre julio y octubre de 2021. Las muestras se recogieron en tubos con gel separador y se centrifugaron 10 minutos a 3.000 rpm. Las concentraciones séricas de HE4 se determinaron con los equipos Architect® y Cobas® 8000, en 4 días no consecutivos.

Se utilizó el método Bland-Altman para eliminar valores aberrantes. Para el estudio de intercambiabilidad, se utilizó el método de regresión de Passing-Bablok con el programa estadístico *Analyse-it*.

Para evaluar la precisión y exactitud de los resultados de HE4 obtenidos con el equipo Cobas® 8000, se calculó el coeficiente de variación (CV) y ESR, respectivamente. Para ello, se empleó el material de control PreciControl HE4 de dos niveles: HE4 1 (lote: 566317) y HE4 2 (lote: 566324). Se eliminaron los valores aberrantes mediante el test de Grubbs. Se consideró como valor verdadero el proporcionado por la casa comercial. Se calculó el error total máximo permitido (EMP) teniendo en cuenta los datos de variabilidad biológica (base EFML) y las especificaciones de calidad mínimas.

Resultados: Para el estudio de intercambiabilidad, la ecuación obtenida mediante el test de Passing Bablock fue: Y = 9,509 + 1,135 X, siendo la ordenada en el origen 9,509 con un intervalo de confianza del 95% de 4,860 a 14,75, y la pendiente de 1,135 con un intervalo de confianza del 95% de 1,044 a 1,294.

Respecto al estudio de precisión y exactitud, se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 1:

	PRECICONTROL HE4 1 (n=26)	**PRECICONTROL HE4 2 (n=26)**
Media (pmol/L)	52,5	361,8
Desviación típica (pmol/L)	4,2	23,3
Valor real (pmol/L)	51,5	352
CV (%)	**8**	**6,4**
ESR (%)	**2**	**2,8**
ET (%)	**15,2**	**13,36**

Tabla 1. Resultados del estudio de la precisión y la exactitud de HE4 en el Cobas® 8000.

El EMP fue de 15,87 %.

Conclusiones: Con estos resultados podemos concluir que la determinación de HE4 sérica cumple las especificaciones de EMP del laboratorio. Los resultados obtenidos no son intercambiables, ya que existe un error constante y proporcional positivo estadísticamente significativo entre ambos equipos. Por ello, el laboratorio deberá adoptar nuevos intervalos de referencia para este marcador.

Bibliografía:

- J.M. Escudero, R. Molina. Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de ovario: HE4. SEQC Educación Continuada en el Laboratorio Clínico 2014; 20: 99 - 108

420
ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE ÁCIDO ÚRICO

L. Caja Guayerbas, M. Menacho Román, S. Jiménez Sánchez, P. Mediavilla Santillán, R. Lopez Salas, S. Ouriach Makrini, I. Arribas Gómez.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: El ácido úrico es un metabolito que se produce a partir del catabolismo de las purinas, compuestos químicos que se encuentran dentro de las células del organismo formando parte de diversas estructuras, incluido el ácido desoxirribonucleico (ADN).

Se puede observar hiperuricemia en situaciones en las que se produce muerte celular, como sucede durante el tratamiento de algunos cánceres o más raramente a consecuencia de la tendencia hereditaria a la sobreproducción de ácido úrico.

Por ello, la hiperuricemia puede ser debida a una producción excesiva, a una eliminación insuficiente o a una combinación de ambas. En estos casos, la acumulación de ácido úrico puede causar gota, patología caracterizada por la inflamación de las articulaciones debida a la acumulación de cristales de ácido úrico en líquido sinovial. El exceso de ácido úrico también se puede depositar en tejidos como el riñón, dando lugar a cálculos renales o enfermedad renal.

Objetivos: Verificar que los reultados son transferibles entre un nuevo reactivo Ácido Úrico 2 y el anterior en el analizador Alinity c de Abbot Laboratories. Así, se podría implementar en el laboratorio y realizar un correcto diagnóstico y una adecuada monitorización de pacientes con hiperuricemia.

Material y método: Se analizaron por duplicado y de forma paralela con ambos reactivos un total de 120 sueros de pacientes.

La determinación de ácido úrico se basa en una reacción en dos partes. La uricasa oxida el ácido úrico en alantoína con la producción de peróxido de hidrógeno el cual reacciona con la 4-aminoantipirina y la N-(3-sulfopropil)-3-metoxi-5metilanilina en presencia de peroxidasa para producir un colorante de quinoneimina. El cambio resultante en la absorbancia a 604nm es proporcional a la concentración de ácido úrico en la muestra.

El reactivo Ácido Úrico 2 se diferencia del reactivo anterior en presentar un rango de normalidad mayor.

La comparación de los dos reactivos se realizó mediante análisis estadístico de Bland-Altman y Passing-Bablok utilizando el programa MedCalc para analizar los datos.

Resultados:

0.1516	-0.03 a 0.34
3.1%	-0.29 a 6.49%

TABLA 1: Estudio de intercomparación mediante el método de Bland-Altman.

Punto de intersección	-0.01625
IC 95%	-0.15 a 0.01719
Pendiente	0.9750
IC 95%	0.9687 a 1
Prueba de linealidad	Hay desviación significativa de la linealidad (P<0.01)

TABLA 2: Estudio de intercomparación mediante el método de Passing-Bablok
(y = a + bx; y = -0.01625 + 0.9750x)
En cuanto al coeficiente de correlación de Pearson se obtuvo r = 0.999.

Conclusiones: El intervalo de confianza del punto de intersección incluyó el 0 por lo que las diferencias sistemáticas no fueron significativas. Por otro lado, el intervalo de confianza de la pendiente incluyó el 1 por lo que las diferencias proporcionales tampoco fueron significativas. En la prueba de linealidad se observó una desviación significativa de la linealidad. En base a los datos recogidos en la European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM), la especificación deseable es de un 6% siendo nuestro resultado de un 3.1% se acepta la intercambiabilidad de resultados entre ambos reactivos.

Bibliografía:

- Prada de Medio E, Blázquez Sánchez R, Perich Alsina C, Gutiérrez Bassini G, Pineda Tenor D, Álvare Ríos AI, et al. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. Laboratorio Clínico. 1 de enero de 2014;7(1):17-24.

421
ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE VITAMINA D

I. Monge Lobo, E. Varela Piñón, M.D.P. Sanz Martín, I. Mateos Jaime, C. Nuñez-Arenas Liberos.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La vitamina D juega un papel fundamental en la regulación del metabolismo fosfocálcico y en la salud musculoesquelética, y su déficit conlleva a raquitismo en niños y osteomalacia y osteoporosis en adultos. La medida de la concentración de 25(OH)D total en suero es el marcador bioquímico utilizado para evaluar el estado de vitamina D[1]. La definición de concentraciones adecuadas para la 25(OH) D sigue siendo motivo de controversia. En general se acepta que una concentración sérica de 25(OH)D alrededor de 30 ng/mL es óptima para una salud ósea adecuada, y una concentración inferior a 20 ng/mL es subóptima[2]. Es importante realizar una correcta monitorización de los niveles 25(OH)D cada 3-4 semanas durante el tratamiento con vitamina D en aquellos casos donde la concentración es inicialmente baja o si existen factores de riesgo (raquitisimo, osteomalacia, osteoporosis, síndrome de malabsorción, entre otros).

Objetivo: Verificar que los resultados son transferibles entre el reactivo Elecsys Vitamina D III de nueva generación y el anterior en el inmunoanalizador cobas e602 de Roche®.

Material y métodos: Se analizaron 57 sueros de pacientes con el nuevo reactivo Elecsys Vitamina D III y con el reactivo Elecsys Vitamina D II en el mismo día. Se seleccionaron en su mayoría muestras con resultados en el punto de decisión clínica.

La determinación de Vitamina D se basa en inmunoensayo de electroquimioluminiscencia *ECLIA* en el módulo cobas e602 de Roche® que mide la concentración de 25(OH)D total. El nuevo reactivo Elecsys Vitamina D III se diferencia del reactivo anterior en presentar un intervalo de medida mayor (3-120 ng/mL) y se ha disminuido las interferencias por biotina siendo necesario concentraciones más elevadas (≥ 600 ng/mL) para que exista interferencia.

La comparación de los dos reactivos se realizó mediante análisis estadístico de Passing-Bablok utilizando el programa MedCalc para analizar los datos.

Resultados: La mediana fue de 26 ng/mL, el valor máximo fue de 92 ng/mL y el mínimo fue de 6 ng/mL.

Estudio de intercomparación mediante el método Passing-bablok (y = a + bx)

y = -1,2204 + 1,0330 x	
Ordenada en el origen	-1,2204
IC 95%	-3,0332-0,5124
Pendiente	1,0330
IC 95%	0,9588-1,1054
Prueba de linealidad	No hay desviación significativa de la linealidad (P=0,93)

Conclusión: El intervalo de confianza de la ordenada en el origen incluyó el 0 por lo que no existe un error sistemático constante. Por otro lado, el intervalo de confianza de la pendiente incluyó el 1 por lo que no existe un error sistemático proporcional. En la prueba de linealidad no se observó una desviación significativa de la linealidad. Así, se puede concluir que los resultados son intercambiables entre los dos reactivos de distinta generación.

Bibliografía:

- Varsavsky M, Rozas P, Becerra A, Luque I, Quesada JM, Ávila V et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. Documento de consenso Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinol Diabetes Nutr 2017;64 Supl 1:7-14.
- Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC).Recomendaciones para la valoración bioquímica del estatus de vitamina D. SEQC. Abril 2019.

422
ESTUDIO COMPARATIVO DE LA DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE ACTH EN SANGRE

M.D.L.Á. Zafra Delgado, D.T. Jerónimo Guerrero, M.J. Pastor Camacho, A.B. García Ruano, M. Martín Alcolea.

Hospital Universitario de Jaén, Jaén.

Introducción: la hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina (ACTH) es una hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula las glándulas suprarrenales. Ejerce su acción sobre la corteza suprarrenal estimulando la esteroidogénesis, estimula

el crecimiento de la corteza suprarrenal y la secreción de corticosteroides. El desarrollo tecnológico hace que cada vez existan más analizadores en el mercado para su determinación, de tal forma que hace posible la automatización de esta determinación en una única plataforma analítica junto con el resto de parámetros bioquímicos e inmunoquímicos, favoreciendo la consolidación de pruebas con las ventajas que ello supone a nivel organizativo para los laboratorios.

Objetivo: Evaluar si los resultados de la determinación de los niveles de ACTH en sangre total realizados en los analizadores Architech i1000 SR (Abbot Diagnostic), analizador utilizado actualmente por nuestro laboratorio, y el analizador Cobas e801 (Cobas 8000, Roche Diagnostic) son transferibles. Establecer si hay correlación clínica y se puede realizar un correcto seguimiento de los pacientes.

Material y métodos: Se comparan los resultados obtenidos con el analizador Architech System (inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas) y el analizador Cobas e801 (electroquimioluminiscencia). Se han incluido 66 muestras de pacientes de la consulta de referencia de nuestra provincia, siguiendo las recomendaciones preanalíticas indicadas por el fabricante. Para la comparación de métodos, las muestras fueron procesadas el mismo día en u periodos que no excedió las dos horas por duplicado en los dos equipos en condiciones de imprecisión intermedias, seguimos el protocolo del CLSIEP09-A2. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS.

Resultados: En el análisis comparativo de ambos métodos, hemos llevado a cabo el estudio de correlación y de equivalencia. Los resultados cubrían de forma homogénea todo el rango de medida de la técnica en ambos casos. El estudio demuestra que los dos métodos tienen una buena correlación (r 0,731), significativa al nivel p<0,001 (coeficiente de correlación de Spearman). Sin embargo, la recta de regresión de Passin-Bablok, no determina que los dos métodos sean equivalentes y proporcionen mediciones estadísticamente equivalentes. Los resultados de la regresión de Passing-Bablok indican que la pendiente es igual a 0.790 (0.645 a 0.986), la intersección con el eje de ordenadas en 1.290 (-1.183 a 3.899) [Architech=0,790*Roche (IC95%:-1.183 a 3.899) + 1,290 (IC 95%: -1.183 a 3.899)]. Además, utilizando el test de WILCOXON se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los dos métodos.

Conclusión: De acuerdo con los resultados obtenidos, los dos métodos no son transferibles. Sería necesario ampliar el número de muestras para sacar conclusiones más firmes.

Bibliografía:

- Brownstein M. Adrenocorticotropic hormone (ACTH) in the central nervous system. Adv Biochem Psychopharmacol. 22, 1980:93-99.

423
ESTUDIO DE COMPARACIÓN METROLÓGICA ENTRE LOS ENSAYOS DE CYFRA 21-1 Y ENOLOSA (NSE) DE LOS AUTOANALIZADORES ARCHITECT I2000 Y ELECSYS E601

D. Rodriguez Cano, M. Muñoz Calero, L. Valentín Aragón, S. Castañeda Nieto, F. Rodríguez Cantalejo.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción: En nuestro laboratorio se decidió incorporar ambos analitos a un equipo incorporado dentro del laboratorio "core", en un autoanalizador Architect i2000. Hasta el momento, usábamos un autoanalizador Elecsys e601 stand-alone, lo que nos obligaba a realizar alícuotas y posponer el análisis de ambos marcadores.

El cambio de ensayo en la determinación de marcadores tumorales tiene gran repercusión clínica, ya que puede variar la afinidad de los anticuerpos del ensayo frente a los analitos a determinar o el propio diseño del ensayo, lo que puede dar lugar a cambios en los resultados de estos marcadores.

Objetivo: Comparación metrológica de los ensayos Cyfra 21-1 y NSE del autoanalizador Architect i2000 respecto a los ensayos de la plataforma Elecsys e601.

Material y método: Se siguió protocolo CLIA EP09-A3 para comparación de métodos. Se midieron en paralelo muestras con solicitud de Cyfra 21-1 y NSE por ambos analizadores. Se compararon los resultados calculando t-Student para muestras emparejas, coeficiente de correlación "r" de Pearson, gráficos de análisis de diferencias absolutas y relativas, y regresión lineal. Se asumió diferencias estadísticas con una p<0,05, y en caso del estudio de regresión, se calcularon intervalos de confianza al 95% (IC95) para los elementos de la curva.

Si procede, se estimó el error sistemático (ES) a partir de la pendiente, mediante la ecuación ES(%)= 100*(1-b) y su incerticumbre (uES) a partir del IC95 de la pendiente, mediante la fórmula uES= 100*(Lim_{sup}-Lim_{inf})/4.

Resultados: Se incluyeron 42 muestras con solitud de Cyfra 21-1 y 52 con solicitud de NSE.

Cyfra 21-1:
- t-Student= -8,365 (p=0,000).
- r= 0,971 (p=0,000).
- Gráficos de diferencias: ambos gráficos muestran error proporcional negativo.
- Regresión:
  - Intercepto: -0,527 (IC95: -0,859; -0,195); p=0,003.
  - Pendiente: 0,847 (IC95: 0,781; 0,914); p=0,000.
- ES= 15,3%; uES= 3,325

NSE:
- t-Student= -6,712 (p=0,000).
- r= 0,954(p=0,000).
- Gráficos de diferencias: ambos gráficos muestran error proporcional negativo.
- Regresión:
  - Intercepto: -3,223 (IC95: -4,493; -1,952); p=0,000.
  - Pendiente: 0,558 (IC95: 0,508; 0,608); p=0,000.
- ES= 44,2%; uES= 2,5

Conclusiones: Ambos métodos presentan una gran correlación de resultados, pero en ambos casos, la comparación de los resultados mediante t-Student indica que los valores medios son diferentes para cada marcador, según el método que se use. Además, tanto los gráficos de diferencias como el estudio de regresión muestran la presencia de errores sistemáticos constantes (IC95 de los interceptos no incluyen el valor cero) y proporcionales (los IC95 de las pendientes no incluyen el valor uno).

Dada la nula transferibilidad de resultados entre ambos analizadores, se decidió desde nuestro laboratorio implantar un protocolo de acondicionamiento del clínico solicitante a los nuevos valores.

Este protocolo consistía en determinar en paralelo durante seis meses ambos marcadores en ambos analizadores, informando los resultados del nuevo método, excepto en los casos con modificaciones importantes y muy discordantes,

que se informó los resultados obtenidos en el analizador Elecsys e601. Además, se informó en toda solicitud de Cyfra 21-1 y NSE del cambio de metodología.

Bibliografía:

- Gaspar Blázquez MJ, Trapé Pujol J, Augé Fradera JM, Barco Sánchez A, Carbonell Muñoz R, Filella Pla X et al. Recomendaciones para la optimización del uso de marcadores tumorales de utilización frecuente. Recomendación 2018. Rev Lab Clin. 2019; 12: 38-52.
- Blanco Font A, Cano Corres R, Abellán Tejada L, Canalias Reverter F, Gella Tomás FJ, González de la Presa B. Estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Recomendación (2020). Documentos de la SEQC. 2021; 17-23.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples; Approved Guideline - Third Edition EP09-A3. 2013.

424
ESTUDIO DE CONCORDANCIA DE DOS SISTEMAS ANALÍTICOS EN LA DETERMINACIÓN DE LIPASA SÉRICA

S. Torres Mateos, E. De Rafael Gónzalez, M. Fernández-Rufete Lozoya.

Complejo Hospitalario, Toledo.

Introducción: La lipasa es una de las enzimas digestivas producida por el páncreas exocrino para facilitar la digestión de las grasas. Junto con la amilasa es uno de los parámetros más importantes en el diagnóstico diferencial de enfermedades pancreáticas ya que su incremento es muy sensible y específico en dichos trastornos.

La pancreatitis aguda (PA) consiste en la inflamación súbita del páncreas que se origina por la activación, liberación y autodigestión de la glándula por sus propias enzimas digestivas. Las principales causas son la litiasis biliar y el alcohol. La actividad de la lipasa durante la PA aumenta en el plazo de 4 a 8 horas y alcanza su máximo a las 24 horas, permaneciendo elevada hasta 7-14 días. Sin embargo, no existe correlación entre la actividad sérica de la lipasa y el grado de lesión pancreática.

Objetivos: Comprobar el grado de intercambiabilidad en la determinación de lipasa sérica entre los analizadores Vitros 5600® (Ortho Clinical Diagnostics) y Cobas c702® (Roche Diagnostics) debido al cambio de equipamiento analítico de nuestro laboratorio.

Material y métodos: Se analizaron un total de 53 muestras de suero aleatorias mediante fotometría de reflectancia (química seca) en el equipo Vitros 5600® y espectrofotometría (química líquida) en el equipo Cobas c702®.

El análisis de los resultados se realizó mediante la comparación gráfica de Bland-Altman, el método de regresión lineal no paramétrico de Passing-Bablok, el coeficiente de correlación de Pearson y el índice de concordancia Kappa, utilizando para ello el programa estadístico Method Validator® y el programa Excel.

Resultados:

Bland-Altman	**Media de las diferencias (IC 95%)**	
	-116 (-139 a -93,6)	
Passing-Bablok	**Intercepto A (IC 95%)**	8,83 (6,61 a 11,30)
	Pendiente B (IC 95%)	0,228 (0,214 a 0,243)
Coeficiente de correlación de Pearson (r)	0,982	
Índice Kappa (IC 95%)	0,811 (0,603 a 1,019)	

Conclusiones: Según los resultados obtenidos ambos analizadores presentan una buena correlación lineal (r>0,975) y muy buena concordancia clínica (k>0,81) pero a pesar de ello no son intercambiables. En el análisis de Bland-Altman se observa que el intervalo de confianza (IC) de la media de las diferencias no incluye al valor cero, por lo que no se puede constatar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas. Y con respecto al método de Passing-Bablok se aprecia que el intervalo de confianza para la pendiente no contiene el valor 1 ni el intervalo de confianza para la ordenada en el origen contiene el valor 0, lo que indica la presencia de un error sistemático proporcional y constante.

Si se realiza un cambio de metodología se debe informar de los nuevos intervalos de referencia, siendo 23-300 U/L en Vitros 5600® y 13-60 U/L en Cobas c702®.

Bibliografía:

1. Varo Sánchez, G. M. y Sáez-Benito Godino, A. (Eds.): Manual de Urgencias del Laboratorio Clínico. Asociación Española de Biopatología Médica – Medicina de Laboratorio (AEBM-ML). Madrid, 2013.
2. Educación sobre pruebas de laboratorio en sangre, orina y otros líquidos biológicos | Lab Tests Online-ES [Internet]. Disponible en: https://labtestsonline.es/tests/lipasa.
3. Prada de Medio, E. et al. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. Revista del Laboratorio Clínico, Vol. 7 - Núm. 1, 2014, 17-24.

425
ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE 2 MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS DEL SISTEMÁTICO URINARIO: AUTIONMAX VS UNAMAX

J.G. Calle Luna, J.E. Rodríguez Benedito, J. Quesada Moral, A.I. Sánchez Bermúdez, J. Ferrer Cañabate, B. Delgado Bertolín, J. Saura Montalbán, A. Pérez Martínez.

Hospital General Universitario JM Morales Meseguer, Murcia.

Introducción: El estudio del sistemático urinario es uno de los análisis más ampliamente solicitados en la rutina de trabajo de los laboratorios clínicos y se estudian características físicas y químicas de la orina con el objeto de orientar acerca del estado metabólico, renal y hepático del paciente.

Esta elevada demanda junto con la necesidad de ofrecer unos resultados rápidos, dada la inestabilidad de la muestra, obliga a los laboratorios a implementar el uso de autoanalizadores y mantenerlos actualizados.

Debido a la reciente salida al mercado del analizador UnaMAX, nuestro laboratorio decidió evaluarlo previamente a su adquisición.

Objetivos: Determinar el grado de correlación y concordancia entre los equipos AutionMAX y UnaMAX de Menarini diagnostic.

Material y método: Se analizaron un total de 371 muestras de orina de forma simultánea por ambos equipos durante 14 días.

Las magnitudes estudiadas fueron densidad (determinada mediante refractometría) y pH, glucosa, cuerpos cetónicos, bilirrubina, urobilinógeno, proteínas, nitritos, leucocitos-esterasa y sangre-peroxidasa (determinados mediante espectrofotometría de reflectancia).

Para el estudio de correlación y concordancia se emplearon los análisis de regresión de Deming y el índice kappa de Cohen respectivamente, ambos con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los resultados fueron obtenidos utilizando los softwares MethVal y Epidat.

Resultados: Estudio de correlación:

	Pendiente (IC 95%)	Intercepto (IC 95%)
Densidad	0,994 (0,976-1,011)	0,007 (-0,010-0,024)

Estudio de concordancia:

	Índice de kappa (IC 95%)	p-valor
pH	0,98 (0,96-0,99)	<0,001
Glucosa	0,98 (0,97-1,01)	<0,001
Cuerpos cetónicos	1 (1-1)	<0,001
Bilirrubina	ND	ND
Urobilinógeno	0,38 (0,16-0,60)	<0,001
Proteínas	0,85 (0,79-0,91)	<0,001
Nitritos	0,84 (0,66-1,02)	<0,001
Leucocitos-esterasa	0,79 (0,72-0,87)	<0,001
Sangre-peroxidasa	0,84 (0,77-0,90)	<0,001

(ND: Sin datos)

Conclusión: La densidad analizada por ambos equipos muestra una buena correlación y, dado que la pendiente incluye al 1 y el intercepto al 0, serían métodos intercambiables.

Del resto de parámetros podemos concluir que todos muestran un grado de acuerdo muy bueno excepto para el caso del urobilinógeno, con un grado de acuerdo bajo, y la bilirrubina, que no pudo calcularse debido a la falta de valores positivos en las muestras analizadas en este trabajo.

Bibliografía:

- Landis JR. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33: 159-174.

426
ESTUDIO DE HEMOLISIS PARA ENSAYO NSE EN ARCHITECT I2000

S. Castañeda Nieto, M. Muñoz Calero, D. Rodriguez Cano, F. Rodríguez Cantalejo.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción: La enolasa (NSE) es un marcador tumoral usado principalmente en el seguimiento del carcinoma microcítico de pulmón y tumores neuroendocrinos como el tumor carcinoide o neuroblastomas.

Se trata de una proteína predominante en el hematíe, por lo que la hemólisis de la muestra genera falsas elevaciones en su concentración, pudiendo generar actuaciones inadecuadas sobre el paciente, debido a inadecuadas interpretaciones de los resultados.

Objetivo: Determinar el grado de hemólisis que interfiere a las determinaciones de NSE en el analizador Architect i2000

Material y método: Siguiendo los protocolos para estudio de interferencias de la SEQC y la CLIA, se preparó un lisado de hematíes para extraer hemoglobina (Hb), que se ajustó la concentración a 100 g/L de Hb. Se preparó un pool de muestras seleccionadas con el mínimo grado de interferencia mediante inspección visual, y se prepararon ocho diluciones con las siguientes concentraciones de interferente: 0, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 500 mg/dL de Hb. Se midió NSE por duplicado en estas diluciones con el objetivo de descartar outliers (prueba Q de Dixon).

Se estimó el grado de interferencia mediante interferograma y se calculó el grado máximo de interferencia mediante la fórmula: $1{,}96*(CVa^2+CVw^2)^{1/2}$, donde CVa es el coeficiente de variación de nuestro método, obtenido a través del control interno de laboratorio, y CVw es el coeficiente de variación biológica intraindividual de NSE.

Resultados: Según la representación en el interferograma, existe interferencia por hemólisis con una contaminación inferior a 25 mg/dL de Hb. Se estimó un grado máximo de interferencia cuando la concentración de NSE varía un 22,2%, lo que equivale a 5 mg/dL de Hb.

Conclusión: La hemólisis interfiere de forma importante en la cuantificación de la NSE y ante mínimas concentraciones de Hb libre en suero el resultado de NSE se ve falsamente elevado.

Se generó la siguiente regla refleja:

- Hb >25 mg/dL: se anulará el resultado de NSE, con comentario: “Resultado anulado debido interferencia por hemólisis”.
- Valores de Hb comprendidos entre 5-25 mg/dL: se dará resultado de NSE con comentario: “El grado de hemólisis puede elevar falsamente el resultado de NSE. Rogamos interpretar el dato con especial atención según situación clínica del paciente. Recomendamos remitir nueva muestra a laboratorio, para ver evolución, en 3-4 semanas”.
- Hb <5 mg/dL: se informará resultado sin comentario.

Bibliografía:

- Gaspar Blázquez MJ, Trapé Pujol J, Augé Fradera JM, Barco Sánchez A, Carbonell Muñoz R, Filella Pla X et al. Recomendaciones para la optimización del uso de marcadores tumorales de utilización frecuente. Recomendación 2018. Rev Lab Clin. 2019; 12: 38-52.
- López Martínez R, Alonso Nieva N, Serrat Orús N, Gella Tomás FJ, Boned Juliani 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.
- Clinical and Laoratory Standars Institute. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition. EP7-A2. USA 2010.

427
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE BETA-2 MICROGLOBULINA EN 2 SISTEMAS DE MEDIDA

L. Navas Catalán, L. Martin Yeste, J. Sánchez Álvarez, S. Tomás Barnet, M. De Ramón Amat, M. Canal Aranda.

Laboratori de Referència de Catalunya, Prat de Llobregat.

Los estudios de intercambiabilidad son una herramienta utilizada en los laboratorios clínicos previo a un cambio de metodología o de sistema de medida.

Evaluar la intercambiabilidad y concordancia de resultados entre dos sistemas de medida para la concentración de beta-2 microglobulina en suero, así como la exactitud y la imprecisión intra e interdiaria.

Para el estudio de intercambiabilidad y concordancia de resultados se seleccionaron 31 muestras de suero de pacientes que fueron analizadas por Immulite ® 2000 XPi de Siemens y Liaison ® XL de DiaSorin en las condiciones de trabajo habitual de laboratorio. Ambos equipos utilizan el mismo método de medida y detección, immunoquimioluminiscencia (CLIA).

La imprecisión interdiaria se evaluó con 3 niveles del control Liquichek (BioRad®) analizados durante 13 días en una sola serie por día. La imprecisión intradiaria se obtuvo a partir de una muestra procesada 10 veces en una única serie, ambas imprecisiones calculadas como coeficiente de variación (CV). El cálculo de la exactitud se realizó con 3 muestras pertenecientes al programa de calidad de proteínas de la SEQC mediante el análisis del error total (ET). Se compararon las imprecisiones y la exactitud con las correspondientes especificaciones de calidad establecidas en nuestro laboratorio.

La intercambiabilidad se estudió mediante una regresión no paramétrica de Passing-Bablok y el análisis de diferencias Bland-Altman para detectar errores sistemáticos y proporcionales. La concordancia de resultados se evaluó mediante el índice kappa de Cohen. El programa estadístico utilizado fue Analyse it®.

Los resultados de la intercambiabilidad y concordancia se muestran en la siguiente tabla.

Tabla I. Resultados del estudio de intercambiabilidad y concordancia.

Magnitud biológica (n=31)	Passing-bablok (y=ax+b)*		Bland-Altman		Índice kappa
	Intersección (b) (IC 95%)	Pendiente (a) (IC 95%)	Diferencias absolutas (IC 95%)	Diferencias relativas (IC 95%)	*K*= 0.79
Beta2-microglobulina	0,26 (0,19 a 0,39)	0,81 (0,73 a 0,83)	-0,78 (-0,37 a -1,19)	-11,10 (-7,03 a -15,17)	

* Ecuación de la recta: y= (Immulite ® 2000 XPi), x= (Liaison ® XL)

Los resultados de imprecisión y exactitud de los controles se muestran en las siguientes tablas.

Tabla II. Resultados de la imprecisión interdiaria e intradiaria.

Imprecisión interdiaria (n=10)				Imprecisión intradiaria (n=10)		
	Media	DS	CV	Media	DS	CV
Nivel 1	1,28	0,04	2,79%	1,90	0,08	4,45%
Nivel 2	3,38	0,22	6,46%			
Nivel 3	5,97	0,31	5,24%			
Especificación: ACCLC			< 15,6%	Especificación: ACCLC		< 15,6%

Tabla III. Resultados de la exactitud

Control SEQC	Resultado obtenido	Resultado diana	ET
Control 1	1,88	1,87	0,37%
Control 2	1,09	1,15	-5,90%
Control 2	2,99	3,01	-0,70%
Especificación: Variabilidad biológica (mínima) SEQC			< 13,52%

El estudio de intercambiabilidad entre los dos sistemas de medida muestra error sistemático constante y proporcional, sin embargo, el índice kappa obtenido muestra una fuerza de concordancia buena. Los resultados de imprecisión inter e intradiaria, así como los de exactitud, cumplen con las especificaciones establecidas por el laboratorio.

428
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE PROTEÍNAS TOTALES, ALBÚMINA, AMILASA Y TRIGLICÉRIDOS EN DOS ANALIZADORES

S. Jiménez Sánchez, M. Menacho Román, L. Caja Guayerbas, S. Ouriach Makrini, L. Alcázar García, M. Linares Torres, R. López Salas, I. Arribas Gómez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: El laboratorio clínico es una sección del ámbito sanitario 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 no sólo mejoran la calidad de los resultados, sino que también facilitan las labores del personal respecto al mantenimiento.

Estos cambios de instrumentación necesitan una valoración de cada una de las técnicas a trasladar para de asegurar la intercambiabilidad de resultados y así no confundir al clínico a la hora de interpretarlos.

Objetivo: Evaluar la intercambiabilidad de los resultados obtenidos de proteínas totales (PT), albúmina (Alb), amilasa (Ami) y triglicéridos (TG) en suero en los analizadores ARCHITECT c16000 y Alinity c (reactivos de SigmaStrong) de Abbott.

Materiales y métodos: Se seleccionaron 60 muestras de suero de pacientes que cubrían todo el espectro de linealidad de los parámetros. Se procesaron por duplicado y de forma simultanea empleando ambos instrumentos para cada test. El estudio estadístico para la concordancia de los resultados se realizó mediante el método grafico de Bland-Altman, el análisis de regresión de Passing-Bablok y el coeficiente de correlación de Pearson con el programa estadístico R.

Resultados: Los resultados se muestran en las tablas:

	Media de diferencias, IC 95%		Media de diferencias (%), IC 95%		BIAS deseable
Alb	0,063	0,046 a 0,079	2,01	1,48 a 2,54	3,4%
Ami	0	-0,921 a 0,921	0,67	-0,13 a 1,48	13,2%
PT	0,199	0,135 a 0,263	3,93	2,52 a 5,34	3,5%
TG	-6,740	-8,644 a -4,835	-4,28	-4,99 a -3,57	27%

Se considera intercambiable aquella cuyo intervalo de confianza de la media de las diferencias que incluya el cero. La interpretación de los resultados se realiza comparando la media de las diferencias expresada en forma relativa con respecto a la desviación máxima admisible desde el punto de vista del criterio biológico, usando el dato BIAS deseable, y, si este se encuentra por debajo, se considera que los equipos son intercambiables.

	Ordenada en el origen, IC 95%		Pendiente, IC 95%		Coeficiente de correlación
Alb	-0,21	-0,314 a 0,05	1,04	1 a 1,071	0,9973
Ami	-0,5	-0,5 a 1,2617	1	0,972 a 1	0,9996
PT	-1,703	-1,935 a -1,473	1,228	1,191 a 1,265	0,9963
TG	-6,550	-7,747 a -5,553)	1,115	1,106 a 1,124	0,9947

Los intervalos de confianza de la ordenada en el origen y la pendiente tienen que pasar por 0 y 1, respectivamente, para que sean intercambiables para cada test. Tanto la albúmina como la amilasa no presentan diferencias constantes ni proporcionales.

Conclusión: Según el análisis de Bland-Altman sólo sería intercambiable la amilasa, mientras que para el de Passing-Bablok serían la amilasa y la albúmina. Para el criterio impuesto, la intercambiabilidad sería posible para albúmina, amilasa, y proteínas totales; para los triglicéridos habría que modificar los valores de referencia en el informe de resultados. Resulta imprescindible informar al clínico de la existencia de estas diferencias para interpretar los resultados del nuevo analizador.

Bibliografía:

- Enrique Prada de Medio. “Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados”. Revista del Laboratorio Clínico 7. no.1 (2014): 17-24.

429
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS ENTRE DOS MÓDULOS DEL EQUIPO ATELLICA SOLUTION DE SIEMENS

V. Marcos De La Iglesia, M. Diaz Ondina, B. Casado Pellejero, C. Andrés Ledesma, B. Moreno González, M.T. García Valero, L. Pérez García, A.I. García Sánchez.

Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.

Introducción: Una situación bastante común en los laboratorios clínicos es la existencia de distintos analizadores que, usados indistintamente, determinan los mismos parámetros.

Se debe asegurar que el grado de concordancia entre los resultados obtenidos sea independiente de los sistemas analíticos y que, por tanto, las mediciones sean comparables. Si no se garantiza, puede crearse confusión en el clínico y una posible mala interpretación de los resultados, viéndose comprometida la seguridad del paciente.

Los equipos que utilizan el mismo método de medida, tienen las mismas especificaciones de calidad, los calibradores son sustituibles entre sí y poseen trazabilidad metrológica hasta la misma referencia, son considerados como equipo virtual único. Aun así, el laboratorio debe verificar con periodicidad la intercambiabilidad de los resultados de los autoanalizadores, y establecer las medidas correctivas en caso de que fueran necesarias.

Objetivo:

1. Aplicar el protocolo del CLSI/NCCLS C54-P para comprobar la intercambiabilidad de resultados de las pruebas que se realizan en dos módulos de bioquímica/inmunoquímca del analizador Atellica Solution (Siemens Healthineers).
2. Adoptar las medidas correctivas en el caso de que sean necesarias.

Material y métodos: para realizar el estudio se utilizaron muestras de pacientes para cada uno de los parámetros evaluados.

Siguiendo las directrices del protocolo:

1. Cálculo de la media y el coeficiente de variación (CV) pool del nivel de control interno más próximo al nivel de decisión clínica para cada parámetro (6 meses en condiciones de estabilidad).
2. Cálculo del rango de concentraciones a seleccionar en las muestras de pacientes, en función de la media calculada.
3. Determinación del número de replicados necesarios.
4. Cálculo de la diferencia observada y comparación con el criterio de aceptabilidad establecido.

El análisis estadístico se realizó empleando el programa Excel.

Resultados: en la siguiente tabla se compara el criterio de aceptabilidad con los resultados para las pruebas de bioquímica/inmunoquímica realizadas en 2 módulos del equipo.

TÉCNICA	Nº replicados	Diferencia observada (%)	Criterio Aceptación (%)	
SUERO				
ÁCIDO ÚRICO	3	2.2	2.8	CVi/3
CALCIO	5	1.3	1.6	ES VBM
COLESTEROL TOTAL	3	7.1	9.1	DMP
COLESTEROL HDL	5	0.0	4.0	Guías Clínicas
FOSFATASA ALCALINA	5	0.2	1.8	CVi/3
FÓSFORO	3	1.0	2.6	CVi/3
GGT	5	2.4	3.0	CVi/3
HIERRO	2	1.6	6.9	CVi/3
TRIGLICÉRIDOS	4	1.2	5.0	Guías Clínicas
TROPONINA I	5	7.7	9.5	ES VBD
NT-proBNP	5	6.5	7.1	ES VBM

TÉCNICA	Nº replicados	Diferencia observada (%)	Criterio Aceptación (%)	
BILIRRUBINA DIRECTA	5	9.5	12.3	CVi/3
MAGNESIO	4	0.8	9.4	DMP
ALBÚMINA	2	4.1	11.0	DMP
ORINA				
ALBÚMINA	3	10.1	11.7	CVi/3
CREATININA	4	1.5	3.7	CVi/3
PROTEÍNAS	3	5.6	11.8	CVi/3
SODIO	2	0.4	9.6	CVi/3
POTASIO	2	1.7	8.1	CVi/3
CLORURO	2	2.0	8.3	DMP
GLUCOSA	2	0.0	8.4	DMP

CVi: coeficiente de variación intraindividual; ES VBD: error sistemático asociado a la variación biológica deseable; ES VBM: error sistemático asociado a la variación biológica mínima; DMP: diferencia máxima permitida

Conclusiones: En todos los parámetros estudiados, la diferencia observada es inferior al criterio de aceptación, por lo que los 2 módulos presentan resultados intercambiables.

Bibliografía:

- Verification of Comparability of Patient Results Within One Health Care System; Proposed Guideline. CLSI/NCCLS document C54-P. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. 2007.
- 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, AI. Álvarez Ríos, A. Salas García, J.M. Jou Turallas, MA. Cuadrado Cenzual, J. Morancho Zaragoza, C. Ricós Aguilá, MJ. Cobo del Hoyo, R. Calafell Clar y FR. Bouza . AEBM, SEQC, AEFA.
- Laboratorio Clínico y Calidad. Carmen Ricós Aguilá. Comité de Garantía de Calidad y Acreditación de Laboratorios y Fundació pel Control de la Qualitat dels Laboratoris Clínics. SEQC 2012.

430
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS ENTRE LOS EQUIPOS HA-8180V Y ROCHE COBAS C501 (TINA-QUANT GEN.3) PARA LA DETERMINACIÓN DE HBA1C

R. Ferreirós Martínez, I.M. Pérez Lucendo, A. González Moreno, C. Arranz González, A. Cuesta Manzano.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La HbA1c es un parámetro empleado en el diagnóstico y manejo de la diabetes, estableciéndose valores objetivo para minimizar el riesgo de complicaciones tales como nefropatía, retinopatía o neuropatía. [1] Por ello es fundamental comprobar la intercambiabilidad de resultados cuando se plantea la posibilidad de un cambio metodológico.

Objetivo: Evaluar la concordancia entre los resultados de HbA1c obtenidos mediante inmunoensayo turbidimétrico de inhibición (TINIA) en la plataforma Roche c501 (TINA-QUANT GEN.3) y HPLC de intercambio catiónico en el analizador actual del laboratorio (Auto A1c HA 8180V ADAMS).

Material y métodos: Se analizaron 42 muestras de sangre total (EDTA-K2) enviadas para su análisis de rutina, con valores de HbA1c entre 4.8%-12.2.3% (media de los valores obtenidos por los 2 analizadores HA-8180V), y se compararon los resultados con los obtenidos en la plataforma c501 de roche. Se realizó además una comparación con 32 muestras, en el intervalo 6-7% por su especial relevancia clínica.

Para el análisis de regresión se aplicó el test de Passing-Bablock. El método de Bland-Altman así como el índice de correlación de Lin para evaluar la concordancia entre los resultados, y el test de student para analizar la significancia de las diferencias entre las medias de ambos métodos. Para ello se utilizó el programa MedCalc 11.4.2.0 y se consideró significativo un valor de $p<0,05$.

Resultados: Los resultados obtenidos para la comparación de ambos métodos en los diferentes rangos se resumen en la tabla siguiente:

	C501	
	4.8%-12.2.3% (NGSP)	**5.9-7.3% (NGSP)**
Recta de regresión	y = 0,2250 + 1,0000 x	y = -0,1615 + 1,0769 x
IC 95% OO	-0,1459 to 0,6502	-1,2190 to 0,3500
IC 95% pdte	0,9419 to 1,0541	1,0000 to 1,2381

El estudio de regresión mostró que los resultados de ambos equipos son intercambiables. El coeficiente de correlación de Lin obtenido (*0.9787 (NGSP) y 0.9788 (IFCC)*) califica la fuerza del acuerdo como sustancial. El *test de student* no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ambos métodos (*Valor-p=0.5423 (NGSP) y 0.5234 (IFCC)*).

Según gráfica de Bland-Altman, el valor obtenido por el c501 es ligeramente mayor que el obtenido por el método de referencia del laboratorio. Esta diferencia se incrementa al aumentar el valor de HbA1c, observando un par de puntos por encima de la diferencia media absoluta recomendada de 0.5% para clasificar adecuadamente a un individuo con un valor de HbA1c de 7,5%,[2] si bien estas diferencias entre 0.8 y 1.2% (respecto a la media real) se obtuvieron para valores de HbA1c >10, lo que no implicaría cambios en la clasificación o tratamiento para estos pacientes. Lo mismo ocurre para las especificaciones mínimas de consenso en España en cuanto al error total (%) que para la hemoglobina glicosilada (HbA1c) son del 7,7%[4]. En el rango 6-7% tendríamos tambien 2 puntos por encima de la media recomendada, pero sólo en uno de los casos implicaria un cambio en la clasificación del individuo como prediabético por el c501.

Conclusión: El estudio realizado indica que desde el punto de vista estadístico los resultados serían transferibles.

Bibliografía:

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1):S83–S96.
- Mosca A, Branca MT, Carta M, Genna ML, Giorda CB, Ghidelli R, et al. Recommendations for the implementation of international standardization of glycated hemoglobin in Italy. Clin Chem Lab Med

2010;48:623–6.
- 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.

431
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE TSH, T3L Y T4L

S.O. Makrini, M.M. Román, M.L. Torres, L.A. García, R.L. Salas, I.A. Gómez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: La glándula tiroidea es la encargada de producir y secretar las hormonas tiroideas: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) gracias a la estimulación que ejerce la tirotropina (TSH) secretada por la hipófisis. En conjunto, ejercen una importante regulación sobre diversas funciones fisiológicas y su determinación es fundamental para el diagnóstico y seguimiento de diversas patologías.

Objetivos: Evaluar la intercambiabilidad de los resultados obtenidos en la determinación de TSH, T3 y T4 entre los equipos Architect i2000 y Alinity i de Abbott.

Material y métodos: Se seleccionaron un total de 98 muestras para el estudio de la TSH, 96 muestras para la T3 libre y 95 muestras para la T4 libre 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 realizo mediante el programa MedCalc®.

Resultados: Los resultados obtenidos del análisis Bland-Altman se reflejan en la siguiente tabla:

	Media de las diferencias	IC 95%	Media de las diferencias (%)	IC 95%	BIAS mínimo
TSH	0,006	-0,734 a 0,746	-0,78%	-7,53% a 5,96%	15%
T3L	0,299	-0,13 a 0,737	11,29%	-4,95% a 27,5%	3,6%
T4L	0,05	-0,034 a 0,146	5,99%	-3,46% a 15,4%	3,5%

En la siguiente tabla se observan los resultados obtenidos del estudio Passing-Bablok:

	Ordenada en el origen	IC 95%	Pendiente	IC 95%	Coeficiente de Correlación Pearson
TSH	-0, 012	-0 026 a 0,0017	1,023	1,008 a 1,034	0,999
T3L	0,158	0,028 a 0,295	0,85	0,799 a 0,902	0,949
T4L	0,055	-0,16 a 0,02	1,00	0,91 A 1,107	0,961

Conclusiones: Para la TSH el intervalo de confianza al 95% de la media de las diferencias pasa por el valor cero, por lo tanto, se considera que la técnica es intercambiable. Además, el valor relativo de la media de las diferencias es inferior al dato BIAS mínimo, por lo tanto, no sería necesario cambiar los valores de referencia. A partir de la recta de regresión Passing-Bablok se observa un sesgo proporcional en la medición de la TSH, puesto que el intervalo de confianza 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.

Para la T3L y T4L el análisis Bland-Altman permite el intercambio de técnicas, pero sería necesario recalcular los valores de referencia puesto que la media de las diferencias es superior al BIAS mínimo. En el caso de la T3L, según Passing-Bablok observamos un sesgo proporcional y un sesgo constante, no siendo intercambiable el método. En el caso de la T4L no se observan sesgos sistemáticos ni proporcionales pudiendo realizarse el cambio de metodología.

Bibliografía:

- René E. Díaz T., Jesús Véliz L., Nelson Wohllk G., 2015. LABORATORIO DE HORMONAS: ASPECTOS PRÁCTICOS. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(6), pp.776-787.

432
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD ENTRE DOS ANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE VANCOMICINA

E.C. Tamayo Hernández, C. Amil Manjón, J. Sánchez Munárriz, R.J. Coloma Gutiérrez, C. Álvarez Vázquez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La monitorización terapéutica de fármacos tiene como objetivo ajustar el tratamiento buscando alcanzar la máxima efectividad posible pero garantizando, al mismo tiempo, la seguridad del paciente. Así ocurre con la vancomicina, pues la monitorización de su concentración plasmática reduce el riesgo de resistencia bacteriana y nefrotoxicidad. En casos como este, en que el fármaco tiene un margen terapéutico estrecho y un perfil de efectos adversos dosis-dependiente, el valor que se proporcione desde el laboratorio va a ser primordial para el manejo del paciente. En el presente póster evaluaremos si existen diferencias significativas en la determinación de vancomicina por dos métodos analíticos distintos; quimioluminiscencia en el Architect i2000RS de Abbott e inmunoturbidimetría en el Cobas c701 de Roche.

Objetivos: Estudiar la concordancia entre los resultados de vancomicina obtenidos en el Architect i2000RS de Abbott y en el Cobas c701 de Roche.

Material y método: Se analizaron 64 muestras de suero o plasma de pacientes por ambos equipos y se compararon los resultados obtenidos utilizando el análisis estadístico Passing-Bablok y Bland-Altman de MedCalc.

Resultados:

Determinación	N	Fórmula de regresión Y=a+bx	Coeficiente de correlación	Passing-Bablok	
				Diferencias sistemáticas (a)	Diferencias proporcionales (b)
Concentración de vancomicina	64	Y=0,4845 + 0,8575x	0,9638	-0,5886 a 1,3743	0,8031 a 0,9157

En la tabla anterior se muestra la regresión de Passing-Bablok entre ambos métodos, donde x es la concentración de vancomicina obtenida en el equipo Architect i2000RS e y es la concentración del mismo fármaco obtenida en el Cobas c701 de Roche. Como vemos, no existe un error sistemático constante significativo ya que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen (a) incluye el valor 0. Sin embargo, sí que existe un error sistemático proporcional ya que el intervalo de confianza de la pendiente (b) no incluye el valor 1. Asimismo, se ha realizado el análisis de Bland-Altman con el objetivo de obtener la diferencia de medias entre ambos métodos (bias o sesgo) junto con el rango de confianza entre los cuales se espera que se incluyan el 95% de las diferencias entre una técnica de medida y la otra. En nuestro caso se obtiene un valor de 2,9 en la diferencia de medias, de modo que un método sobreestima/infraestima al otro en 2,9 unidades.

Conclusión: Las diferencias existentes entre los resultados obtenidos por ambos métodos analíticos utilizados ponen de manifiesto que dichos ensayos no deben ser intercambiables, sino que se debe utilizar un único analizador y estandarizar los rangos de referencia según los resultados obtenidos. Asimismo, con el objetivo de no complicar la interpretación del resultado por parte del clínico, se deberá especificar en informe de resultados en qué equipo se está procesando la vancomicina junto con el intervalo de referencia adecuado al método en uso.

Bibliografía:

- Pérez I, Comparación de métodos, Estadística Aplicada al Laboratorio Clínico, vol. 30, 2016, páginas 71-76.
- Prada E, Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados, Revista del Laboratorio Clínico, vol. 7 nº1, 2014, páginas 17-24.
- Rodríguez-Saavedra L, Calidad biofarmacéutica e intercambiabilidad de medicamentos, ARS Pharmaceutica, vol. 62 nº3, 2021.

433
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD ENTRE DOS EQUIPOS PARA LA DETERMINACIÓN ANALÍTICA DE METOTREXATO

C. Amil Manjón, P. Duarte García, M. Palomino Alonso, A.M. Fernández Del Pozo.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El metotrexato es un fármaco empleado como antineoplásico a elevadas dosis en el tratamiento de la leucemia, el linfoma no Hodgkin o el osteosarcoma. Además, a bajas dosis es empleado como inmunosupresor en ciertas enfermedades autoinmunes como la psoriasis o la artritis reumatoide. Su mecanismo de acción se basa en la similitud estructural con el ácido fólico, actuando como bloqueante de las reacciones en las que este está implicado, con efectos citotóxicos.

Debido a su estrecho margen terapéutico, es necesario administrar ácido folínico como tratamiento de rescate para contrarrestar sus efectos tóxicos en el organismo. Como consecuencia, la monitorización de los niveles plasmáticos de metotrexato es fundamental en estos pacientes y suele realizarse a las 24, 48 y 72 horas tras su administración.

Entre los principales efectos tóxicos de este fármaco destacan: toxicidad renal, alteraciones digestivas, mucositis, alteraciones hematológicas y neurotoxicidad.

Objetivos: Estudiar la intercambiabilidad entre la determinación de niveles plasmáticos de metotrexato mediante inmunoensayo enzimático homogéneo (Ark Methotrexate Assay en el equipo Roche Cobas c701) e inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) (Alinity i Methotrexate de Abbott).

Material y método: Se emplearon 45 muestras sanguíneas de diferentes pacientes a los que se les había solicitado la determinación de niveles plasmáticos de metotrexato y de las que se guardó una alícuota para posteriormente ser analizada con ambos equipos.

Los resultados obtenidos se compararon empleando el programa estadístico MedCalc (versión 18.9.1). Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y se realizó un análisis de regresión de Passing Bablok y el análisis de diferencias porcentuales de Bland Altman.

Resultados:

Coeficiente de correlación de Pearson	0,9731 (IC 95%: 0,9513 a 0,9852)	
Bland Altman	-74,9 (IC 95%: -48,8 a -100,9)	
Passing Bablok	Ordenada en el origen	-0,007048 (IC 95%: -0,01406 a 0,004824)
	Pendiente	0,4803 (IC 95%: 0,4353 a 0,5235)

Tabla 1. Resultados estadísticos de la comparación entre ambos métodos.

El coeficiente de correlación obtenido muestra una buena asociación entre los resultados de ambos ensayos y el análisis de regresión por Passing Bablok descarta la existencia de un error sistemático constante, ya que el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de la ordenada en el origen contiene el valor 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 valor 1, siendo más elevados los resultados obtenidos por el ensayo Ark Methotrexate Assay.

Además, en el análisis de diferencias porcentuales mediante Bland Altman, el intervalo de confianza del 95% para la media de las diferencias no incluye el valor 0, lo cual indica la presencia de diferencias sistemáticas proporcionales entre ambos métodos.

Conclusión: La presencia de un error sistemático proporcional significativo entre ambos métodos hace que estos no sean intercambiables.

Para solucionar esta diferencia sería necesario repetir el estudio modificando el procedimiento de medida y aumentando el tamaño muestral, o en su defecto emplear un factor de corrección sobre los resultados que permitiera compensar el error.

Bibliografía:

- Howard SC. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. The oncologist, vol. 21-12,

2016, 1471-1482.
- 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.

434
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD ENTRE DOS TÉCNICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE DIGOXINA, ÁCIDO VALPROICO Y FENITOÍNA

L. Alcázar García, Ó. Pastor Rojo, S. Ouriach Makrini, R. López Salas, P. Mediavilla Santillán, L. Caja Guayerbas, S. Jiménez Sánchez, I. Arribas Gómez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: La determinación de los niveles de ciertos fármacos en suero es importante debido a que pequeñas variaciones en su concentración tienen importantes repercusiones clínicas.

La digoxina es un potente glucósido cardíaco prescrito para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva, ciertos tipos de arritmias y fibrilación auricular. Su determinación está justificada debido a su estrecho margen terapéutico.

El ácido valproico es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro que se utiliza en el tratamiento de las crisis de ausencia, convulsiones tónico clónicas y mioclónicas. También ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del trastorno bipolar, migraña y demencia. Su monitorización es importante, ya que existe una escasa correlación entre la dosis administrada y las concentraciones séricas alcanzadas (debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas).

La fenitoína es uno de los antiepilépticos más ampliamente prescritos. Está indicado en convulsiones tonicoclónicas generalizadas, en las convulsiones corticales focales y para la epilepsia del lóbulo temporal. También se utiliza ocasionalmente como agente antiarrítmico. La monitorización de este fármaco está justificada porque su metabolización es mediante la conjugación con glucurónido, y este es un proceso saturable. Por tanto, pequeños incrementos en la dosificación pueden causar un importante aumento en la concentración plasmática. Además, su intervalo terapéutico es estrecho.

Objetivo: Evaluar la intercambiabilidad de los fármacos digoxina, ácido valproico y fenitoína entre los analizadores Architect i2000 (Abbott) y Alinity c (Abbott).

Material y métodos: Para cada analito se analizaron muestras de suero de 30 pacientes paralelamente por ambos métodos. Se seleccionaron muestras que tuvieran solicitada por práctica clínica habitual la determinación de los fármacos.

El equipo Architect i2000 realiza las determinaciones mediante inmunoensayo, mientras que el equipo Alinity c procesa las muestras por turbidimetría.

El análisis de comparación se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson y el test de concordancia Bland-Altman. Posteriormente, estos resultados se compararon con el error total admisible para cada parámetro (dato obtenido de las especificaciones de calidad analítica de la SEQC).

Los datos se analizaron con los programas Microsoft Excel 2013 y MedCalc versión 11.4.2.0.

Resultados:

Parámetro	Coeficiente correlación	IC 95%	Media porcentual de las diferencias	IC 95%
Digoxina	0.9874	0.9735 – 0.9941	-25.8%	-60.1 – +8.4
Ácido Valproico	0.9834	0.9651 – 0.9922	-5.5%	-81 – +70
Fenitoína	0.9943	0.9880 – 0.9973	-2.9%	-26.6 – +20.8

Conclusiones: Los tres fármacos presentan un buen coeficiente de correlación entre ambas técnicas.

Para evaluar la concordancia, la media de las diferencias obtenidas mediante Bland-Altman se compara con el error total admisible para cada parámetro:

Parámetro	Media porcentual de las diferencias	Error total admisible
Digoxina	-25.8%	16.2%
Ácido Valproico	-5.5%	10.9%
Fenitoína	-2.9%	13%

Tanto el ácido valproico como la fenitoína cumplen las especificaciones de calidad, ya que la media de las diferencias obtenida es inferior al error total admisible, por lo que se considera que los instrumentos son intercambiables.

En cambio, la digoxina tiene una media de las diferencias superior al error total admisible, por tanto, los instrumentos no son intercambiables y se considera que existen diferencias sistemáticamente significativas.

435
ESTUDIO DE INTERCOMPARACIÓN EN LA DETERMINACIÓN DE INMUNOSUPRESORES Y 25-OH VITAMINA D MEDIANTE LC-MS/MS ENTRE DOS ANALIZADORES CASCADION™ SM CLINICAL ANALYZER

J. Sánchez Munárriz, M.D.V. Romero Real, Á.C. López Regueiro, J. Cabanes Madrid, I. Liria González, S. Díaz Díaz, A. Delmiro Magdalena, C. Álvarez Vázquez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La norma ISO 15189:2013 establece, dentro de su punto 5.6.4., que debe llevarse a cabo una comparación entre equipos idénticos destinados a la determinación de los mismos paneles de pruebas. La verificación de una adecuada comparabilidad de resultados entre muestras de pacientes en los intervalos clínicos apropiados es un requisito indispensable para la acreditación.

En este sentido, surge la necesidad en nuestro laboratorio de evaluar la intercomparación de resultados de los paneles de 25-hidroxivitamina D y de inmunosupresores entre dos analizadores Cascadion™ SM Clinical Analyzer *(Thermo Scientific®*), cuyo fundamento analítico es la espectrometría de masas en tándem acoplada a cromatografía líquida HPLC con tecnología TurboFlow. Asimismo, dado que cada

analizador está compuesto por dos canales de cromatografía HPLC independientes y de un único detector MS, se evalúa la comparabilidad de resultados entre ambos canales.

Objetivo: Estudiar la intercambiabilidad y la correlación de resultados para los paneles de 25-hidroxivitamina D y de inmunosupresores (tacrólimus, ciclosporina A, sirólimus y everólimus) entre dos analizadores Cascadion, así como entre los dos canales de cromatografía (LC1 y LC2) de uno de los dos Cascadion, según las recomendaciones de la SEQC para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de los procedimientos de medida (2011).

Material y métodos: Se lleva a cabo la determinación simultánea, por ambos analizadores Cascadion™ Clinical Analyzer (*Thermo Scientific*) de 40 muestras de 25-hidroxivitamina D_3 en suero y de 40 muestras de inmunosupresores (tacrólimus, ciclosporina, sirólimus y everólimus) en sangre total EDTA a lo largo de todo el rango analítico. Para el análisis estadístico se estudió la regresión lineal de Passing-Bablok, la diferencia de medias de Bland-Altman, el coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de correlación intraclase utilizando el programa estadístico MedCalc® 16.4.3.

Resultados: Intercomparación entre dos analizadores Cascadion:

INTERCOMPARACIÓN CASCADION1 vs. CASCADION2:						
	Passing-Bablok		Bland-Altman	Correlación de Pearson	Coeficiente correlación intraclase	
	Intercepción (IC 95%)	Pendiente (IC 95%)	Diferencia medias (IC 95%)	r (IC 95%)	Consistencia (IC 95%)	Acuerdo absoluto (IC 95%)
Tacrólimus (n=40)	-0.01[-0.11-0.09]	1.02[0.99-1.03]	0.03[-0.05-0.11]	0.99[0.98-0.99]	0.99[0.99-0.99]	0.98[0.98-0.99]
Ciclosporina A (n=40)	0.54[-0.26-1.01]	1.02[0.95-1.09]	-3.75[-8.81-2.24]	0.99[0.99-1.00]	0.99[0.99-1.00]	0.99[0.99-1.00]
Sirólimus (n=40)	0.04[-0.07-0.15]	0.95[0.91-1.00]	-0.13[-0.26-0.01]	0.97[0.95-0.99]	0.98[0.97-0.99]	0.98[0.98-0.99]
Everólimus (n=40)	0.25[-0.31-0.59]	0.97[0.93-1.01]	0.20[-0.21-0.19]	0.99[0.99-0.99]	0.99[0.99-1.00]	0.99[0.99-1.00]
25-OH VitD$_3$ (n=40)	-0.12[-0.45-0.22]	1.02[0.97-1.03]	0.02[-0.16-0.19]	0.98[0.97-0.99]	0.99[0.99-1.00]	0.99[0.99-1.00]

Intercomparación entre ambos canales HPLC:

INTERCOMPARACIÓN CASCADION1-LC1 vs. CASCADION1-LC2:						
	Passing-Bablok		Bland-Altman	Correlación de Pearson	Coeficiente correlación intraclase	
	Intercepción (IC 95%)	Pendiente (IC 95%)	Diferencia medias (IC 95%)	r(IC 95%)	Consistencia (IC 95%)	Acuerdo absoluto (IC 95%)
Tacrólimus (n=149)	0.01[-0.10-0.15]	0.99[0.97-1.01]	-0.07[-0.14-0.01]	0.99[0.98-0.99]	0.99[0.99-0.99]	0.98[0.98-0.99]
Ciclosporina A (n=40)	1.71[-0.03-3.44]	0.97[0.95-1.01]	-1.05[-5.70-3.44]	0.99[0.98-0.99]	0.99[0.99-1.00]	0.99[0.99-1.00]
Sirólimus (n=40)	0.12[-0.07-0.30]	0.96[0.92-1.00]	-0.13[-0.26-0.01]	0.99[0.98-0.99]	0.99[0.99-1.00]	0.99[0.99-1.00]
Everólimus (n=40)	-0.07[-0.50-0.26]	0.98[0.93-1.04]	-0.20[-0.41-0.01]	0.99[0.98-0.99]	0.99[0.99-1.00]	0.99[0.99-1.00]
25-OH VitD$_3$ (n=107)	-1.13[-2.89-0.15]	1.02[0.98-1.06]	0.31[-1.26-0.64]	0.98[0.97-0.99]	0.99[0.99-1.00]	0.99[0.99-1.00]

Conclusiones: El estudio de correlación demuestra elevado grado de concordancia entre resultados para ambos paneles. No se observa diferencia de medias significativa, ni error de tipo constante o proporcional para los analitos estudiados. En conclusión, las muestras pueden ser procesadas por cualquier equipo y canal cromatográfico indistintamente, sin repercusión para el paciente.

Bibliografía:

- Hörber S, Peter A, Lehmann R, Hoene M. Evaluation of the first immunosuppressive drug assay available on a fully automated LC-MS/MS-based clinical analyzer suggests a new era in laboratory medicine. Clin Chem Lab Med. 2020 Oct19;59(5):913-920. doi: 10.1515/cclm-2020-0848. PMID:33068377.
- Fania, C.; Bagnati, M.; Albertario, M.; Dianzani, U. Clinical Mass Spectrometry in Immunosuppressant Analysis: Toward a Full Automation? Appl. Sci. 2022, 12, 3695. https://doi.org/ 10.3390/app12073695.
- Benton SC, Tetteh GK, Milan AM. Evaluation of the 25-hydroxy vitamin D assay on a fully automated liquid chromatography mass spectrometry system, the Thermo Scientific Cascadion SM Clinical Analyzer with the Cascadion 25-hydroxy vitamin D assay in a routine clinical laboratory. Clin Chem Lab Med. 2020 Jun 25;58(6):1010-1017. doi: 10.1515/cclm-2019-0834. PMID: 31851610.

436
ESTUDIO DE INTERCOMPARACIÓN ENTRE LOS ANALIZADORES 8180V Y 8180T PARA LA MEDICIÓN DE HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C)

A. Blanco Hernández, M.J. Ruiz Álvarez, M. Barrionuevo González, S. Molina Blas, J.M. Gasalla Herráiz.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid.

Introducción: La HbA1c es una molécula de hemoglobina unida a una molécula de glucosa. La determinación de su porcentaje permite evaluar la concentración media de glucosa en sangre de los últimos 2-3 meses. Este parámetro se considera de referencia para el diagnóstico y seguimiento de la diabetes.

Objetivos: Estudio de intercomparación de los valores de HbA1c entre dos analizadores, Adams TM A1c HA-8180V y Adams TM A1c HA-8180T, con el fin de conocer si existen diferencias significativas y ser un equipo virtual único.

Material y métodos: Se determinó la HbA1c en un total de 62 muestras (rango de concentración entre 5,1% y 16,9%) mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio catiónico en fase reversa por los analizadores 8180V y 8180T. El análisis de resultados se realizó mediante el análisis de la diferencia media de Bland-Altman y la regresión de Passing-Bablok, a través del programa R-studio.

Resultados: Tras el análisis de las diferencias de Bland-Altman, se observa una diferencia media de 0,13% entre los resultados obtenidos por los dos analizadores, siendo el intervalo de confianza del 95% (IC95%) de -0,03 a 0,29.

En el análisis por regresión de Passing-Bablok, se obtiene una pendiente de 0.99 (IC95% 0.97 a 1.00) y punto de corte con la ordenada en el origen de -0.04 (IC95% de -0.10 a 0.10).

Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1		
BLAND-ALTMAN	DIFERENCIA MEDIA IC95%	0,13 -0,03 a 0,29
PASSING-BABLOK	PUNTO DE CORTE CON EL EJE X IC95%	-0,04 -0,10 a 0,10
	PENDIENTE IC95%	0,99 0,97 a 1,00

Según el análisis de Bland-Altman, no existen diferencias significativas entre los dos equipos, ya que el IC95% de la diferencia media incluye el 0. Por otro lado, en base a los resultados del análisis por regresión de Passing-Bablok, no se detectan ni errores sistemáticos ni errores proporcionales como se puede observar en los IC95% de la pendiente y del punto de corte con el eje X, con la siguiente recta de regresión: HbA1c8180T = 0,99 x HbA1c8180V - 0,04.

Conclusión: Con estos resultados se puede concluir que los dos analizadores son intercomparables entre sí.

Bibliografía:

- 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 Comisión de Metrología, Documento K, Fase 3, Versión.
- Prada de Medio, E., Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados, Revista de Laboratorio Clínico 2014; 7(1): 17-24.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2022. Arlington, Va] American Diabetes Association; 2022.

437
ESTUDIO DE INTERFERENCIA DE VITAMINA C EN LA DETERMINACIÓN DE OXALATO EN ORINA

N. Padilla Apuntate, C.G. Puerto Cabeza, J. Cuenca Alcocel, E. Criado Álamo, J.L. Bancalero Flores, M. Santamaría González.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: La cuantificación de oxalato en orina adquiere importancia en el estudio metabólico-mineral, pues su presencia en elevadas concentraciones aumenta el riesgo de litiasis oxalocálcica. Existe evidencia de posibles interferencias de ácido ascórbico o vitamina C (vitC) en la determinación de oxalato en muestras de orina.

Objetivos: Estudiar la posible interferencia de vitC en la determinación de oxalato en orina.

Materiales y métodos: El protocolo para el estudio de interferencias se diseñó en base al documento técnico "Procedimiento para el estudio de interferencias exógenas en la medición de magnitudes biológicas" [1] Para ello se prepararon:

- Una disolución con concentración de vitC=20g/L (concentración 20 veces mayor que la máxima cuantificable por el equipo).
- Dos pools de 20 mL de muestras de orina con oxalato, con una concentración final de 0,905 mg/dL y 1,6 mg/dL de oxalato, respectivamente.
- Dos mezclas para cada concentración de oxalato:
  - 9,5mL pool + 0,5 mL de agua milliQ →Mezcla (A), sin interferente.
  - 9,5mL pool + 0,5 mL disolución de VitC → Mezcla (B), con interferente.

Se realizó el pretratamiento a las mezclas (A) y (B) empleando el kit Biosystems® (tubo de EDTA, diluyente y carbón activo). Se realizaron disoluciones seriadas de las mezclas A y B para cada pool, obteniendo así concentraciones crecientes del interferente, manteniendo la concentración final del oxalato. Se cuantificó, por duplicado, la concentración de oxalato para cada disolución en el equipo DXC700AU (Beckman Coulter®), mediante espectrofotometría de absorción molecular.

Finalmente, se calculó la media de [oxalato] y el porcentaje de interferencia [Int(%)] para cada disolución.

$[Int(\%)] = 100\ x \frac{(Ci-C1)}{C1}$; C1= [oxalato] en disolución 1; Ci= [oxalato] en cada disolución con interferente.

Se estableció un intervalo de error máximo admisible del 10%.

Resultados: Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes tablas:

Disolución	1	2	3	4	5	6	7	8
[vitC] (g/L)	0	0,05	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1
[Oxalato] (mg/dL)	0,905	0,46	0,125	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Int (%)	0	-49,17	-86,19	-	-	-	-	-
[vitC] g/L	0	0,05	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	1
[Oxalato] (mg/dL)	1,6	1,21	1,005	0,565	<LD	<LOD	<LOD	<LOD
Int (%)	0	-24,38	-37,19	-64,69	-	-	-	-

Conclusión: La presencia de vitC en orina interfiere en la determinación de oxalato, disminuyendo su concentración. El porcentaje de interferencia depende tanto de la concentración de oxalato como de vitC presente en la muestra. Valores de 0,05g/L de vitC superan el intervalo de error máximo admisible (10%). La excreción urinaria de vitC distorsiona la relación real entre la concentración de oxalato y el riesgo litogénico e incluso el diagnóstico de algunas enfermedades[3].

Bibliografía:

- López Martínez R. M. Procedimiento para el estudio de interferencias exógenas en la medición de magnitudes biológicas. Documento técnico. Rev Lab Clin. 2018;11(3):147-152.
- Lázaro Castillo J. Aspectos médico-analíticos de la litiasis urinaria recidivante: bases etiopatogénicas, diagnóstico bioquímico, análisis de cálculos, tratamiento médico, atlas fotográfico. España: Izasa; 2010.
- Lorenzo V. Hiperoxaluria primaria. Nefrologia 2014;34(3):398-412.

438
ESTUDIO DE INTERFERENCIA POR HEMÓLISIS EN LA MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HIERRO SÉRICO

M. Boufounas, R. Barquero Jiménez, J. Docampo Cordeiro, A. Redruello Alonso, L. De La Casa Domingo, N.M. Aguado Márquez, F.J. García Íñigo, M.L. Casas Losada.

Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.

Introducción: La ferropenia es un déficit de hierro corporal que puede dificultar la síntesis de hemoglobina produciendo anemia ferropénica. La presencia de hemólisis en la muestra constituye una limitación en la determinación de hierro sérico que puede afectar al diagnóstico[1-2].

Objetivos: Evaluar la posible interferencia por hemólisis en la determinación de niveles de hierro sérico, con el objeto de establecer un nivel de hemólisis en el que la técnica se ve interferida y poder aplicar acciones correctivas.

Material y métodos: Se prepararon tres pooles de 20 sueros cada uno sin hemolizar de pacientes con una concentración hierro entre 0-40 µg/dl (patológico bajo), 60-160 µg/dl (normal) y >180 µg/dl (patológico alto). Se preparó una solución hemolizada y mezclas de sueros con y sin interferente, y se realizaron diluciones según recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC)[3]. Se midió la concentración de hierro e índice hemolítico (índice-H) en cada una de las diluciones por triplicado en el analizador Siemens ADVIA Chemistry XPT, comparando el valor de hierro en la muestra sin hemólisis con los valores obtenidos en la misma muestra con concentraciones crecientes de hemoglobina según protocolo de la SEQC[3].

Resultados:

Tabla 1. Resultados de hierro normales.

Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina (mg/dl)	0	25	50	100	200	300	400	500
Índice-H	6	24	42	78	147	218	285	354
Concentración media de hierro	94	93	94	90	86	83	76	78
Interferencia (%)	0.0	-1.06	0.0	-4.25	-8.5	-11.70	-19.14	-17.02

Utilizando un intervalo de error relativo máximo admisible de ± 10%, a valores ≥300 mg/dl de hemoglobina, se evidencia interferencia de esta sustancia para valores normales de hierro (tabla1).

Tabla 2. Resultados de hierro patológicos altos.

Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina(mg/dl)	0	25	50	100	200	300	400	500
Índice-H	9	29	50	89	166	242	321	398
Concentración media de hierro	201	196	202	202	201	189	183	181
Interferencia (%)	0.0	-2.48	0.50	0.50	0.0	-5.97	-8.95	-9.95

No se evidencian interferencias por hemólisis con un error relativo ± 10% para valores de hierro patológicos altos (tabla 2).

Tabla 3. Resultados de hierro patológicos bajos

Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Hemoglobina(mg/dl)	0	25	50	100	200	300	400	500
Índice-H	5	24	42	81	154	220	291	365
Concentración media de hierro	25	21	17	11	3	3	2	2
Interferencia (%)	0.0	-16	-32	-56	-88	-88	-92	-92

A valores ≥25mg/dl de hemoglobina, se evidencia interferencia de esta sustancia en la determinación de la concentración de hierro para valores bajos (tabla 3).

Conclusión: En discordancia con los resultados de otros estudios[4], en nuestro centro hemos observado interferencia negativa por hemólisis en la medición de hierro.

Según este estudio las muestras con niveles de hemoglobina >300 mg/dl para valores de hierro entre 60-160 µg/dl y con niveles de hemoglobina >25mg/dl para valores de hierro entre 0-40 µg/dl deberían ser rechazadas, añadiendo automáticamente un comentario informativo de muestra hemolizada[5].

Bibliografía:

- World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 WHO. Global Database on Anaemia. WHO (2008)
- Hemólisis en las muestras para diagnóstico. Revista del Laboratorio Clínico. Vol.2. Núm. 4. páginas 185-195 (2009).
- Procedimiento para el estudio de interferencias

exógenas en la medición de magnitudes biológicas. Documento técnico (2017).
- Estudio de la interferencia producida por la hemólisis en la medición de distintos constituyentes bioquímicos en el analizador Atellica® Solution (Siemens Healthineers) Rev Med Lab 2021;2(2):70-76.
- Verificación e implantación en un laboratorio de urgencias de un sistema de medición de los índices séricos (hemólisis, ictericia y lipidemia) en un Dimension® EXL™.

439
ESTUDIO DE INTERFERENCIAS EN LA DETERMINACIÓN DE LEUCOCITOS EN ORINA POR TIRA REACTIVA

M.D.L.C. Herraiz López, L. Maceda García, S. Lapeña García, A. López Ricote, V. González López, P.B. González Cardoso, J. Bendito Olmos.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: El análisis sistemático de orina de micción espontánea mediante tira reactiva de orina (TRO), junto con el estudio de microscopía óptica (MO) del sedimento, es una de las peticiones más demandadas en un laboratorio de urgencias.

Con el fin de ganar rapidez en el procesamiento de estas muestras, en muchos laboratorios sólo se realiza el análisis por MO del sedimento urinario en las orinas que tienen alterado algún parámetro de la TRO.

La TRO utiliza la actividad esterásica de los leucocitos neutrófilos para determinar su concentración en la orina. Esta actividad esterásica se mantiene presente en la orina aunque los leucocitos se hayan lisado, por lo que permite detectar leucocituria en orinas que no se procesen inmediatamente.

Sin embargo, se ha visto que la determinación de leucocitos en orina por TRO puede producir falsos negativos en ciertas ocasiones, principalmente en orinas con glucosuria, proteinuria, pH bajo o elevada densidad.

Objetivos: Comprobar la concordancia de la determinación de leucocitos en orina de micción por TRO con los resultados observados por MO. Además, estudiar las posibles interferencias por glucosuria, proteinuria, aciduria y elevada densidad urinaria en dichas muestras.

Material y método: Estudio retrospectivo de los sistemáticos de orina realizados en el laboratorio de urgencias de nuestro hospital entre diciembre de 2021 y febrero de 2022, con los datos obtenidos del programa Menasoft, de los analizadores SediMAX lite y Aution Eleven AE-4020 de Menarini Diagnostics®.

De las orinas estudiadas, se seleccionaron las que presentaban presencia de leucocitos por MO y cumplían al menos una de las siguientes condiciones: glucosuria (glucosa > 500 mg/dL), proteinuria (proteínas > 70 mg/dL), pH ácido (5) o densidad > 1,030 g/L.

A continuación, se anotó cuántas orinas de cada grupo de interferentes presentaba leucocituria según la TRO y se compararon los resultados, calculando el porcentaje de falsos negativos de leucocitos en orina por TRO tomando la determinación de leucocitos en orina por MO como referencia.

Resultados: Se revisaron un total de 4234 orinas, de las cuales 3084 tenían leucocitos en el análisis de MO y sólo 1120 dieron positiva la TRO para leucocitos, lo que supone un 64% de falsos negativos. En cuanto a los diferentes interferentes estudiados, los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Interferente	Nº muestras con leucocituria por MO	Nº muestras con leucocituria por TRO	% Falsos negativos
Glucosa > 500 mg/dL	164	76	54
Proteínas > 70 mg/dL	460	294	36
pH = 5	395	195	51
Densidad > 1,030 g/L	730	340	53

Conclusión: Según los resultados obtenidos en este estudio, podemos concluir que el análisis por TRO de las muestras de orina no puede sustituir al estudio por MO a la hora de determinar leucocituria, ya que existe un alto porcentaje de falsos negativos.

Además, estos falsos negativos no se pueden atribuir a la presencia en la muestra de posibles interferentes como glucosa, proteínas, aciduria o densidad elevada, puesto que el porcentaje de falsos negativos en las muestras que los contienen no es superior al porcentaje de falsos negativos general.

Bibliografía:

- Rojo I. Interferencias en el análisis de orina con tiras multirreactivas. Química clínica 19. 2000. 34-40.
- *Miler M. Patient safety is not compromised by excluding microscopic examination of negative urine dipstick. Annals of Clinical Biochemistry 55. 2018. 77-83.*
- *Devillé W. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urology 4. 2004. 4.*

440
ESTUDIO DE LA AUTOMATIZACIÓN DEL ESPERMIOGRAMA POR EL ANALIZADOR SQA-VISION FRENTE AL ANÁLISIS MANUAL DE LA OMS

L.F. Sáenz Mateos[1], Á. Gil Montoya[2], J.M. Quiñonero Diaz[1], E. Jiménez Santos[1], V. Cadenas García[1], J. Zarauz García[1].

[1]Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca; [2]Facultad de Biología. Universidad de Murcia, Murcia.

Introducción: El incremento de los problemas relacionados con la fertilidad está provocando la introducción de técnicas de reproducción asistida en los hospitales públicos, llevando a los laboratorios clínicos a la búsqueda de la automatización del espermiograma.

Objetivos: Identificar las diferentes etiologías que afectan a la calidad espermática y comparar la realización del espermiograma por el método manual de la OMS con el analizador SQA-VISION.

Material y método: Se ha estudiado la concentración, la vitalidad, la movilidad y la morfología de 163 espermiogramas, de un total de 126 pacientes desde junio de 2019 a abril de

2022. Se realizó la comparación de métodos con la regresión Passing-Bablok usando el MethodValidator y la estadística descriptiva con el SPSS 18.

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 35,14 años.

Tabla 1. Motivos de petición del espermiograma.

	Número de pacientes	%
Esterilidad primaria	93	73,81
Esterilidad secundaria	11	8,73
Total que acuden por esterilidad o deseo gestante	104	82,54
Patología urológica	20	15,87
Otros	2	1,59
Total	126	100

Tabla 2. Análisis de regresión de Passing-Bablok para los parámetros de concentración y vitalidad.

N=163	CONCENTRACIÓN (Mill/mL)		VITALIDAD (%)	
	Gold Standard	SQA-Vision	Gold Standard	SQA-Vision
Media	48,21	52,47	69,82	73,07
SD	44,99	46,01	15,05	14,53
Regresión Passing-Bablok				
r	0,924		0,891	
Slope	1,028		0,95	
IC 95%	0,971-1,110		0,879-1,000	
Intercept	1,49		6	
IC 95%	0,34-2,53		3,0-11,3	

Tabla 3. Análisis de regresión de Passing-Bablok para la movilidad.

MOVILIDAD	Movilidad progresiva (%)		Movilidad NO progresiva (%)		NO movilidad (%)	
N=162	Gold Standard	SQA-Vision	Gold Standard	SQA-Vision	Gold Standard	SQA-Vision
Media	39,73	38,23	14,8	11,13	46,62	50,66
SD	18,65	19,86	6,535	6,515	18,9	19,01
Regresión Passing-Bablok						
r	0,808		0,289		0,792	
Slope	1,067		0,75		1	
IC 95%	0,969-1,178		0,6-1		0,909-1,121	
Intercept	-3,8		-1		4,5	
IC 95%	-8,2 -(-0,1)		-4-1,3		-1,9-8,7	

Conclusión: Los pacientes que acuden a realizarse un espermiograma en nuestra área tienen una edad media de 35,14 años y la mayoría lo hacen por deseo de descendencia confirmando un retraso en la paternidad. El método automatizado (SQA-VISION) es intercambiable con el protocolo manual de la OMS (5ª edición), aportando las ventajas que conlleva a automatización en el Laboratorio Clínico y pudiendo realizar un mayor número de análisis y reducir la lista de espera del hospital.

Bibliografía:

- U. I. Pathak. "Cutting-Edge Evaluation of Male Infertility," *Urol. Clin. North Am.*, 2020, vol. 47, no. 2, pp. 129–138, .
- World Health Organization, WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed, 5th ed. 2010.
- B. Schubert. "Computer-aided sperm analysis, the new key player in routine sperm assessment," Andrologia, 2019, vol. 51, no. 10, pp. 1–14.

441
ESTUDIO DE LA CONCORDANCIA DEL COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA EN EL ADVIA XPT Y EN EL ANALIZADOR AUTOMÁTICO DE ORINAS UNAMAX

J.E. Benedito Rodríguez[1], J.G. Calle Luna[1], J. Quesada Moral[2], A.I. Sánchez Bermúdez[1], J. Saura Montalbán[1], B. Delgado Bertolín[1], J. Ferrer Cañabate[1], A. Pérez Martínez[1].

[1]Hospital General Universitario JM Morales Meseguer, Murcia; [2]Universidad de Murcia, Murcia.

Introducción: El cociente albúmina/creatinina (CAC) en orina es útil como marcador precoz de daño renal en diabetes e hipertensión arterial. La alta prevalencia de estas patologías comporta un aumento de la solicitud para realizar este cociente y hace necesario una gestión más eficiente de la demanda con la implementación de un sistema de cribado mediante la tira reactiva realizada en un analizador automático de orinas.

Objetivo: Evaluar la concordancia entre los resultados del CAC obtenidos mediante la tira reactiva en el analizador de orinas UNAMAX (Menarini) y los cocientes realizados en el analizador de bioquímica ADVIA XPT (Siemens).

Material y métodos: Se analizaron 344 muestras de orina reciente para el cálculo de los cocientes albúmina/creatinina en el UNAMAX de Menarini que emplea reflectancia y en

Tabla 4. Análisis de regresión de Passing-Bablok para la morfología.

MORFOLOGÍA	Normales (%)		Anormales de cabeza (%)		Anormales de cuello (%)		Anormales de cola (%)	
N=158	Gold Standard	SQA-Vision	Gold Standard	SQA-Vision	Gold Standard	SQA-Vision	Gold Standard	SQA-Vision
Media	26,32	23,42	49,87	59,74	16,08	11,99	7,76	4,97
SD	13	12,62	12,43	11,92	8,3	7,07	5,31	4,42
Regresión Passing-Bablok								
r	0,876		0,737		0,612		0,657	
Slope	0,973		0,917		0,882		0,778	
IC 95%	0,879-1,049		0,8-1		0,735-1		0,667-1	
Intercept	-2,3		13,2		-2,2		-1	
IC 95%	-4-0,3		9-19,2		-4-(-0,2)		-3-(-0,3)	

el ADVIA XPT de Siemens que utiliza inmunoturbidimetría para la albúmina y colorimetría para la creatinina. El índice de concordancia Kappa en el CAC se calculó agrupando los resultados en las tres categorías establecidas por la guía KDIGO 2012 (1), A1 valores menores de 30 mg/g, A2 entre 30-300 mg/g y A3 mayores de 300 mg/g. Los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN), la sensibilidad (S) y especificidad (E) se calcularon tomando como referencia los resultados cuantitativos del ADVIA XPT.

Los datos fueron procesados mediante los programas Epidat y Excel.

Resultados:

	UNAMAX A1	UNAMAX A2	UNAMAX A3
ADVIA A1	218	45	1
ADVIA A2	6	33	16
ADVIA A3	0	3	22

		IC 95%
Kappa de Cohen	0,6445	0,57-0,72
Sensibilidad (%)	92,5	84,6-96,5
Especificidad (%)	82,6	77,5-86,7
VPP (%)	61,7	52,7-69,9
VPN (%)	97,3	94,3-98,8

Conclusión: Los datos muestran una buena concordancia y un VPN cercano al 98 % que facilita realizar un cribado de los resultados menores de 30 mg/g en UNAMAX sin necesidad de cuantificarlos en ADVIA, en nuestro estudio el 65 % de las muestras. Una excepción serían las orinas muy diluidas (3 % de las muestras), con valores de creatinina en UNAMAX inferiores a 10 mg/dL, en cuyo caso se recomienda pedir muestra de orina más concentrada o su cuantificación en el analizador de bioquímica.

Bibliografía:

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.

442
ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DEL FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO EN MUESTRAS REFRIGERADAS Y CONGELADAS

M.Á. Muñoz Rodríguez, J.E. Gómez Sanz, A. Aguilar Romero, A.J. Tornero Vilches, L.J. Puente Perela, A.M. Agustino Fernández-Pacheco, J.M. Manzanares Sacristán, I.J. Virseda Chamorro.

Hospital Central de la Defensa, Madrid.

Introducción: El factor de crecimiento placentario (PlGF) es una citoquina angiogénica de la familia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), es sintetizada por los trofoblastos y es una molécula esencial para el correcto desarrollo del embrión por su actividad vasculogénica. La tendencia en una gestante normal es que los niveles de este biomarcador sérico aumenten ininterrumpidamente durante los dos primeros trimestres de embarazo.

Las concentraciones bajas de PlGF se asocian a anomalías cromosómicas, resultados perinatales adversos (parto prematuro, bajo peso fetal y muerte intrauterina) y desarrollo de hipertensión gestacional o preeclampsia (PE).

La utilización de este biomarcador junto con otras variables en un modelo predictivo nos permitirá seleccionar aquellas gestantes que podrían ser susceptibles de realizar pruebas diagnósticas más invasivas (amniocentesis).

Objetivos: Estudiar la estabilidad de la concentración de PlGF en una muestra de suero materno conservada refrigerada o congelada en relación a la muestra analizada el mismo día de la extracción que es considerada la muestra de referencia.

Material y métodos: Se emplea el equipo Kryptor compact plus (de la casa comercial BRAHMS Thermo Fischer Scientific) para la determinación de la concentración de PlGF por inmunofluorescencia en el mismo día de la extracción de la muestra. Se estudia un total de 42 muestras. Se realizan dos alícuotas: una conservada refrigerada entre 2-8 ºC y otra congelada (alrededor de -20ºC). Tras una semana bajo las citadas condiciones se realiza nuevamente la determinación analítica del citado biomarcador.

Para el análisis estadístico se emplea el software SPSS© de IBM se realiza un estudio de diferencia de medidas, considerando la muestra analizada el mismo día de la extracción como referencia a comparar con la congelada y la refrigerada, obteniendo un gráfico y un coeficiente de correlación entre ambas medidas.

Resultados: A tenor de los resultados obtenidos en nuestro estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas comparando las muestras de referencia con las refrigeradas (p=0,017) y sin embargo no las encontramos al comparar las muestras de referencia con las congeladas (p=0,487).

Conclusiones: En base a los resultados obtenidos podríamos decir que para mejorar la flexibilidad, adecuación de la demanda y el gasto por determinación, podríamos conservar las muestras congeladas, al menos durante una semana, desde su recepción sin observar diferencias significativas en los resultados analíticos de este biomarcador.

Bibliografía:

- Liu MD, Endocrinología de la gestación, Medicina materno-fetal, 2020, 148-60.
- Fisher Scientific T, GmbH S. BRAHMS PlGF KRYPTOR, Pathol, 2018, 208:109-12.

		Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
Par 5	PLGF - PLGF REFRIGERADA	-1,74305	4,46592	0,69746	-3,15267	-0,33343	-2,499	40	0,017
Par 6	PLGF - PLGF CONGELADA	0,43274	4,00274	0,61764	-0,81460	1,68008	0,701	41	0,487

(Comunicación 442)

443
ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE POSIBLES INTERFERENCIAS EN LA DETERMINACIÓN DE HBA1C ENTRE LOS EQUIPOS HA-8180V, HBNEXT, D100 Y ROCHE COBAS C501

R. Ferreirós Martínez, I.M. Pérez Lucendo, A. González Moreno, S. Lasarte Ramiro, S. Mediavilla Santos, E. Laserna Mendieta.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La HbA1c es utilizada en el diagnóstico y cumplimiento de los objetivos terapéuticos de la diabetes mellitus. Como medida indirecta de los niveles de glucosa medios en sangre, es fundamental considerar aquellas interferencias que pudieran tener un impacto en la glicación de la hemoglobina, como la presencia de variantes lo que disminuiría la fiabilidad diagnóstica del test, así como otros interferentes que pudieran alterar su cuantificación. [1]

Objetivo: Evaluar la influencia de posibles interferencias por HbA1c lábil, Hb carbamilada, bilirrubina directa e indirecta, y de variantes de hemoglobina frecuentes en nuestra población (HbF, HbAS y HbAC), en los resultados de HbA1c obtenidos mediante el equipo de referencia del laboratorio (Auto A1c HA 8180V ADAMS) y los equipos HbNEXT y D100, que emplean la misma metodología (HPLC de intercambio catiónico). Así como, en la plataforma Roche c501 mediante inmunoensayo turbidimétrico de inhibición (TINA-QUANT GEN.3).

Material y métodos: Para la determinación de interferencias potenciales por HbA1c lábil, Hb carbamilada, bilirrubina directa e indirecta se prepararon 4 pooles de muestras con concentraciones de glucosa, urea, bilirrubina directa e indirecta cuantificadas en un analizador c501 de Roche (**Tabla 1**). Los hematíes lavados con suero fisiológico de 32 muestras (8 muestras/interferencia) con valores de HbA1c entre 5.9-7.3% (media =6.4%) según el método actual del laboratorio y sin anemia, se incubaron con un volumen de pool igual al que contenían las muestras originales 2 horas a 37ºC. Para la evaluación de las interferencias por hemoglobina fetal, AS y AC, se emplearon muestras de sangre congeladas de pacientes con presencia de dichas variantes detectadas en la cuantificación de HbA1c [HbC(38%;4); HbS(36%;6); HbF(4.7-8.9%;5)]. Entre paréntesis se indica el rango de abundancia de las variantes detectadas en las muestras estudiadas y el número de muestras analizadas de cada grupo.

Resultados: En la **tabla 1** se recogen las diferencias medias obtenidas en las determinaciones de HbA1c de las muestras antes y después de la incubación de las mismas con los interferentes bajo estudio y aquellas que presentan variantes de hemoglobina respecto al equipo de referencia.

Conclusión: La incubación de las muestras con los pooles de interferentes no tuvo un efecto significativo en el valor medido de HbA1c al igual que la presencia de hemoglobinas variantes, si bien para algunos analizadores se observaron algunos puntos por encima de la media absoluta recomendada de 0.5% para para clasificar adecuadamente a un individuo con un valor de HbA1c de 7,5%.[2]

Bibliografía:

- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327–1334.
- Mosca A, Branca MT, Carta M, Genna ML, Giorda CB, Ghidelli R, et al. Recommendations for the implementation of international standardization of glycated hemoglobin in Italy. Clin Chem Lab Med 2010;48:623–6.

444
ESTUDIO DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE DOS SISTEMAS DE MEDIDA PARA LA MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE SUSTANCIA DE ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA EN SUERO

A. Arbiol Roca, A. Madurga Hernández, M.R. Ruíz Morer, B. Arroyo Montiel, M.D.C. Barroso Portillo, E. Mariano Serrano, D. Dot Bach.

Hospital Universitari de Bellvitge, L´Hospitalet de Llobregat.

Introducción: La Food and Drug Administration, el año 2017, publicó una alerta de seguridad advirtiendo que los suplementos vitamínicos con biotina pueden dar lugar a una interferencia metrológica en los sistemas de medida de inmunoanálisis que utilizan la unión específica entre la biotina y la estreptavidina.

Para minimizar este problema, Roche Diagnostics ha lanzado al mercado un nuevo reactivo y calibrador para

Tabla 1. Media de las desviaciones observadas en unidades NGSP. *(Comunicación 443)*

	HbNEXT		D100		c501		HA-8180V	
	DIFERENCIA ABSOLUTA	% DIFERENCIA	DIFERENCIA ABSOLUTA	% DIFERENCIA	DIFERENCIA ABSOLUTA	% DIFERENCIA	DIFERENCIA ABSOLUTA	% DIFERENCIA
Urea (218mg/dL)	-0,06	-0,01	-0,01	0,00	-0,14	-0,02	-0,02	0,00
Bildirecta (2,33mg/dL)	-0,08	-0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,02	0,00
Bilindirecta (1,96mg/dL)	-0,08	-0,01	-0,02	0,00	-0,16	-0,02	0,02	0,00
Glucosa (325mg/dL)	0,09	0,01	0,01	0,00	-0,01	0,00	-0,01	0,00
HbFetal	-0.42	-7.62	0.08	1.45	-0.18	-3.37		
HbAC	0.12	1.89	0.34	5.68	0.25	3.94		
HbAS	-0.05	-0.60	0.46	7.67	0.43	6.54		

la medida de la concentración de sustancia en suero de anticuerpos antitiroglobulina (ATG), en el que documenta que no se produce interferencia por biotina hasta 4912 nmol/L.

Objetivos: Evaluar las características metrológicas del sistema Cobas 8000-e801 de Roche Diagnostics para la medida de la concentración de ATG en suero con el nuevo reactivo Elecsys®Anti-Tg (Referencia: 09005030190). Realizar un estudio de intercambiabilidad entre el nuevo reactivo y el utilizado anteriormente Elecsys®Anti-Tg (Referencia: 06368603190).

Material y método: Para el estudio de la imprecisión interdiaria (CV_{inter}) y del sesgo relativo (d_r) se utilizaron 2 materiales de control de diferentes concentraciones (Specialty Immunoassay (Lote: 60280; BioRad®), procesados durante 26 días. Se calculó la media, la desviación estándar y el *CV* interdiario. Para estimar el d_r se utilizó como valor convencional el valor asignado por el fabricante del material de control.

Para el estudio de intercambiabilidad entre el reactivo utilizado habitualmente y el nuevo reactivo se procesaron 99 muestras de suero obtenidas tras centrifugación de 10 minutos a 1500*g* con gel separador Vacutainer (ref. 366468). Los valores medidos son representativos de todo el intervalo de medida. Se utilizó la prueba de Bland-Altman para eliminar los valores aberrantes. El estudio de intercambiabilidad se realizó con la prueba no paramétrica de Passing Bablok. El programa estadístico utilizado fue Analyse-it.

Resultados: La concentración media de ATG obtenida en los materiales de control es 110 i 322 kint.U/L. El CV_{inter} es de 2,86 i 2,89 %, respectivamente (requisito laboratorio: CV_{inter} <15,2 %). Los d_r obtenidos son -0,90 i -0,08 % a las mismas concentraciones (requisito laboratorio: d_r<10 %).

La ecuación de la recta de regresión mediante Passing Bablok fue y=0.96 (IC 95% [0.94-0.98])x + 2,01(IC 95% [-0,94- 4,00]). Existe error proporcional del -4 % (requisito laboratorio <10 %).

Conclusión: El nuevo reactivo Elecsys®Anti-Tg para la medida de ATG en suero cumple con los requisitos metrológicos establecidos en nuestro laboratorio. Es importante realizar este tipo de estudios de verificación por parte del laboratorio con el fin de tomar las medidas pertinentes. El cambio a este nuevo reactivo supone una ventaja ya que disminuirán las interferencias y permitirá al laboratorio aumentar la calidad de los resultados entregados.

445
ESTUDIO DE LA INTERFERENCIA POR HEMÓLISIS EN LA DETERMINACIÓN DE ZINC EN SUERO

M.E. Gómez Martínez, A. Septién Martín, A. Ulici, M.N. López Riquelme, E. Martínez Soriano, C. Martínez Martínez, S. Ruiz Rodriguez.

Hospital General Universitario, Elche.

Introducción: El zinc es un elemento esencial que tiene numerosas funciones en el organismo. Su principal utilidad en el laboratorio es para la valoración del estado nutricional así como la detección de síndromes de deficiencia. Los eritrocitos presentan un contenido de zinc 10 veces superior que el suero, por lo que es conocido que la hemólisis puede interferir en su medición por liberación al suero de contenido intraeritrocitario. Además, la hemólisis también puede producir una interferencia por causas metrológicas (interferencia óptica, interacción con el mecanismo de reacción). En los laboratorios clínicos, se recomienda considerar para cada analito las limitaciones analíticas de la metodología utilizada.

Objetivo: Evaluar la interferencia por hemólisis en la determinación de zinc en suero por un método colorimétrico en el analizador Vitros XT 7600 y 4600, para determinar la fiabilidad del resultado según el grado de hemólisis de la muestra.

Material y métodos: Se evaluó la interferencia por hemólisis siguiendo el documento técnico de la SEQC. Se obtuvo un hemolizado de hematíes siguiendo el método de Meites (1). Se midió su concentración de hemoglobina en el analizador ADVIA y se ajustó hasta una concentración de 100 mg/dL. Los índices de hemólisis se midieron por espectrofotometría en los analizadores VITROS XT 7600 y el análisis de zinc se realizó en el analizador VITROS 4600, con el kit de reactivos de Biosystems que utiliza un método colorimétrico para medir el Zinc por reacción con el 5-Br-PAPS en medio alcalino formando un complejo coloreado que se mide espectrofotométricamente a 560nm. Se preparó un pool de sueros no hemolizados, de diferentes concentraciones de zinc de los que se prepararon diferentes alícuotas por duplicado. A una de las alícuotas se les fueron añadiendo cantidades crecientes del hemolizado y a la otra alícuota se añadió la misma cantidad de agua destilada. Para cada alícuota, se calculan las diferencias relativas entre los resultados obtenidos previamente y después de la hemólisis. Siguiendo las recomendaciones de la SEQC consideramos interferencia a partir de un 10%.

Resultados:

POOL 1 [Zinc]=30µg/dL			POOL 2 [Zinc]=110,3µg/dL		
IH	Zinc	% interferencia	IH	Zinc	% interferencia
0	28		0	110	
35	20,8	-26,5	35	100,3	-6,9
45	18,9	-33,2	45	92,8	-14,1
55	12,2	-56,8	55	90,1	-16,6
75	<8	-71,7	75	75,7	-29,9
100	<8	-71,7	100	53,8	-50,1
200	<8	-71,7	200	<8	-92,6
400	<8	-71,7	400	<8	-92,6
1000	<8	-71,7	1000	<8	-92,6

Conclusión: Una ligera hemólisis provoca una interferencia negativa en la medición de la concentración de zinc en suero. Probablemente la causa que ocasiona esta interferencia es de origen metrológico, debido a alguna interferencia con la reacción de medida o solapamiento de absorción de la hemoglobina, ya que esta tiene su banda de absorción característica entre 500-600 nm, actúa como blanco de muestra, proporcionando resultados inferiores.

Bibliografía:

1. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y tubidez y para la verificación

de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia Documento (2013). SEQC.
2. Meites S. Reproducibly simulating hemolysis for evaluating its interferente with chemical methods. Clin Chem 1973; 19:1319-21.

446
ESTUDIO DE LA INTERFERENCIA POR ICTERICIA EN LA MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE CREATININA EN SUERO

R. Cano-Corres, G. Solé-Enrech, M.I. Aparicio-Calvente.

Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.

Introducción: La presencia de elevadas concentraciones de bilirrubina en suero puede provocar errores en las mediciones de diversas magnitudes. Los actuales analizadores incorporan sistemas de detección de esta interferencia informando un *índice ictérico* (I). Las casas comerciales proporcionan información sobre el I para el cual se producen dichas interferencias.

Objetivo: Establecer el I a partir del cual se produce interferencia en los resultados de la *concentración de creatinina en suero* (CREA) y definir si provoca falsos aumentos o disminuciones. Se comparará el I obtenido experimentalmente con el reportado por la casa comercial.

Material y métodos: Se midieron CREA e I con el analizador cobas 8000 (Roche Diagnostics). Se realizó el estudio siguiendo 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 600 mg/dL (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 SOLBIL). Con ellas se prepararon las diluciones de la tabla 1.

Se midieron las CREA en cada mezcla de manera aleatoria en el mismo ensayo. Se calculó el porcentaje de interferencia (Int(%)) según: Int(%)=100x(Cd-C1)/C1, siendo

Cd: concentración media en cada dilución

C1: concentración en dilución 1.

Se representaron gráficamente los Int(%) vs la concentración de bilirrubina, y se definió a partir de que concentración de bilirrubina se obtiene un Int(%) superior al Error Máximo Permitido (EMP).

Se tomó como EMP un 7,4%, ya que es el definido en el documento de especificaciones de calidad SEQC-ML 2022. La casa comercial generalmente toma como EMP un 10%.

Se realizó el estudio con 6 mezclas de sueros de pacientes con CREA 0.41, 0.87, 1.27, 1.70, 2.14 y 2.55 mg/dL respectivamente (Mezcla1 a Mezcla 6).

Resultados y conclusión: La tabla 2 muestra los resultados de Int(%).

Para la mezcla de sueros 1 (0.41 mg/dL) se produce una interferencia positiva (aumento concentraciones) a partir de concentración de bilirrubina 3mg/dL (I:3), y para la mezcla 3 (1,27 mg/dL) únicamente a partir de 30mg/dL (I:30). La casa comercial indica que se produce interferencia en todo el intervalo de media a partir de concentraciones de bilirrubina de 10 mg/dL (I:10).

A diferencia de lo que indica la casa comercial, se produce principalmente interferencia por bilirrubina para CREA inferiores o iguales a 0.41 mg/dL.

Bibliografía:

- R. López Martínez, N. Alonso Nieva, N. Serrat Orús, F.J. Gella Tomás, B. Boned Juliani, F. Canalias 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.

Tabla 1. *(Comunicación 446)*

Dilución (mlSOL1:mlSOL2)							
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.

		Diluciones						
	1	2	3	4	5	6	7	8
Bilirrubina (mg/dL)	0	1,5	3	6	12	18	24	30
Int% Mezcla1	0	6,84	8,22*	12,33*	17,81*	19,18*	13,70*	19,18*
Int% Mezcla2	0	-0,62	1,23	2,50	4,32	3,70	4,32	3,70
Int% Mezcla3	0	1,29	2,59	3,02	6,03	5,17	3,02	7,76*
Int% Mezcla4	0	1,62	-0,97	1,62	2,27	0,97	1,95	0
Int% Mezcla5	0	-3,03	0,25	0,51	1,77	1,01	0	3,28
Int% Mezcla6	0	-0,21	0	-0,42	1,25	2,08	4,16	4,99

*valor Int(%) supera el EMP

447
ESTUDIO DE INTERFERENCIAS POR ELTROMBOPAG EN UN PANEL DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

M.A. Ballesteros Vizoso, P. Argente Del Castillo Rodríguez, B. García García, J.A. Delgado Rodríguez, J.M. Bauça, B. López Andrade, C. Alonso Maneiro, D. Morel Garcia.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: Eltrombopag es un agonista del receptor de trombopoyetina utilizado en el tratamiento de la anemia aplásica y de trombocitopenias de origen inmune. En solución, el color de Eltrombopag depende de su concentración y del pH, debido a esa coloración, con un pico de absorbancia entre 450-550 nm, tiene el potencial de interferir con algunas pruebas de laboratorio. En ficha técnica consta interferencia con bilirrubina total y creatinina. El 15% de pacientes con este tratamiento pueden desarrollar hepatotoxicidad severa debiéndose monitorizar los niveles de bilirrubina durante el tratamiento.

Objetivos: Se pretende identificar y estudiar la interferencia con Eltrombopag de once parámetros bioquímicos necesarios en la monitorización de estos pacientes.

Material y métodos: Estudio experimental realizado en julio de 2021. Se utilizó suero que contenía metabolitos de una pauta de 150mg/24 horas de Eltrombopag. Se realizaron 6 diluciones 1:15, 1:6, 1:3, 1:2, 3:1 y 6:1 (suero:interferente) para evaluar el grado de interferencia en once parámetros bioquímicos con rangos de concentración que se muestran en la Tabla 1 [Alinity ci-series, Abbott Diagnostics,US], considerando como otros interferentes (ictericia, lipemia y hemólisis). Se consideró interferido el resultado cuando la diferencia porcentual entre el valor estimado y el medido fue superior a1,64 veces el coeficiente de variación analítico correspondiente y no existía interferencia por otros interferentes.

Resultados: Se observaron las siguientes interferencias en los analitos estudiados, mostradas en la tabla 2.

No se observó interferencia significativa en AST, fosfatasa alcalina y sodio. En el caso del potasio, se estudió un rango estrecho de valores (entre 3,98-4,57 mmol/L), apreciándose interferencia positiva significativa (7,29 a 11,72%) en concentraciones superiores a 4,50 mmol/L. Destaca la interferencia dual en ALT, encontrada en concentraciones de Eltrombopag superiores a 100mg/día.

Conclusiones: La discoloración de muestras de pacientes en tratamiento con Eltrombopag, debido a sus metabolitos, producen interferencias bioquímicas, siendo más probables en pautas de 100mg/24 horas o superiores. En analizadores Alinity series se puede interferir de forma positiva el valor de creatinina y glucosa en más de un 20% y de GGT en más de un 30%; y de forma negativa en los valores de bilirrubina total y directa en más de un 15%, y en urea en más de un 25%.

Bibliografía:

- Cardamone D, et al. Eltrombopag and Serum of a Different Hue. Arch Pathol Lab Med (2013);137(9): 1175.

Analito	Unidades	Rangos de concentración	Coeficiente Variación Analítico (%)
Creatinina	mg/dL	0,67-5,75	4,50
Bilirrubina total	mg/dL	0,79-7,62	8,95
Bilirrubina directa	mg/dL	0,32-4,30	9,21
Gamma-glutamil transferasa (GGT)	U/L	27,68-603,28	6,90
Urea	mg/dL	17,84-366,97	6,17
Glucosa	mg/dL	82,20-251,76	3,10
Alanina transaminasa (ALT)	U/L	5,40-187,43	6,00
Aspartato transaminasa (AST)	U/L	5,47-530,62	6,00
Sodio	mmol/L	138,45-151,36	0,90
Potasio	mmol/L	3,98-4,57	3,60
Fosfatasa alcalina	U/L	55,47-517,12	3,20

Tabla 1. Analitos estudiados.

Analito	Rango de diluciones de obtención (suero:interferente)	Concentraciones afectadas por interferencia	Sentido Interferencia	Rangos de interferencia (%)
Creatinina (mg/dL)	1:3-6:1	>0,95	Positiva	7,98-22,06
Bilirrubina total (mg/dL)	1:15-6:1	>1,50	Negativa	15,00-21,00
Bilirrubina directa (mg/dL)	1:15-6:1	0,30-0,80	Negativa	10,50-17,10
GGT (U/L)	1:15-6:1	28,0-277,0	Positiva	12,79-32,10
Urea (mg/dL)	1:15-1:6	31,0-367,0	Negativa	12,02-25,88
Glucosa (mg/dL)	1:15-6:1	>94,7	Positiva	5,56-20,62
ALT (U/L)	1:15-6:1	5,4-99,0 99,1-187,4	Positiva	15,00-32,00
	1:6-1:2		Negativa	9,88-29,00

Tabla 2. Resultados de las interferencias estudiadas.

- Zakieh A and Moayeri M. Transfusion confusion: hemolysis or eltrombopag? TRANSFUSION2019;00;1–2.
- Gounden V and Zhao Z. Eltrombopag interference in routine chemistry testing. Annals of Clinical Biochemistry 2016;53(5):611–614.

448
EVALUACIÓN DE LA CORRELACIÓN DE DOS REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE PROTEÍNAS EN ORINA EN ADVIA CHEMISTRY XPT

R. Losa Rodríguez[1], M.C. Baamonde Calzada[1], I.F. Vallina López Doriga[1], J.I. Gutiérrez Revilla[1], M.F. Mateos García[1], D. González Benito[1], M. Baladrón Segura[2], C. Diaz Rodríguez[1].

[1]Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega; [2]Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid.

Introducción: La determinación de proteínas en orina se emplea para la detección de un exceso de proteinuria, evaluar y monitorizar la función renal. En ocasiones puede presentarse proteinuria fisiológica, debido al ejercicio físico o estrés, entre otros; pero su medición tiene más interés en patologías como hipertensión, diabetes, preeclampsia y todo un conjunto de enfermedades relacionadas con el sistema renal y urinario. Su presencia es un signo de alerta y es necesario averiguar la causa de su incremento, así como las diferentes proteínas específicas implicadas (albúmina, inmunoglobulinas...) mediante otras pruebas bioquímicas y diagnósticas.

En nuestro laboratorio, recientemente se ha realizado el cambio del reactivo UPRO_2 por UCFP (Siemens®) para la cuantificación de proteínas en orina en Advia Chemistry XPT, como una medida de actualización del método.

Objetivos: Evaluar la correlación entre los reactivos UPRO_2 Y UCFP (Siemens®) para el análisis de proteínas totales en orina y valorar la intercambiabilidad de resultados.

Material y método: Se seleccionaron aleatoriamente 63 muestras de orina para la determinación cuantitativa de proteínas mediante los reactivos UPRO_2 y UCFP (Siemens®) en el equipo Advia Chemistry XPT mediante espectrofotometría. Se analizaron muestras dentro del intervalo de referencia (<30 mg/dL) y en rango patológico (>30mg/dL).

Se realizó la comparación de métodos con la regresión Passing-Bablok y el análisis de Bland-Altman, mediante el programa XLSTAT® para Microsoft Excel. Se consideraron valores estadísticamente significativos con p<0,05.

Resultados:

RANGO (mg/dL)	CORRELACIÓN PASSING-BABLOK			BLAND-ALTMAN	
	ECUACIÓN	ORDENADA EN EL ORIGEN (IC95%)	PENDIENTE (IC95%)	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC95%
3,3-316,5	y= 3,22 +1,036x	2,67 a 4,56	1,007 a 1,070	6,03	4,43-7,55

El análisis de Passing-Bablok revela que hay diferencias sistemáticas constantes (el IC95% de la ordenada en el origen no contiene el valor 0) y una ligera diferencia proporcional (el IC95% de la pendiente no contiene el valor 1) resultando así no intercambiables. La relación lineal entre las dos variables fue comprobada. El método de Bland-Altman muestra una diferencia de medias estadísticamente significativa, siendo los valores obtenidos con el reactivo UCFP entre 4,43-7,55 mg/dL más elevados que los conseguidos con UPRO_2.

Conclusión: En base a los análisis realizados, podemos afirmar que se detectaron diferencias sistemáticas entre ambos métodos, así como una leve diferencia proporcional. Las determinaciones con el reactivo nuevo de proteínas son superiores a las obtenidas con el reactivo antiguo, no siendo intercambiables.

Estas diferencias son más notables en aquellas muestras con menor albuminuria, ya que la detección de albúmina es más específica y la mayor variación en la composición proteica conlleva mayor variación en la medición. Previsiblemente las diferencias observadas no son tan significativas como para alterar el manejo clínico, teniendo en cuenta su interpretación en conjunto con otros datos bioquímicos, sintomatología y contexto del paciente.

Bibliografía:

- Fujita Y, Mori I, Kitano S. Color reaction between Pyrogallol Red – Molybdenum (VI) complex and protein. Bunseki Kagaku 1983;32:379–386.
- Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1995:520-521.
- Polkinghorne KR. Detection and measurement of urinary protein. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006 Nov;15(6):625-30.

449
EVALUACIÓN DE LA PÉRDIDA DE CO_2 EN MUESTRAS DE PLASMA TRAS SER DESTAPONADAS

J. Tortosa Carreres, R. Andreu Escrivà, C. Aguado Codina, M. Simó Castelló, C. Navarro Morante, B. Laiz Marro.

Hopital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia.

Introducción: La determinación del CO_2 o bicarbonato en plasma es necesaria, junto con otros parámetros de laboratorio e información clínica, para evaluar el equilibrio ácido-base. Niveles altos de CO_2 se detectan en acidosis respiratoria compensada y alcalosis metabólica; mientras que los valores bajos sugieren alcalosis respiratoria compensada y acidosis metabólica. El CO_2 presente en las muestras disminuye en contacto con el aire ambiental, en el que su presión parcial es prácticamente nula; por tanto, es conveniente determinarlo con rapidez. No obstante, en los laboratorios con elevado volumen de muestras es común que se alarguen los tiempos entre el destaponamiento y la determinación de los parámetros.

Objetivos: Evaluar la pérdida de CO_2 en plasma de pacientes tras destaponar el tubo que las contiene y compararla con la indicada por el fabricante (hasta 6 mmol/L cada hora).

Materiales y métodos: Se determinaron los niveles de CO_2 de una cohorte de 47 plasmas presentes en tubo de heparina de litio inmediatamente después de destaponarse y en intervalos de 30 minutos durante un periodo de 2 horas y

media. La medición del CO_2 se realizó con el autoanalizador Alinity (Abbott) mediante el método enzimático de la fosfoenolpiruvatocarboxilasa. Posteriormente se comprobó la normalidad de los resultados a distintos tiempos mediante el test Shapiro Wilk y su igualdad de varianzas mediante test de Bartlett. A continuación, se aplicó un ANOVA de varias vías, y la comparación post HOC se realizó mediante t test para muestras parejas con corrección de Holm. Finalmente se comparó la diferencia media de valores de $C0_2$ a distintos tiempos con los de la determinación inmediata. El tratamiento estadístico se efectuó con el software RStudio (versión 3.3.0).

Resultados: Los resultados de todos los tiempos se ajustaban a una distribución normal con unos p-valores en el test de Shapiro Wilk de 0.134, 0.3686, 0.07192, 0.0758, 0.1919 para los tiempos de 0´, 30´,60´,90´,120´,150´respectivamente. La homocedasticidad se verificó mediante un valor p de 0.9975 en el test de Bartlett. Tras estos estudios preliminares, se decidió aplicar el test ANOVA obteniéndose un p-valor inferior a $2*10^{-16}$, los de la comparación post HOC se muestran en la siguiente tabla:

	0´	120´	150´	30´	60´
120´	$<2*10^{-16}$	-	-	-	-
150´	$<2*10^{-16}$	$1.8*10^{-5}$	-	-	-
30´	0.00082	$2.4*10^{-15}$	$<2*10^{-16}$	-	-
60´	$4*10^{-8}$	$5.5*10^{-12}$	$<2*10^{-16}$	0.00748	-
90´	0.0003	0.01807	0.00011	0.01375	0.15432

Entre todos los grupos existieron diferencias estadísticamente significativas, salvo entre los 60 y 90 minutos. Las diferencias medias fueron de 0.44±0.746, 0.829±0.789, 1.191±1.825, 1.85±0.833 y 2.34±0.891 (mmol/L) para los tiempos 30´,60´,90´,120´,150´. No se encontró relación entre esta variación y alteraciones preanalíticas.

Conclusiones: El CO_2 presente en el plasma disminuye de forma muy variable en el tiempo y diferente a la especificada por el fabricante. Aunque es estadísticamente significativa, la pérdida adquiere relevancia clínica cuando los valores se encuentran cercanos al límite de normalidad, en cuyo caso se recomienda solicitar una nueva muestra y analizarla rápidamente. Asimismo, conviene realizar estudios con mayor volumen muestral con el objetivo de establecer un patrón para realizar correcciones.

Bibliografía:

- Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:1114–1124.

450
EVALUACIÓN DEL ANALIZADOR AUTOMÁTICO UC-3500 PARA LA DETECCIÓN DE ALBUMINURIA MEDIANTE TIRA REACTIVA

I. Naharro Villafañe, A. Larruzea Ibarra, S. Bilbao De La Vega, I. Roda Martínez, C. Ponga Palacio, G. Mugertza Berastegi, C. Mar Medina.

Hospital de Galdakao - Usansolo, Galdakao.

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) es una afección de gran prevalencia llegando a afectar al 9,16% de la población adulta. Debido a que puede cursar de modo silente hasta fases avanzadas el diagnóstico precoz resulta de gran interés. La medición del cociente albúmina/creatinina en orina se ha establecido como una de las principales herramientas para evaluar y detectar el daño renal de forma precoz. Por otro lado, en los últimos años diversas casas comerciales han incluido en sus tiras reactivas para urianálisis la estimación semicuantitativa de la concentración de albúmina, creatinina y su correspondiente cociente albúmina/creatinina permitiendo así el cribado rápido y económico de los pacientes con riesgo de ERC.

Objetivos: A fin de introducir en nuestro servicio un cribado de albuminuria rápido, económico y sensible se evaluó el rendimiento del autoanalizador UC-3500 (Sysmex) para el análisis de albúmina y creatinina en orina. Para la evaluación se tomó como equipo de referencia el Cobas® 8000 (Roche Diagnostics).

Métodos: La tira reactiva incluida en el UC-3500 utiliza la espectrofotometría de reflectancia para la medición semicuantitativa de los distintos analitos, entre ellos albúmina y creatinina. En cambio, el Cobas® 8000 mide estos parámetros mediante espectrofotometría de absorbancia.

Se determinaron 932 muestras de orina simultáneamente en ambos equipos en el lapso de dos semanas y se recopilaron los resultados de las concentraciones de albúmina y creatinina. A fin de determinar el valor de corte idóneo para optimizar la sensibilidad del UC-3500, se evaluaron dos puntos para definir albuminuria: 30 miligramos de albúmina/gramo de creatinina (mg/g) y 20 mg/g. Para la comparación con el equipo de referencia, el valor de corte que se estableció en el Cobas® 8000 fue de 30 mg/g. El análisis estadístico se realizó mediante Excel (Microsoft).

Resultados: De las 932 muestras analizadas 30 fueron consideradas por el UC-3500 como diluidas por mostrar niveles de creatinina y albúmina excesivamente bajos. Los resultados de las 902 muestras restantes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 *Resultados según el valor de corte establecido para el UC-3500.*

	30 mg/g	**20 mg/g**
Falsos positivos	29	274
Falsos negativos	32	12
Sensibilidad (%)	74,8	90,6
Especificidad (%)	96,3	64,7
Total negativos	778	513

Ante los datos y pese al aumento de falsos positivos, se decidió que el valor de corte de 20 mg/g resultaba más conveniente por su alta sensibilidad. Los valores reportados por el Cobas® 8000 entre los falsos negativos correspondientes a dicho corte mostraron una media de 34,6 mg/g, una desviación estándar de 4,0 mg/g y ninguno fue superior a 45 mg/g. La incorporación del cribado en tira reactiva supuso una reducción del 55% de muestras analizadas cuantitativamente.

Conclusiones: El presente estudio apoya el uso de la tira reactiva del analizador UC-3500 para el cribado de albuminuria junto a la determinación cuantitativa de las muestras patológicas en analizadores de bioquímica tradicionales. Gracias a la reducción del número de muestras

que se determinan cuantitativamente, esta dinámica de trabajo puede suponer un importante ahorro de recursos para el servicio de análisis clínicos.

Bibliografía:

- 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. *Revista Nefrología*. 2011;31(3):331-45
- Kim Y, et al. Can a semi-quantitative method replace the current quantitative method for the annual screening of microalbuminuria in patients with diabetes? Diagnostic accuracy and cost-saving analysis considering the potential health burden. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227694.
- Oyaert, et al. (2019). Semiquantitative, fully automated urine test strip analysis. *Journal of clinical laboratory analysis*;33(5):e22870.

451
EVALUACIÓN DEL EMPLEO DE HIALURONIDASA EN LAS DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS Y RECUENTO CELULAR DE LÍQUIDO SINOVIAL

M.D.V. Romero Real, J. Sanz Gómez, S. Peral García, J. Cabanes Madrid, L. Carrasco Parrón, Á.C. López Regueiro, R.J. Coloma Gutiérrez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

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 en las mismas.

El estudio citológico, bioquímico y la revisión del líquido sinovial al microscopio de luz polarizada nos permite establecer el diagnóstico de artropatías ocasionadas por cristales y ayudar en el diagnóstico y seguimiento de los procesos sépticos o inflamatorios, así como de otras patologías reumatológicas como los derrames articulares.

Una de las principales características de este fluido y que, a su vez, suele ocasionar dificultad en su análisis es su consistencia viscosa. En este contexto, el empleo de hialuronidasa, una endoglicosidasa que hidroliza los enlaces glicosídicos del mucopolisacárido responsable de esta viscosidad, puede resultar de utilidad en el tratamiento de las muestras.

Objetivos: Se pretende evaluar la influencia del tratamiento de muestras de líquido sinovial con hialuronidasa en el recuento de la celularidad, así como en la determinación de sus parámetros bioquímicos.

Material y métodos: De un total de n=37 muestras de líquido sinovial se seleccionaron 26 por la dificultad en su análisis estándar automatizado. Éstas fueron sometidas a tratamiento con hialuronidasa tomando 1mL de muestra y transfiriéndolo a un tubo contenedor del enzima (7,5UI). Tras incubación durante 30 minutos a 37ºC y rotación mecánica otros 30 minutos se llevó a cabo el recuento de la celularidad en el analizador Beckman Coulter DxH 900. Se recogieron los datos para cada muestra con y sin tratamiento del enzima, así como los correspondientes a la determinación de glucosa y proteínas en el analizador Cobas 701 Roche Diagnostics.

La comparación de datos se realizó mediante análisis de regresión lineal no paramétrico de Passing-Bablok, junto con el método de Bland-Altman para evaluar la concordancia, utilizando el programa estadístico MedCal® versión 11.4.2.0.

Resultados: En el 42% del total de muestras seleccionadas, no fue posible obtener datos de recuento celular en ausencia de hialuronidasa debido a las características físicas de la muestras. En el 58% restantes, se observa que la no homogeneidad en las muestras sin tratar hace que el recuento de leucocitos sea sistemáticamente superior.

Por su parte, el test estadístico de Passing-Bablok y Bland-Altman utilizado para la comparación de tratamientos de muestras ofrece los siguientes resultados para las determinaciones bioquímicas:

	Passing-Bablok		r	Bland-Altman
Parámetro	a (IC 95%)	b (IC 95%)		
Proteínas totales	1.0362 (0,8846-1.2745)	0,96 (0.9-1.027)	0,9942	0,3636 (-4,9370-5,6643)
Glucosa	-3,6953 (-21,2157-9,1538)	0,1260 (-0,1364-0,36)	0,9855	-0,009091 (-0,1141-0,09591)

Conclusiones: El tratamiento con hialuronidasa permite un recuento adecuado de la celularidad en muestras de líquido sinovial de elevada viscosidad, siendo esto de gran utilidad para su clasificación como líquido mecánico, inflamatorio, séptico o hemorrágico. En cuanto a la comparación de parámetros bioquímicos, se observa que existe una correlación aceptable y que no existen diferencias significativas entre los mismos.

A la vista de los resultados del estudio se decide implementar el análisis de la celularidad en liquido sinovial tras el tratamiento con hialuronidasa en nuestro laboratorio, mientras que la determinación de los parámetros bioquímicos se seguirá realizando en el tubo primario.

Bibliografía:

- Martínez-Castillo A, Núñez C, Cabiedes J. Análisis de líquido sinovial. Reumatología clínica. (2010). Formación médica continuada. Vol.6 Num. 6 [316-321].
- Strasinger, Di Lorenzo. Análisis de orina y de los líquidos biológicos. (2010) Editorial Panamericana. 5ª edición.
- Brouwes H, Hendrick J, Vander Linder E. Hyaluronidase treatment of synovial fluid required for accurated detection inflammatory cells and soluble mediators. Arthritis Research and Therapy (2022).

452
EVALUACIÓN DEL ENSAYO ACCESS SHBG EN EL EQUIPO UNICEL®DXI 800

J. Guillén Reyes, M.D. Ibáñez Royo, M.J. Torrejón Martínez, C.M. Amor Llamas, D. López Mecández, M. García González, M. Martínez-Novillo González.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) es una glucoproteína responsable del transporte de testosterona y estradiol en el torrente circulatorio. La medida de la concentración de SHBG puede ser un indicador importante de actividad androgénica crónica

o excesiva cuando los síntomas clínicos son indicativos de exceso de andrógenos pero los niveles de andrógenos son normales.

Objetivos: Evaluación del ensayo Access SHBG en el equipo Unicel®DxI 800 (Beckman Coulter) y comparación con el analizador empleado actualmente en nuestro laboratorio, Immulite®2000 XPi (Siemens).

Materiales y métodos: El ensayo Access SHBG es un inmunoensayo quimioluminiscente de partículas paramagnéticas de tipo sándwich. La evaluación del ensayo Access SHBG en el Unicel®DxI 800 se realizó calculando la precisión y linealidad siguiendo los documentos CLSI EP05-A3[1] y CLSI EP06-A[2]. Para la precisión se calculó el coeficiente de variación (CV) intra e interensayo utilizando el material *Liquichek Immunoassay Plus Control* (Biorad), realizando 20 réplicas en un ensayo único de cada nivel de control (intraensayo) y 2 réplicas diarias durante 10 días (interensayo). Para la linealidad se tomaron dos muestras de concentraciones alta y baja de SHBG, se realizaron 6 diluciones seriadas y se calculó el porcentaje de recuperación, considerándose aceptable entre 100% +/- 15%.

El estudio comparativo se realizó frente al ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida con dos sitios de unión (IMMULITE 2000 SHBG) en el analizador Immulite®2000 XPi. Se procesaron 104 muestras de suero por ambos métodos abarcando todo el intervalo de medida, basándonos en el documento CLSI EP09-A3[3]. El análisis estadístico se realizó mediante la regresión de Passing-Bablok, la gráfica de Bland-Altman y el coeficiente de correlación intraclase (CCI).

Resultados:

1.Precisión.

Nivel	CV intraensayo	CV interensayo
1	3.13%	4.34%
2	3.90%	4.04%
3	3.44%	4.15%

2.Linealidad.

Concentración de la muestra	%Recuperación Media
Alta	109.28%
Baja	100.36%

3.Estudio comparativo.

Passing-Bablok		Bland-Altman	
Ecuación de regresión	y = -5.9091 + 1.1706x	**Diferencia medias (IC95%)**	3.2 (-10.9 a 17.4)
Intersección (IC95%)	-5.9091 (-7.7089 a -3.8088)		
Pendiente (IC95%)	1.1706 (1.1176 a 1.2220)		

La regresión de Passing-Bablok refleja que existen diferencias sistemáticas y proporcionales entre ambos métodos, pues el IC95% de la intersección no incluye el 0 y el IC95% de la pendiente no incluye el 1, respectivamente.

La gráfica de Bland-Altman muestra una distribución no homogénea de las diferencias de medidas alrededor de la media, confirmando que existen diferencias proporcionales entre los pares de resultados. El Unicel®DxI 800 infraestima los valores a concentraciones más bajas y los sobreestima a concentraciones más altas respecto al Immulite®2000 XPi.

El CCI obtenido es de 0.9851 (IC95%:0.9780 a 0.9899), indicando una buena correlación entre métodos.

Conclusión: Los resultados de precisión y linealidad del ensayo Access SHBG son aceptables, pues los CV obtenidos cumplen las especificaciones del fabricante y los porcentajes de recuperación obtenidos son de 100% +/- 15%. El estudio comparativo evidencia que, a pesar de existir una buena correlación entre ambos métodos, no son intercambiables ya que existen diferencias sistemáticas y proporcionales. La implementación del método Access SHBG en nuestro laboratorio implicaría el establecimiento de nuevos valores de referencia.

Bibliografía:

- CLSI. *'Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline-Third Edition'.*CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. Vol. 34, no. 13, 2014.
- CLSI. *'Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline'*. CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. Vol. 23, no. 16, 2003.
- 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.

453
EVALUACIÓN DEL HB NEXT, UN NUEVO EQUIPO DE HPLC PARA LA MEDIDAD DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA

R. Fernandez Cuiña, A. Guerra Martinuzzi, M. Fernandez Díaz, J.B. Ortolá Devesa, J. Rodriguez Garcia.

[1]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Introducción: La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es un parámetro de laboratorio clave en la monitorización y diagnóstico de la diabetes, por lo que su medida debe ser realizada con analizadores que superen los umbrales de calidad analítica exigidos (1).

Nosotros mostramos la evaluación del Hb NEXT (A. Menarini Diagnostics, Italia), un nuevo equipo de HPLC basado en cromatografía de intercambio iónico para la medida de HbA1c.

Objetivos: El propósito de este estudio es comprobar si el Hb NEXT cumple los estándares de calidad exigibles en cuanto a resultados, acorde con los criterios propuestos por las sociedades científicas.

Material y métodos: El equipo ha sido calibrado al inicio del estudio en unidades NGSP(%). Se han seguido las guías CLSI EP-5 y EP-6 (2,3) para estudiar precisión y linealidad.

Se han estudiado además el efecto de posibles interferencias en los resultados: arrastre muestra a muestra, efecto de formas lábiles, concentraciones elevadas de bilirrubina, presencia de hemoglobina carbamilada o hemoglobina fetal y el efecto del hematocrito en la medida de HbA1c.También se ha estudiado si el equipo detecta la

presencia de las variantes de hemoglobina mas frecuentes .

Finalmente, utilizando 160 muestras de pacientes, se han comparado los resultados del Hb NEXT con el analizador Arkray Adams 8180 (Koka, Japón) aplicando Passing-Bablok y Bland-Alman.

Resultados: Los resultados de precisión, medidos como coeficientes de variación (CV) total según el protocolo CLSI EP-5 utilizando dos controles Lifotronic han sido CV=1,8 % (Control bajo; HbA1c=5,5%) y CV=1,5% (Control alto; HbA1c=9,5%), en ambos casos inferiores al límite aceptable (< 2% en unidades NGSP).

El Hb Next es lineal al menos a lo largo del intervalo estudiado (4,5%-14%) según el protocolo EP-6 del CLSI.

Resumen del estudio de posibles interferencias, empleando muestras de pacientes:

Efecto fracción lábil (4%)	No efecto a HbA1c 5,5%
Hemoglobina carbamilada (5%)	No efecto a HbA1c 5,5%
Hematocrito muestra (15%-55%)	No efecto a HbA1c 5,5%
Hemoglobina fetal (5%)	No efecto a HbA1c 5,5%
Bilirrubina (12,5 mg7dl)	No efecto a HbA1c 5,5%
Variantes de hemoglobina	Detecta la presencia de variantes analizadas (S y C)
Arrastre (4,5% y 14,5%)	No efecto

La comparación entre Hb NEXTy Arkray 8180 muestra una buena correlación (r=0,994) con una pendiente de 1,06 IC 95% (1,037 a 1,086) y una ordenada en el origen de -0,43 IC 95% (-0,57 a -0,27).

El gráfico de Bland-Altman analizado las diferencias 0,5*(X+Y) vs Y-X muestra una diferencia media de -0,05 IC 95% (-0,39 a 0,29).

Conclusiones: El Hb NEXTes un equipo que ofrece unos resultados comparables a los de equipos consolidados y en uso actualmente. Los resultados no se ven afectados por algunas de las interferencias mas frecuentes observadas en la práctica diaria.

Su reducido tiempo de análisis lo hacen adecuado para el control de pacientes diabéticos en áreas de elevada carga de trabajo.

Bibliografía:

1. Little RR et al. The National glycohemoglobin standarization program: over 20 years of improving hemoglobin A1c measurement. Clin Chem 2019; 65:839-48.
2. EP05-A3 evaluation of precisión of quantitative measurement procedures; aproved guideline, 3rd ed.; 2014. Disponible en: www.clsi.org
3. EP06-A evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical approach; aproved guideline; 2003. Disponible en: www.clsi.org

454
FALSO POSITIVO EN TEST DE EMBARAZO EN CONTEXTO DE CONSUMO DE CANNABIS

A. Belaustegui Foronda, A. Garcia De Vicuña Melendez, D. Jimenez Gonzalez, J.I. San Pedro Garcia, B. Fernandez Da Vila, A. El Moutawakil El Alami, P. Conde Rubio.

Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

Introducción: Los métodos POCT para la detección de coriogonadotropina humana (hCG) en muestras de orina son rápidos, sencillos y poseen una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica. No obstante, se han descrito falsos positivos por la presencia de hCG en la orina sin existir embarazo (tumores germinales, mielomas…) o por interferencias analíticas debidas a diferentes factores(1).

Exposición del caso: Mujer de 32 años con enfermedad de Graves en tratamiento con I^{131}. En septiembre de 2020, previo a la administración del isótopo, se realiza test de embarazo resultando positivo y provocando la suspensión del tratamiento. Tras estudio ginecológico, se descarta la gestación y remiten a la paciente a medicina nuclear, en marzo de 2021. De nuevo el test de embarazo resulta positivo por lo que es derivada a urgencias de ginecología, donde no objetivan saco gestacional. Ante la sospecha de un falso positivo, contactan con el laboratorio y se procede al estudio de interferencias.

- Se confirma la hCG en orina y suero mediante dos inmunoensayos (SiemensAtellica© y Cobas6000Roche diagnostics©)
- Se determinan en suero, TSH, LH y FSH (SiemensAtellica©).
- Se descarta la presencia de anticuerpos heterófilos mediante diluciones seriadas y tubos con bloqueante, de factor reumatoide (FR) y déficit de Inmunoglobulina A así como medicación potencialmente interferente.
- Por último, ante la ausencia de otras causas, comentamos al clínico, la posibilidad de interferencia por cannabis. La paciente reconoce consumo habitual otorgando su consentimiento para la determinación del tetrahidrocanabinol (THC) en orina y resultando este positivo.

Con los resultados obtenidos, indicamos en el informe la posibilidad de falso positivo debido al consumo de cannabis y recomendamos nueva determinación tras un mes de abstinencia. La paciente regresa tras cuatro semanas de abstinencia pero la hCG en suero sigue ligeramente elevada. Se descartan otras posibles causas (tumores germinales o mieloma). La hCG se mantiene estable en niveles ligeramente altos (18-22UI/L) hasta cuatro meses después, que disminuyen hasta 3UI/L.

Discusión: La bibliografía existente con respecto a la interferencia por consumo de cannabis no es concluyente. Además, tras un mes de abstinencia, los niveles de hCG seguían en 22UI/L. No obstante, hay que señalar, que no se confirma la abstinencia a cannabis mediante análisis de THC en orina. Además, la liposolubilidad del THC le confiere una elevada vida media(2) y quizá no fuera suficiente el mes de abstinencia para un total aclaramiento. Por otro lado, la elevación de junio 2021, coincide con una marcada elevación en la TSH, pudiendo ser esta la causante de la interferencia en esa ocasión.

Actualmente la paciente presenta niveles normales de hCG y su patología de base está controlada.

Bibliografía:

- Ventura Pedret S. “Interferencias en la detección del embarazo en los sistemas POCT” Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos de la Sociedad Española de medicina de Laboratorio (SEQC) documento 0, fase 3 versión 2, Documentos de la SEQC, abril 2011, pag 40-43.
- Grotenhermen F. “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids”. Clin Pharmacokinet 2003;42:327-60.

Tabla 1: Resultados de determinaciones. *(Comunicación 454)*

	Intervalos de referencia		**02/08/2021**	**21/06/2021**	**07/05/2021**	**06/04/2021**	**10/03/2021**	**10/03/2021**	**16/09/2020**
Srm-FR(U/mL)	0-15	SUERO					< 9		
Uri-THC(ng/mL)	<50	ORINA		<15				>1500	
Uri-Embarazo	Negativo	ORINA	Negativo	Negativo				Positivo	Positivo
Srm-TSH (mU/L)	0,4-5,0	SUERO	0,66	108,05		1,06	0,72		
Srm-LH (U/L)		SUERO			10		6,8		
Srm-FSH (U/L)		SUERO			9,8		4,7		
Srm-HCG(Siemens-Atellica,UI/L)	<5	SUERO	3	18	20	22	17		
Srm-BHCG(Cobas 6000-Roche,UI/L)	<4	SUERO	3,2	17,3			17,9		
Srm-IgA (mg/dL)	70-400	SUERO					268		

455
FIABILIDAD DE LA ALARMA DE LEVADURAS EN EL ESTUDIO DEL SEDIMENTO URINARIO CON EL EQUIPO AUTOMATIZADO SEDIMAX

S. Peral Garcia, J. Sanz Gómez, S. Real Gutierrez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Aunque el examen microscópico manual siga siendo considerado como el método de referencia, casi todos los laboratorios disponen de tecnología para el análisis automático del sedimento urinario ya que el examen microscópico de la orina es una labor que requiere mucho tiempo y en la que hay una falta de reproducibilidad por las discrepancias en la interpretación por distintos observadores.

La principal desventaja de este sistema sería la limitación de análisis para muestras complejas, no siendo capaz de identificar correctamente algunas estructuras como pueden ser las levaduras, cuya presencia, debe ser evaluada en el contexto del marco clínico para determinar su relevancia y la necesidad de tratamiento antifúngico.

Objetivos: Evaluar la fiabilidad de los equipos automatizados del sedimento urinario en el parámetro de las levaduras, calculando los valores predictivos positivos y negativos.

Material y método: Se estudiaron un total de 5180 orinas por medio del analizador automatizado SediMAX (Elektronika, Budapest, Hungría, distribuido por Menarini Diagnostics, Italia). Todas las orinas que llegaron al laboratorio primero fueron analizadas por el equipo AutionMAX AX-4030 (ARKRAY distribuido por Menarini Diagnostics, Italia) que estudia de forma automatizada las pruebas bioquímicas de orina mediante tiras reactivas.

El sedimento se analiza mediante un microscopio de campo brillante con una ampliación de 400×. Se pipetean 200µl de muestra en una cubeta y se centrifugan a 1200g durante 10s para forzar las partículas en un plano en el fondo de la cubeta. A continuación, la cámara digital incorporada toma 15 imágenes. Las imágenes son evaluadas por un software de procesamiento que reconoce las partículas de orina en base a su tamaño, forma y textura.

Un técnico especializado examinó cada una de las orinas clasificadas como patológicas y visualizó cada imagen que tenía una alarma de levadura comprobándolo en cada caso necesario mediante revisión manual en un microscopio óptico con un aumento de 400x tras su centrifugación a 1500rpm durante 3 minutos.

Resultados: SediMAX identificó la presencia de levaduras en 373 muestras (7,2%). En 46 (0,88%) de las orinas concluyó que la presencia de levaduras era superior al límite de corte, dándolas como positivas e indicando la alarma “revisar”. Se encontraron alarmas falsas de levadura en 24 orinas (falsos positivos) y se confirmó la alarma en 22 muestras (verdaderos positivos). 71 orinas sin alarma se informaron como positivas tras la comprobación de las imágenes y/o revisión al microscopio (falsos negativos). La sensibilidad de la prueba fue del 23,6% y la especificidad del 99,5%. Por su parte el valor predictivo positivo fue 47,8% y el valor predictivo negativo fue del 98,5%.

Conclusión: Los resultados evidencian una gran cantidad de falsos positivos y falsos negativos, lo que nos informa que SediMAX no reconoce bien estos elementos en orina. La mayoría de errores del equipo en la identificación de levaduras es por su confusión con restos nucleares, hematíes o pequeños cristales.

La técnica automática tiene aún un bajo poder de discriminación en algunos elementos formes presentes en la orina, de ahí la importancia del observador y del análisis microscópico tradicional.

Bibliografía:

- Palmieri R, The development of autoverification rules applied to urinalysis performed on the AutionMAX-SediMAX platform. Clin Chim Acta, 2018 Oct;485:275-281.
- Heras-Cañas V, Especies de levaduras aisladas en muestras de orina de un hospital regional español. Microbiol Rev Argent, octubre-diciembre 2015;47(4):331-4.
- Ma J, Clinical laboratory urine analysis: comparison of the UriSed automated microscopic analyzer and the manual microscopy. Clin Lab. 2013;59(11–12):1297–303.

456
FLUOROENZIMOINMUNOENSAYO VS TURBIDIMETRÍA PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE CALPROTECTINA EN HECES

J. Martín Padrón, P. Torralbo Martín, A. Arroyo Arcos, M.J. Rodríguez Espinosa, R.M. Poyatos Martínez.

Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

Introducción: La calprotectina es una proteína abundante y ampliamente distribuida en el organismo, perteneciente a la familia S100 y que va unida a zinc y calcio.

Principalmente es producida por los neutrófilos que están presentes en el epitelio del intestino, posee propiedades fungicidas y bactericidas, y podemos encontrarla tanto en plasma como en heces (donde sus niveles son seis veces mayores).

Se encuentran niveles elevados en las heces de pacientes con procesos inflamatorios intestinales, tanto a nivel del intestino delgado como en cualquier parte del colon, por lo que esta proteína se considera un biomarcador selectivo no invasivo de inflamación intestinal que permite diferenciar entre la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable.

Existen diferentes métodos para la determinación de la calprotectina en heces basados en diferentes técnicas como inmunocromatografía, turbidimetría, fluoroenzimoinmunoensayo, etc. Es por eso que se hace necesaria la estandarización y el estudio comparativo de dichos métodos para garantizar el correcto diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivos: En este estudio compararemos dos métodos de medición de calprotectina intestinal en heces: fluoroenzimoinmunoensayo (anticuerpos monoclonales) y turbidimetría (anticuerpos policlonales), para determinar su posible intercambiabilidad, así como su grado de coincidencia en el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en torno al valor de decisión establecido en 50 ug/g, por encima del cual comienza a aparecer la patología.

Material y método: La calprotectina en heces fue medida mediante fluoroenzimoinmunoensayo (anticuerpos monoclonales, EliA calprotectin 2) y turbidimetría (anticuerpos policlonales, fCAL® turbo), de las casas comerciales THERMOFISHER y BUHLMANN respectivamente.

El tamaño muestral del estudio fue de 45 muestras. Para el análisis de intercambiabilidad de métodos se realizó una regresión Passing-Bablok. Por otro lado, para el estudio de coincidencia diagnóstica, se determinó el porcentaje de coincidencias "patológico vs sano" para los individuos analizados mediante ambas técnicas, tomando como valor de decisión 50 ug/g.

Resultados: El estudio de intercambiabilidad mediante Passing-Bablok demuestra que no existen diferencias sistemáticas ni proporcionales entre ambos métodos; pero sí una elevada dispersión de los datos con respecto a la recta de regresión y un bajo coeficiente de correlación.

Los resultados de la regresión Passing-Bablok y de la correlación de Spearman se resumen en la siguiente tabla:

Tamaño muestral	45
Ecuación recta	Y = -6,81+ 0,76 x
Diferencias sistemáticas	
Ordenada	-6,81
95% CI	-35,96 hasta 8,65
Diferencias proporcionales	
Pendiente	0,76
95% CI	0,58 hasta 1,11
Diferencias aleatorias	
Desviación estándar residual (RSD)	31,09
Intervalo RSD (± 1,96)	-60,94 hasta 60,94
Correlación	
C.C. Spearman	0,7
Significación	p<0,0001
95% CI	0,51 hasta 0,82

En el estudio de coincidencia diagnóstica de ambos métodos en torno al valor de decisión de la calprotectina de 50 ug/g, se observa un 68,9% de coincidencia.

Conclusión: Los resultados de este estudio no permiten aceptar la intercambiabilidad de los métodos, que deben ser tratados de manera totalmente independiente. Además, se obtuvo un bajo porcentaje de coincidencia diagnóstica (68,9%) entre ambos métodos, por lo que se recomienda aumentar el tamaño muestral para confirmar dichos resultados.

Bibliografía:

- Ricciuto, A. et al. Clinical value of fecal calprotectin. Crit Rev Clin Lab Sci. 2019 Aug;56(5):307-320.
- Khaki-Khatibi, F. et al. Calprotectin in inflammatory bowel disease. Clin Chim Acta. 2020 Nov;510:556-565.
- Ayling, RM. et al. Fecal Calprotectin. Adv Clin Chem. 2018. 87:161-190.

457
HIPERVITAMINOSIS B12, ¿REALIDAD O INTERFERENCIA?

A. Lope-Martinez[1], A. Pozo Giraldez[1], A. Martí Martinez[1], M. Diaz Giménez[1], A. Hervás Romero[1], C. Ponga Palacio[2], E. Rodriguez-Borja[1], C. Quiñones Torrelo[1].

[1]Hospital Clínico Universitario, Valencia; [2]Hospital de Galdakao - Usansolo, Galdakao.

Introducción: Niveles altos de cobalamina en sangre están significativamente asociados con neoplasias sólidas, neoplasias hematológicas y enfermedades hepáticas y renales. Aun así, existe la posibilidad de obtener valores falsamente elevados debido a una macrovitaminosis, definida como la existencia de vitamina B12 unida a anticuerpos específicos (IgG, IgM), derivando en complejos de elevado peso molecular que dificultan el aclaramiento plasmático (1).

Objetivo: Obtener el porcentaje de hipervitaminosis B12 secundarias a la formación de inmunocomplejos.

Material y métodos: Se recogieron en un período de 7 meses muestras derivadas de Atención Primaria cuya concentración de vitamina B12 superaba el límite de detección (>2000 pg/ml). Se analizó mediante inmunoensayo (COBAS e801, Roche Diagnostics) la concentración de vitamina B12 en el sobrenadante tras precipitación del suero con 25% peso/volumen de polietilenglicol (PEG 6000, Biochemica), se incubación a temperatura ambiente 10 minutos, y centrifugación a 5.800 g 15 minutos.

Recuperaciones <40% confirman la presencia de macrovitamina B12.

Resultados: De acuerdo con los valores de referencia de nuestro laboratorio (197-866 pg/mL), 114 pacientes presentaron concentraciones de vitamina B12 mayor al límite superior del intervalo de linealidad, de los cuales, 58 (51%) presentaron valores de cobalamina dentro de la normalidad o incluso inferior al límite de referencia tras el tratamiento preanalítico.

Conclusiones: Siendo que en las patologías relacionadas con esta hipervitaminosis requieren un diagnóstico precoz, la precipitación con PEG es un método sencillo que permite descartar la presencia de inmunocomplejos (2).

Es importante la detección de dichas interferencias analíticas puesto que pueden aparecer en individuos

sanos y permanecer en el tiempo, por lo que es necesario considerarlo en futuras determinaciones.

Bibliografía:

- Raffick AR Bowen, Markedly Increased Vitamin B_{12} Concentrations Attributable to IgG–IgM–Vitamin B_{12} Immune Complexes, *Clinical Chemistry*, Volume 52, Issue 11, 1 November 2006, Pages 2107–2114.
- Remacha AF, Immune complexes and persistent high levels of serum vitamin B12. International Journal of Laboratory Hematology. 2014;36(1):92-7.

458
IMPLEMENTACIÓN DE UN VALOR DISCRIMINATORIO EN PACIENTES CON HIPERAMILASEMIA PARA DESCARTAR INTERFERENCIA POR MACROCOMPLEJOS

J. Rodríguez Domínguez, Á. Piedra Aguilera, J.M. Vivas García, M. Martínez-Bujidos, C. Fernández-Prendes.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: La enzima α -amilasa es la principal magnitud biológica utilizada para el diagnóstico y seguimiento de la pancreatitis aguda. La presencia de macroamilasa puede provocar una falsa elevación en la concentración de esta enzima determinada por colorimetría cinética (método IFCC), sin afectar al resto de enzimas pancreáticas. La macroamilasa es un complejo de alto peso molecular, formado por amilasa plasmática unida a inmunoglobulinas u otras proteínas, que potencia la actividad de la enzima. El tratamiento con polietilenglicol (PEG) permite retirar los complejos de alto peso molecular mediante su unión y posterior precipitación. El porcentaje de precipitación resultante permite discriminar aquellos pacientes con macroamilasemia de aquellos que no la padecen.

Objetivo: Determinar el porcentaje de precipitación de α-amilasa en pacientes con hiperamilasemia de origen digestivo, para establecer un valor discriminante en nuestra población y ayudar en el diagnóstico de macroamilasemias.

Materiales y métodos: Se seleccionaron 14 muestras de suero de pacientes con concentraciones de α-amilasa de origen digestivo superiores a 500 U/L. Se realizó el tratamiento con PEG 6000 al 25% con suero fisiológico para cada una de las muestras con el objetivo de obtener el porcentaje de precipitación de α-amilasa.

El protocolo de precipitación con PEG 6000 consiste en dividir la muestra en dos eppendorfs:

Eppendorf 1: 200 µL de plasma + 200 µL de PEG 6000 al 25% con suero fisiológico.

Eppendorf 2: 200 µL de plasma + 200 µL de suero fisiológico.

Se vortean los eppendorfs y se incuban durante 10 minutos a 37º para su posterior centrifugación a 6500 g durante 10 minutos. Se recupera el sobrenadante y se determina la concentración de α-amilasa en el analizador AU5800 (Beckman Coulter) mediante colorimetría cinética (método IFCC).

El porcentaje de precipitación de α-amilasa se calcula con la siguiente fórmula: (T-R/T) x 100.

T= Concentración de α- amilasa en el eppendorf sin PEG.

R= Concentración de α- amilasa en el eppendorf con PEG.

Se calculó el intervalo de referencia de los porcentajes de precipitación seleccionando el límite superior de la distribución normal. El análisis estadístico se realizó con el programa MedCalc version 19.6 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Resultados: El porcentaje de precipitación medio después del tratamiento con PEG 6000 fue de 23,22 con una desviación estándar de 7,15. El límite superior fue de 34,99 con un intervalo de confianza del 90% comprendido entre 29,40 y 40,58.

Conclusiones: Un porcentaje de precipitación igual o menor a 34,99% descarta la presencia de macroamilasa en pacientes con elevación de α-amilasa plasmática, aunque es recomendable que cada laboratorio establezca su propio valor discriminante.

Es importante establecer un límite de precipitación discriminatorio para confirmar una elevación real de α-amilasa plasmática en pacientes sin alteración del resto de las enzimas pancreáticas.

Bibliografía:

- Sánchez-Molina M., ¿Macroamilasemia o hiperamilasemia en un paciente con dolor abdominal? Rev Lab Clin. 2016 ; 9(1):13-16.
- Levitt, Michael D. A Rapid and Simple Assay to Determine if Macroamylase Is the Cause of Hyperamylasemia.Gastroenterology.1982 ; 83(2),378–382.doi:10.1016/s0016-5085(82)80331-4.

459
IMPORTANCIA DE LA CORRECTA HOMOGENEIZACIÓN DE LA ORINA: COBAS®6500

J.A. Méndez Arredondo, A.V. Lanuza Celma, E. Barba Serrano, I. Felez Carretero, A. Alvarez López, M.N. Sanllehi Vila, M.T. Atienza Lorente, A.C. Valero Adan.

Hospital General Obispo Polanco, Teruel.

Introducción: Una recomendación básica de (LABCAM, CLSI, European urinalysis guidelines…) es que la orina deberá homogeneizarse antes de su análisis(1). Además, dado que el análisis de los controles de calidad del Cobas®6500 requiere una agitación manual concienzuda. Nos hemos planteado la siguiente hipótesis: el Cobas®6500 realiza una defectuosa homogenización que podría afectar al recuento leucocitario.

Objetivo: Conocer si el Cobas®6500 homogeniza correctamente las orinas.

Material y métodos: Mediante el Cobas®6500 se determinó el número de leucocitos por campo (400x) de 20 orinas de una micción sin agitación manual y seguidamente se determinó con agitación manual.

En el fondo de 3 tubos de ensayo de fondos diferentes se dispenso azul de metileno Löffler, seguidamente agua con cuidado para no mezclarla y se introdujeron en el Cobas®6500 para comprobar la homogenización de la muestra. Análogo experimento fue realizado dispensando el colorante después de adicionar agua.

Se analizaron, mediante el Cobas®6500, 100 muestras de orina reciente sin agitación manual previa y seguidamente con agitación manual previa. El análisis estadístico se realizó mediante SciStat. Para la comparación de métodos se utilizó el test Passing-Bablok y para estudiar la concordancia entre

ambos métodos el coeficiente de correlación intraclase y el gráfico de Bland-Altman.

Resultados: La media del número de leucocitos por campo (400x) fue un 7,3% mayor en las muestras agitadas que en las muestras sin agitar.

Ninguna de las tres muestras fue completamente homogenizada por el Cobas®6500 cuando el colorante se colocó en el fondo y la homogenización fue pésima cuando el colorante se colocó en la superficie.

El estudio de Passing-Bablok mostró los siguientes resultados: Ecuación de regresión: **NOagitación= -1,287 + 0,945*Agitación**. Donde no hay errores sistemáticos constantes, ordenada en el origen: (IC95%: -4,005—0,794) pero sí proporcionales, pendiente: (IC95%: 0,909—0,982) y no hay desviación significativa de la linealidad con la prueba Cusum.

El coeficiente de correlación intraclase (0,947) mostro una muy buena concordancia entre los resultados obtenidos.

Utilizando el método de Bland-Altman se obtuvo una diferencia de medias entre ambos métodos de 8,0 con IC(95%)=(-26,8 a 42,9). Por tanto, no se observan diferencias significativas entre las medidas realizadas con ambos métodos, aunque el bias entre métodos de 8,0 implica un sesgo positivo que parece deberse a medidas por encima de las 50, puesto que, para medias menores a 50, los datos parecen encontrarse más próximos entre sí y más próximos a una diferencia media de cero.

Conclusiones: Los resultados muestran que el método sin agitación manual previa subestima el recuento de leucocitos respecto al método con agitación. Es decir, el Cobas®6500 realiza una inadecuada agitación de las muestras. Por ello, contactemos con Roche para que aumentaran el tiempo de agitación, pero no pudo modificarse.

A pesar de esta deficiencia, el impacto clínico es ínfimo ya que el error es limitado para recuentos de leucocitos <50.

Nuestro trabajo está de acuerdo con la infraestimación en el recuento de leucocitos del Cobas®6500 respecto al método manual encontrada por Wesarachkitti(2), lo cual puede ser debido parcialmente a una inadecuada agitación de las muestras.

Bibliografía:

- García, J. Estudio de los elementos formes de la orina. Estandarización del sedimento urinario. 2010. Editado por LABCAM (Asociación Castellano-Manchega de Análisis Clínicos).
- Bongkot W. Performance Evaluation and Comparison of the Fully Automated Urinalysis Analyzers UX-2000 and Cobas 6500, *Laboratory Medicine*, Volume 47, Issue 2, 2016;124–133.

460
INCIDENTE DE SEGURIDAD: DISCREPANCIA EN CREATININA SÉRICA POR INTERFERENCIA ANALÍTICA EN PACIENTE CON NEFROPATÍA CRÓNICA

M.C. Urbina Lima, C.O. Minea, O. Valentín López, A. Prados Boluda, L. Herrero Montero, A. Porres Cubero.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción: La Organización Mundial de la Salud define la seguridad del paciente como la evitación, prevención y mejora de los resultados adversos o lesiones derivados de procesos de atención sanitaria.

En la práctica clínica habitual, se producen incidentes que pueden influir en la seguridad del paciente, lo cual puede llegar a producir daños en el mismo.

Un importante porcentaje de estos incidentes pueden considerarse evitables, aplicando medidas necesarias para prevenirlos y garantizar atención sanitaria de calidad.

Exposición del caso: Mujer de 75 años, con antecedentes de nefrectomía derecha y enfermedad renal crónica, que ingresa a cargo del servicio de Cirugía General por complicaciones tardías tras cirugía bariátrica.

La paciente recibe seguimiento durante el ingreso por Nefrología. Al ingreso la paciente presenta una cifra de creatinina de 2.80 mg/dl, gradualmente, a lo largo de una semana, se evidencia una disminución gradual de los valores de creatinina sérica hasta valores de 1.00 mg/dl. En todo momento las muestras se analizaron en el Laboratorio de Urgencias donde se utiliza el analizador VITROS® XT 7600 de Ortho. Ante esta sorprendente situación los clínicos ampliaron el estudio de la función renal: las muestras de sangre y de orina se enviaron al laboratorio de rutina donde se utilizan los analizadores Cobas® 6000 donde se obtuvo una creatinina sérica de 3,22 mg/dl.

En ese momento surgió la preocupación por una posible interferencia en los analizadores VITROS® XT 7600 de Ortho que realizan la determinación de creatinina por química seca utilizando un método enzimático que puede estar interferido por metamizol. Se confirma el uso de metamizol intravenoso en la paciente y se comunicó la interferencia al clínico responsable.

Discusión: Aunque la interferencia por metamizol en los analizadores VITROS® de Ortho es conocida, en este caso la disminución gradual de la creatinina sérica ha sido uno de los factores determinantes de que no se haya detectado con anterioridad la interferencia. Los analizadores VITROS® permiten la determinación de la creatinina liquida (reactivo Thermo Scientific), pero esta técnica también se ve interferida por niveles altos de metamizol. En parte el cambio en los valores de creatinina se interpretó también como una mejoría clínica. Al revisar atentamente el caso, hemos detectado otro error relacionado con la validación automática donde el deltacheck fijado por el laboratorio de urgencias no se cumplía correctamente. Por esta razón, gran parte de los valores de creatinina de la paciente se habían autovalidado, lo que hizo aún más difícil poder evidenciar antes la interferencia.

Como consecuencia de este caso hemos revisado y corregido las reglas de deltacheck para creatinina en Urgencias y también se han planteado protocolos para evitar estos tipos de incidentes en el futuro.

Se ha realizado la notificación del incidente de seguridad del paciente mediante la plataforma disponible para la Comunidad Autónoma.

Bibliografía:

- Im D, et al. Best Practices in Patient Safety and Communication. vol. 38. (2020):693-703.
- Watcher R. Calidad, seguridad y valor. 26a ed. (2021): 39-4.
- Bojko L, et al. Drug dosing using estimated glomerular filtration rate: Misclassification due to metamizole interference in a creatinine assay. International Journal of Laboratory Medicine. (2021):474-480.

461
INDICE LIPÉMICO Y DETECCIÓN DE GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

A. García Tapia Pradoux[1], B. González Herreros[2], M. Roman Enry[3], R. Luján Marca[4], A. García Texido[5], L. Toribio Gamiz[6], M. Palacios Gasos[7], A. Fernández Alonso[8].

[1]Clínica Vistahermosa HLA ASISA, Alicante; [2]Hospital Mediterráneo HLA ASISA, Almería; [3]Hospital Puerta del Sur HLA ASISA., Jerez de la Frontera.Cádiz; [4]Hospital Universitario Moncloa HLA ASISA, Madrid; [5]Hospital el Ángel HLA ASISA, Málaga; [6]Hospital La Vega HLA ASISA, Murcia; [7]Clínica Montpellier HLA ASISA, Zaragoza; [8]Clínica Vistahermosa HLA ASISA, Madrid.

Introducción: El papel del laboratorio en el estudio de las gammapatías monoclonales está claramente establecido. En el caso del algoritmo diagnóstico el primer paso es la realización de electroforesis de proteínas séricas y la medición de cadenas ligeras libres en suero y orina.

La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) presenta una incidencia de hasta un 5% en población de edad igual o superior a 70 años. Precediendo en el diagnóstico de mieloma múltiple, sindromes linfoproliferativos , macroglobulinemia de Waldestrom y amiloidosis. En el 26% de los casos , la GMSI deriva en enfermedad maligna.

La falsa lipemia de Índice sérico puede detectar GMIS en algunos casos , y ese fue el propósito de nuestro estudio.

Objetivos: Analizar el impacto del componente monoclonal sérico detectado por electroforesis capilar (confirmado por inmunofijación) en el resultado del índice sérico de lipemia, sabiendo que el valor del índice L de los equipos de bioquímica empleados (Siemens ©) no correlaciona con la cifra de triglicéridos, sino que es una expresión de turbidez , graduándose de 1 a 6(L1-L6).

Material y método: Utilizando los datos disponibles en el LIS (SMARTLIS) , se cruzaron los resultados de electroforesis capilares realizadas del 2018 a primer trimestre del 2022 con resultados de índice L igual a mayor a 4 . Se incluyen en el análisis las cifras de triglicéridos, proteínas totales, IgG, IgM e IgA, resultado de inmunofijación.

Los parámetros de bioquímica se realizaron en equipos Advia 2400 y Dimension modelos RXL Max, EXL 200, XP y X Pand Plus de casa comercial Siemens ©.

Los proteinogramas e inmunofijaciones en equipo Capillarys 2 FP de casa comercial Sebia©.

Resultados: Se revisaron los resultados de proteinogramas de los 59 pacientes totales que se obtuvieron del cruce de datos (Proteinograma + L ≥4) , se eliminaron 4 del estudio : dos por triglicéridos altos (1167 mg/dl y de 437 mg/dl) ,otro caso de anorexia nerviosa con triglicéridos de 205 mg/dl y colesterol de 543 mg/dl y un caso sin datos de informe de electroforesis .

De los 55 pacientes restantes:

- 2 tenían resultados de proteinograma normal.
- 1 proteinograma con banda policlonal.
- 17 banda monoclonal, sin datos de Inmunofijación ,2 de ellos un paciente con Leucemia Linfática Crónica), 4 de los 17 con cadenas ligeras libres altas en suero, 1 ya diagnosticado de mieloma múltiple.
- 27 Presencia banda IgM monoclonal.
- 8 Presencia banda IgG monoclonal.

Edades de los pacientes: entre 44 y 92 años, 44% hombres y 56 % mujeres.

Los resultados de índice de lipemia fueron 1 caso de índice 6, 3 casos de 5 y el resto de 4.

Conclusiones: Considerando como Verdaderos positivos los 35 pacientes con inmunojifación realizada, 1 paciente con MM ,2 con LLC y los 4 con cadenas ligeras libres elevadas el valor predictivo positivo de índice de Lipemia ≥4 es de un 76%. Valoraremos realizar proteinograma en sueros con Lipemia ≥4 y niveles de triglicéridos menores de 200 mg/dl con objeto de detetectar GMSI

Bibliografía:

- *Un método de detección de gammapatías monoclonales de IgM en un analizador.* Rafael Caballero Sarmientoa, J.M. Baena-Díez, J. Marrugat de la Iglesia , E. Esquerdo Merlos y M. Fitóe Colomer. Rev Lab Clin. 2013;6(2):55---59.
- *Interferences in immunoassays: review and practical algorithm.* Loris Wauthier, Mario Plebani and Julien Favresse. Clin Chem Lab Med 2022; 60(6): 808–820.

462
INFLUENCIA DE LA HEMÓLISIS EN LA DETERMINACIÓN DE ZINC EN SUERO

B. Sufrate Vergara, I. Moreno Parro, G. Pérez Nuño, M.G. Crespo Sánchez, M. Molero Luis.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: Las interferencias son uno de los errores analíticos más comunes en el laboratorio. Se definen como la causa de un sesgo significativo clínicamente en la medida de una magnitud biológica debido bien al efecto de los otros componentes de la muestra o a una de sus propiedades[1]. Es importante identificar, evaluar y corregir estos errores para poder asegurar la calidad de los resultados emitidos en el laboratorio.

El zinc (Zn) es cofactor de múltiples enzimas, desempeñando un papel fundamental en la síntesis proteica y expresión génica. El contenido de Zn en los eritrocitos es 10 veces el del plasma, por eso, la hemólisis constituye un factor de interferencia muy importante, ya que eleva falsamente los valores séricos de Zn.

Objetivos: Establecer el valor del índice hemolítico (IH) a partir del cual la concentración de Zn está significativamente interferida por la liberación del contenido intraeritrocitario.

Pacientes, material y métodos: Se realizó un interferograma siguiendo el documento técnico propuesto por la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio *"Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez"*[2].

El hemolizado (interferente) se preparó a partir de una muestra de sangre total sometida a 3 ciclos de centrifugación, eliminación del sobrenadante y lavado con solución salina. Posteriormente, se congeló a -20ºC durante mínimo 12 horas y, tras descongelar, se agitó, centrifugó y se recuperó el sobrenadante, constituyendo el hemolizado. Se ajustó la concentración de hemoglobina a 1000 mg/dL con agua.

Se elaboró un pool de suero utilizando muestras de pacientes y, a partir de este, se prepararon dos muestras de suero base: una con interferente ($SB_{c/i}$) y otra sin él ($SB_{s/i}$). Utilizando concentraciones crecientes de $SB_{c/i}$ se obtuvieron las 9 diluciones correspondientes a los puntos del

interferograma.

Se midieron por duplicado el IH en el analizador Atellica Solution y la concentración de Zn por espectrometría de absorción atómica (Perkin Elmer AAnalyst 200).

Por último, se representó el % de diferencia tomando como referencia la disolución 1 (sin interferente) frente al IH (mg/dL) correspondiente a cada dilución.

$$\%diferencia = \frac{[Zn]en\ disolución\ (x) - [Zn]en\ disolución\ 1}{[Zn]en\ disolución\ 1}\ x\ 100$$

Resultados: Se estableció una diferencia máxima admisible (DMA) del 20 % basada en nuestras especificaciones analíticas.

En la siguiente tabla se recogen los resultados de las diferentes muestras.

Disolución	Zn (ug/L)	IH (mg/dL)	DMA
1 (referencia)	859,5	4,4	0%
2	932,5	121,3	8%
3	955,8	236,6	11%
4	1024,9	296,4	19%
5	997,6	356,5	16%
6	1055,1	420,7	23%
7	1050,4	477,2	22%
8	1106,9	545,1	29%
9	1140,0	603,4	33%

A partir de la ecuación obtenida de la representación, se calculó el valor de IH correspondiente a un 20% de diferencia (387,2 mg/dL) y se estableció como valor máximo de IH para emitir resultados.

Conclusiones: Considerando los resultados del interferograma realizado en nuestro laboratorio, cuando los valores de hemoglobina superan 387 mg/dL en suero, no deberían emitirse resultados de Zn sérico.

Bibliografía:

1. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). **Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline-Second Edition**. CLSI document EP7-A2. 2010.
2. *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. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2013.

463
INTERCOMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE NT-PROBNP EN UN CONTEXTO DE TRASLADO HOSPITALARIO

L. Cervera Palou, E. Valera Núñez, S. Torres Mateos.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo.

Introducción: El NT-proBNP es un péptido natriurético con propiedades vasodilatadoras secretado por el corazón, antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático. Se solicita ampliamente al laboratorio para descartar insuficiencia cardiaca en pacientes que acuden a urgencias con disnea aguda. Ante un incremento de la tensión en la pared del cardiomiocito, se produce un aumento de la concentración de NT-proBNP en sangre.

En los últimos años, la demanda de NT-proBNP por parte de los clínicos ha crecido exponencialmente debido a su elevado valor predictivo negativo, así como por sus recientes aplicaciones como biomarcador en otros contextos patológicos distintos de la insuficiencia cardiaca. Esto, junto con la necesidad de duplicar el trabajo empleando dos equipos diferentes en el contexto de traslado hospitalario, hace necesario llevar a cabo este estudio de intercomparación.

Objetivos: Comprobar la intercambiabilidad de los valores de NT-proBNP obtenidos con dos analizadores diferentes, que utilizan distintos métodos de medida, ante la necesidad de trabajar simultáneamente empleando ambos equipos en el inicio de un traslado hospitalario.

Material y métodos: Se procesaron 40 muestras por duplicado en suero empleando los analizadores Vitros5600 ® (Ortho Clinical Diagnostics) y Cobas e411 ® (Roche Diagnostics) mediante métodos analíticos diferentes basados en inmunoensayos con detección quimioluminscente y electroluminiscente, respectivamente. Se estudió la posible existencia de valores aberrantes con las diferencias absolutas normalizadas, y posteriormente, un análisis de diferencias empleando el método de Bland-Altman para evaluar el sesgo y concordancia de los resultados mostrados por ambos analizadores. También se obtuvo la recta de regresión empleando el test de Passing-Bablok y el coeficiente de correlación de Pearson. El análisis de datos completo se ejecutó empleando el paquete Real Statistics de Excel.

Resultados:

VALORES ABERRANTES	
Diferencia absoluta normalizada promedio	Límite del test
0,08	0,34
BLAND-ALTMAN	
Diferencia media	Intervalo de confianza al 95 %
128	-141 - 397
PASSING-BABLOK	
Pendiente	Ordenada
1,0 (0,9 - 1,1)	- 5 (-66 – 74)
COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON	
0,995	

Conclusiones: El análisis estadístico de detección de valores aberrantes mostró la ausencia de los mismos ya que las diferencias absolutas normalizadas entre ambos analizadores, fue menor que el límite del test (4 veces la diferencia media absoluta normalizada). El test de Bland-Altman manifestó la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos métodos ya que el intervalo de confianza incluye el valor 0. La regresión de Passing-Bablok confirma la intercambiabilidad de ambos métodos ya que la pendiente incluye el valor de 1 y la ordenada el valor 0. Ambos métodos presentan una buena correlación (r=0,995).

Por todo ello, se considera que ambos métodos empleados son intercambiables entre sí.

Bibliografía:
- Pineda Tenor. D, Prada de Medio. E, Prieto Menchero. S. Métodos estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. *Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia de AEBM, 2013.*
- Martín Calderón. J.L, Bustos Guadaño. F, Varona Pérez. J, Juárez González. R. Gestión de las peticiones de NT-proBNP y procalcitonina mediante reglas computarizadas basadas en criterios clínicos. *Elsevier, Volumen 8 – nº1*, 2015, 39-45.

464
INTERCOMPARACIÓN DE MÉTODOS ENTRE IMMULITE 2000 (SIEMENS®) Y COBAS E601 (ROCHE DIAGNOSTICS®) PARA LAS DETERMINACIONES GH, IGF1 E IGFBP3

J. Uriarte Carpio, I. Benito Lorenzo, A. Martínez De Prado, L. Martínez Salazar, E. Cruz Iglesias, F.J. Aguayo Gredilla.

Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

Introducción: La hormona de crecimiento (GH) o somatotropina es un polipéptido compuesto de 191 aminoácidos producido por las células somatotropas de la adenohipófisis. La GH actúa de forma indirecta por la acción del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) que se secreta por los hepatocitos en respuesta a niveles elevados de GH y es transportado en su mayoría por la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3).

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 lipolisis 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, IGF-1 e IGFBP-3 proporcionados por dos analizadores: Immulite 2000 (Siemens®) y Cobas e601 (Roche Diagnostics®).

Material y métodos: Se analizaron de forma retrospectiva 94 muestras de GH, 76 de IGF-1 y 36 de IGFBP-3, tanto de pacientes adultos como pediátricos de la rutina de nuestro centro, en un Immulite 2000. Las muestras permanecieron congeladas a -20ºC hasta su procesamiento mediante electroquimioluminiscencia en un analizador Cobas e601. El estudio estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 27.0 empleando el análisis de regresión Passing-Bablok.

Resultados: La mediana de GH mediante el método Immulite 2000, es de 3,1 ng/ml, siendo q1 = 1,1 ng/ml y q3 = 5,6 ng/ml. Para IGF-1 la mediana es de 137,5 ng/ml; q1 = 95 ng/ml, q3 = 211 ng/ml. Para IGFBP-3 la mediana es de 5,0 µg/ml; q1 = 4,2 µg/ml y q3 = 6,1 µg/ml.

El coeficiente de correlación de Spearman es de 0,97 para la GH, 0,85 para IGF-1 y 0,76 para IGFBP-3. Con el análisis de regresión Passing-Bablok se obtienen los siguientes resultados:

	Recta de regresión	Ordenada en el origen A (IC95%)	Pendiente B (IC95%)
GH	y = 0,1263 + 0,9217x	0,1263 (0,0534-0,2114)	0,9217 (0,8643-0,9831)
IGF-1	y = -25,0855 + 0,9411x	-25,0855 (-39,6226-(-12,2713))	0,9411 (0,8413-1,0735)
IGFBP-3	y = -1,6044 + 1,048x	-1,6044 (-4,482-(-0,158))	1,048 (0,72-1,62)

Según el análisis de Passing-Bablok existen diferencias sistemáticas entre ambos analizadores para las tres determinaciones, ya que el intervalo de confianza IC95% del intercepto A no contiene el valor 0. El IC95% de la pendiente B no contiene el valor 1 en el caso de la GH por lo que existe un error sistemático proporcional. Para IGF-1 e IGFBP-3 el IC95% de la pendiente B sí contiene el valor 1.

Conclusión: Con los resultados obtenidos se puede concluir que ambos métodos no son intercambiables para las determinaciones GH, IGF-1 e IGFBP-3. Aunque presentan un buen coeficiente de correlación, especialmente en el caso de la GH, existen diferencias sistemáticas entre los analizadores. La evaluación de la concordancia de estos métodos tiene especial interés en la interpretación de pruebas funcionales por las implicaciones que se derivan para el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Bibliografía:
- Clemmons DR, Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays, Clin Chem, 57(4) , 2011 Apr, 555-9.
- Audí Parera L, Utilidad clínica de las determinaciones de IGF-I e IGFBP-3, Anales de Pediatría, 60(2), 2004 Mayo, 1-8.

465
INTERCORRELACIÓN DE VALORES DE HAPTOGLOBINA ENTRE DOS MÉTODOS: INMUNODIFUSIÓN RADIAL E INMUNOTURBIDIMETRÍA

L. Ruiz Sanjuán, E. Salgado Barbado, I. Báscones García, I. Mateos Jaime.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La haptoglobina (Hp) es una alfa-glicoproteína y reactante de fase aguda liberada por el hígado que se une irreversiblemente a la hemoglobina (Hb) libre, producida en procesos de hemólisis intravascular, formando complejos estables (Hp-Hb) y evitando así la oxidación producida por el hierro de la Hb. Estos complejos son eliminados por el sistema reticuloendotelial, sobre todo hígado. Si esta capacidad se satura, disminuye o desaparece la haptoglobina produciéndose hemoglobinuria y perdiéndose hierro.

Es importante corroborar la intercambiabilidad de resultados, ante cualquier modificación o actualización metodológica de las pruebas de laboratorio, de manera que se demuestre la trazabilidad y correcta interpretación de los resultados obtenidos con la nueva técnica en la historia clínica del paciente.

Objetivo: Verificar la intercambiabilidad de resultados de haptoglobina entre dos procesos metodológicos: manual y automatizado.

Material y métodos: Se analizaron un total de 35 muestras de suero representativas de pacientes con sospecha de anemia hemolítica. Se procesaron con la técnica manual habitual basada en inmunodifusión radial con el kit comercial NOR-Partigen® Haptoglobina y con el nuevo método automatizado con el equipo cobas 8000 de Roche Diagnostic mediante un método inmunoturbidimétrico basado en la aglutinación inmunológica.

El cambio de método conlleva un mayor rendimiento analítico y mejora de la productividad, así como una estandarización metodológica que permite mayor reproducibilidad de resultados.

La comparación de métodos se realizó con el programa Medcalc. Para el análisis estadístico se usó el test no paramétrico de regresión de Passing-Bablok, el cual nos permite detectar errores sistemáticos y errores proporcionales y la gráfica de Bland-Altman para ver la concordancia de resultados.

Resultados: Realizando el modelo de Passing-Bablok, donde la variable X correspondía a la haptoglobina con técnica manual (variable independiente) y la variable Y a la haptoglobina en c8000 (variable dependiente) se obtuvo la ecuación de regresión:

Y = - 30,9803 + 0,8514X

PASSING-BABLOK	
Ordenada en el origen A	-30,9803 (-62,6520 - -2,6126)
Pendiente B	0,8514 (0,7281 - 1,0480)
Cusum test para linealidad	Desviación significativa de la linealidad (P<0.05)

En la gráfica de Bland-Altman se observa una dispersión de los datos, más notable cuando los valores son altos.

Conclusiones: 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% incluye el 1 por lo que no existe un error sistemático proporcional.

Por tanto se puede concluir que las determinaciones obtenidas con el método manual y el automático poseen diferencias sistemáticas constantes pero no proporcionales. Así, los métodos son intercambiables pero se deben ajustar los valores de referencia.

Bibliografía:

- Shih AW, McFarlane A, Verhovsek M. Haptoglobin testing in hemolysis: measurement and interpretation. Am J Hematol 2014;89(4):443-7.

466
INTERFERENCIA ANALÍTICA EN LA DETERMINACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS DE DIGOXINA: A PROPÓSITO DE UN CASO

M.D.L.C. Herraiz López, L. Maceda García, S. Lapeña García, S. Molina Blas, C. Sanz Alonso, J. González Arroyo, P. Mate Carmona, S. García Valbuena.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: La digoxina es un fármaco indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, de estrecho margen terapéutico y graves efectos secundarios en casos de sobredosificación.

Sus concentraciones terapéuticas varían entre individuos, aceptándose un intervalo de 0,90–2,00ng/mL en plasma o suero para la mayoría de los pacientes. Concentraciones superiores a 2,50ng/mL suelen producir toxicidad.

La concentración de digoxina suele determinarse por técnicas de inmunoensayo, en nuestro laboratorio utilizamos DGNA DimensionEXL (SiemensHealthineers®).

Es bien conocido que las técnicas de inmunoensayo pueden sufrir interferencias debidas a anticuerpos presentes en la sangre del paciente (anticuerpos heterófilos, autoanticuerpos…), dando resultados falsamente elevados o disminuidos.

Exposición del caso: Mujer de 77 años, pluripatológica (cáncer de mama, hipertensión arterial y pulmonar, asma, hepatocarcinoma, diabetes…) y polimedicada, en tratamiento con digoxina por fibrilación auricular. Destaca un ingreso reciente por neumonía bilateral grave (alta 10 días antes).

Llega al Servicio de Urgencias de nuestro hospital derivada desde su residencia por hipoglucemia, desaturación e hipotensión arterial. Tras pasar 24h en observación, ingresa en planta con diagnóstico principal de neumonía bilateral.

A los 15 días, aún ingresada, solicitan niveles de digoxina en plasma, obteniéndose una concentración de 17,00ng/mL. Tras las pertinentes comprobaciones analíticas, se contacta telefónicamente con su enfermera, quien confirma la administración de medicación intravenosa previa a la extracción.

Se envía una segunda muestra que arroja un resultado de digoxinemia de 19,73ng/mL, por lo que se habla con su médico, quien niega síntomas de intoxicación digitálica, pero suspende la digoxina pautada en espera de comprobar los niveles tras 24h de la última administración. Los nuevos niveles resultan ser de 8,10ng/mL, tras lo que se diagnostica de intoxicación digitálica y se piden niveles de control cada 24h.

Las siguientes muestras dan como resultado 16,80; 15,58 y 18,33ng/mL de forma sucesiva. Ante el inesperado aumento en la digoxinemia y después de confirmar con su médico la suspensión de la administración de digoxina, se sospecha una interferencia analítica.

Se realiza un tratamiento con polietilenglicol a la última muestra analizada y se repite la medición tras centrifugación y recuperación del sobrenadante, obteniendo un valor de 2,30ng/mL, lo que confirma la presencia de un interferente en el plasma de la paciente.

Discusión: La monitorización del tratamiento con digoxina es crucial para garantizar el efecto terapéutico evitando su toxicidad, pero hay que tener en cuenta que existen posibles interferentes que pueden producir valores falsamente elevados o disminuidos.

Ante un resultado de digoxinemia incongruente, es necesario confirmar el resultado y comunicarse con los clínicos para conocer la situación del paciente.

En el caso que presentamos, aunque se trata de una paciente complicada por su situación basal y patologías concomitantes, la ausencia de signos y síntomas de intoxicación digitálica, hace sospechar una interferencia analítica.

La precipitación de inmunocomplejos con polietilenglicol es un método utilizado, aunque no estandarizado, para

eliminar posibles interferentes del suero cuando hay sospecha de interferencias analíticas en un inmunoensayo.

Son necesarios estudios específicos encaminados a identificar posibles interferentes, así como su eliminación, en los métodos de inmunoensayo para la determinación de digoxina.

Bibliografía:

- *Ismail AA. Interference in immunoassay is an underestimated problem. Clinical Biochemistry 39-4. 2002. 366-373.*
- *Dasgupta A. Taking advantage of assay harmonization, biotin interference in the LOCI digoxin assay could be eliminated by using the ADVIA centaur digoxin assay. Annals of clinical & laboratory science 48-5. 2018. 614-617.*
- *Veljkovic K. Reporting of post-polyethylene glycol prolactin: precipitation by polyethylene glycol 6000 or polyethylene glycol 8000 will change reference intervals for monomeric prolactin. Annals of Clinical Biochemistry. 49-4. 2012. 402-404.*

467
INTERFERENCIA ANALÍTICA EN PACIENTE HEMATOLÓGICO

C. Rodríguez García, Y. Posada Franco, I. Jeidane, M. García González, S. Muñoz Madrid, D. López Mecández, C.M. Amor Llamas, M.C. Cárdenas Fernández.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: Las gammapatías monoclonales se entienden como un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de linfocitos B maduros o de células plasmáticas, que producen inmunoglobulinas con un único tipo de cadena ligera y/o pesada, conocida como proteína monoclonal (proteína-M). Estas proteína-M se han identificado como causa común de interferencias en algunos ensayos/métodos químicos de tipo turbidimétrico, nefelométrico o espectrofotométrico.

Exposición del caso: Varón de 83 años que acude a urgencias por disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos. Entre sus antecedentes destaca leucemia linfática crónica, mieloma múltiple (MM) en tratamiento y episodios de anemia hemolítica autoinmune.

Al paciente se le solicita una analítica donde se observa una interferencia en las pruebas de coagulación. En el tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) y fibrinógeno no se obtiene resultado. Por otro lado, en el dímero D sí se obtiene un resultado que no se considera correcto debido a que el valor obtenido en dos repeticiones es muy diferente. Las imágenes de las curvas de seguimiento de la reacción en las que se observa la interferencia se muestran a continuación:

También se produjo una interferencia en la medida de la concentración de algunas magnitudes bioquímicas como la bilirrubina.

Ante estos hallazgos, el paciente fue remitido al servicio de Hematología Clínica de nuestro hospital para la medida de los tiempos de coagulación por métodos manuales que no presentan interferencia. Tras la obtención de resultado mediante este método, se confirma la presencia de algún tipo de interferente en la muestra del paciente que afecta a la medida de varías pruebas.

Discusión: La proteína-M puede causar interferencias en la medida de diferentes pruebas analíticas. Se han descrito varios mecanismos de la interferencia por la proteína-M: la precipitación de la proteína-M, la producción de turbidez de la muestra, la unión de la proteína-M al analito o a un componente del sistema de medición, el efecto de desplazamiento de volumen, el efecto prozona, la hiperviscosidad y la actividad de crioglobulina. El más común es la precipitación de la proteína-M y el aumento de la turbidez de la muestra.

La detección de interferencias analíticas y el análisis de su causa son de gran importancia en el laboratorio. En este caso, tras revelar una interferencia analítica, se ha contribuido a la detección de la progresión del MM del paciente y al diagnóstico de una crioglobulina que no se no conocía previamente y que puede haber influido también en la interferencia descrita.

Los especialistas de laboratorio deben ser capaces de reconocer estas posibles interferencias para ofrecer unos resultados analíticos veraces y con ello poder facilitar nuevos diagnósticos.

Bibliografía:

- Dimeski G. et al. Paraprotein interference with turbidimetric gentamicin assay. Biochemia Medica 2015;25(1):117–24.

468
INTERFERENCIA DE LA CELULARIDAD EN LAS DETERMINACIONES DE PROTEÍNAS, ALBÚMINA, CREATININA E IONES EN ORINA

R. Pliego Morante, L. Pérez Suarez, Á. Martínez Ortega, C. Ríos Campillo, A.L. Qasem Moreno, M. Sanz De Pedro, R. Gómez Rioja.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: Las determinaciones bioquímicas en orina se realizan habitualmente en la misma muestra que el estudio sistemático. De forma óptima, las muestras deberían centrifugarse previo al procesamiento bioquímico para disminuir la posible interferencia por elementos formes, aunque no es la práctica habitual en la mayoría de laboratorios.

Objetivos: Evaluar si la presencia de elementos formes, células o cristales, en muestras de orina interfiere en las determinaciones bioquímicas rutinarias. Evaluar además la diferencia entre las proteínas totales medidas mediante tira reactiva (colorimetría) y espectrofotometría.

Material y métodos: Se recogieron 111 orinas con proteinuria detectable y distintos grados de turbidez. Sistemático y sedimento se analizaron en Aution-Max/Sedimax (Menarini). Posteriormente se midieron proteínas totales (rojo de pirogalol/espectrofotometría), albúmina (turbidimetría), creatinina (enzimática) e iones sodio, potasio y cloro (potenciometría indirecta), en Atellica-CH (Siemens Healthineers) antes y después de centrifugar (3000rpm x 10min).

Las muestras fueron consideradas turbias en base a 3 criterios: por alarma de “claridad” en Aution-Max mediante refractometría (54 muestras con alarma CLA+), según celularidad (>30 células, incluyendo hematíes, leucocitos

o epiteliales, 50 muestras) y por cristaluria (19 muestras). Se calculó la diferencia entre las medias de los parámetros medidos en la muestra centrifugada (C) y sin centrifugar (SC). Los datos obtenidos se analizaron mediante U Mann-Whitney en el programa estadístico SPSS.

Resultados: Se observó una reducción significativa de la concentración de proteínas en las muestras centrifugadas en los grupos con turbidez detectada por Aution-Max y por criterio de celularidad.

U Mann Whitney p	*Diferencia Proteína SC-C (mg/dL)*	*Diferencia Albumina SC-C (mg/dL)*	*Diferencia Creatinina SC-C (mg/dL)*	*Diferencia Sodio SC-C (mmol/L)*	*Diferencia Potasio SC-C (mmol/L)*	*Diferencia Cloro SC-C (mmol/L)*
Turbidez Aution-Max	**0,000**	0,809	0,370	0,597	0,508	0,509
Turbidez células	**0,000**	0,051	0,365	0,170	0,447	0,526
Turbidez cristales	0,249	0,574	0,625	0,259	**0,023**	0,323

La diferencia media de proteínas entre muestras con células, sin centrifugar (55,20mg/dL) y centrifugadas (51,31mg/dL) fue de 3,9mg/dL.

En el 84% de las muestras con celularidad o cristaluria la alarma de turbidez (claridad) del Aution-Max fue positiva.

La diferencia en las proteínas medidas por la tira reactiva y por espectrofotometría entre las orinas clasificadas según turbidez por células fue significativa (p=0,001) en las muestras sin centrifugar, pero no en las muestras centrifugadas (p=0,259). La correlación entre ambos métodos presentó una r=0,95 y una pendiente de 1,12.

Conclusión: El efecto interferente observado en nuestro estudio en las proteínas fue del 7%, que no tiene significación clínica comparándolo con la especificación óptima de error total basada en variabilidad biológica (19,98%). La tira reactiva no parece verse afectada por celularidad, siendo más comparables sus resultados a los obtenidos en orina centrifugada.

La presencia de células en orina puede llegar a ser una interferencia positiva en la determinación de proteínas totales en la misma. Cada laboratorio debería valorar la posibilidad de centrifugar las muestras. En otros parámetros utilizados para la evaluación de daño renal como albúmina, creatinina e iones, no parece que sea necesario.

Bibliografía:

- Sürer H et al. The effect of centrifugation on three urine protein assays: benzethonium chloride, benzalkonium chloride and pyrogallol red. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2014;52(4): 71-73.
- Kramer CK et al. Does bacteriuria interfere with albuminuria measurements of patients with diabetes? Nephrol Dial Transplant. 2009;24(4): 1193-6.
- Bökenkamp A. Proteinuria-take a closer look! Pediatr Nephrol. 2020;35(4): 533-541.

469
INTERFERENCIA DE LA HEMÓLISIS EN LA MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE LA INSULINA EN SUERO CON EL ANALIZADOR ATELLICA CH-IM SOLUTION®

G. González Silva, L. Castellote Bellés, N. Díaz Troyano, M. Giralt Arnaiz, S. Garriga Edo, C. Sanz Gea, L. Conesa Milian, R. Ferrer Costa.

Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona.

Introducción: La insulina es una hormona útil en la evaluación de hipoglucemias, la resistencia a la insulina y el estudio de anomalías de las células β pancreáticas. Para su medida se utilizan métodos inmunoquímicos y se ha descrito interferencia analítica por hemólisis en estos ensayos. Además, se observa la degradación de insulina con el transcurso del tiempo por la enzima insulisina, liberada por los eritrocitos durante la hemólisis.[1]

Objetivo: Estudiar el grado de interferencia (I) por hemólisis y la estabilidad de la medida de la concentración de sustancia de insulina sérica (IRI) a las 3h de su recepción.

Material y método: El estudio se realizó siguiendo el documento técnico de la SEQC[2]. El hemolizado fue preparado mediante rotura osmótica. Se prepararon dos

Dilución	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HBG (mg/dL)	0	25	50	100	200	300	400	500	600	800	1000
IH	0	0	1	1	2	2	3	3	4	4	5
IRI (mU/L) (0h)	12,00	11,82	11,56	11,32	10,81	10,19	9,77	9,07	8,39	7,57	6,92
I (%) (0h)	0	-1,54	-3,71	-5,67	-9,96	-15,08	-18,63	-24,42	-30,13	-36,92	-42,38
IRI (mU/L) (+3h)	11,77	11,45	10,93	10,08	8,22	6,80	5,28	4,39	3,57	2,66	2,17
I (%) (+3h)	0	-2,72	-7,18	-14,36	-30,16	-42,23	-55,14	-62,74	-69,67	-77,40	-81,61

Tabla 1. Grado de interferencia (I) para 12,00 mU/L de IRI. *(Comunicación 469)*

Dilución	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HBG (mg/dL)	0	25	50	100	200	300	400	500	600	800	1000
IH	0	0	1	1	2	2	3	3	4	4	5
IRI(mU/L) (0h)	32,79	32,98	31,62	32,05	31,50	30,93	29,95	29,19	28,36	27,75	27,20
I (%) (0h)	0	0,58	-3,57	-2,27	-3,93	-5,69	-8,66	-10,98	-13,53	-15,39	-17,06
IRI (mU/L) (+3h)	32,42	32,65	31,23	30,32	28,61	24,21	25,69	23,93	20,92	19,76	17,02
I (%) (+3h)	0	0,69	-3,67	-6,49	-11,75	-25,34	-20,76	-26,19	-35,47	-39,07	-47,50

Tabla 2. Grado de interferencia (I) para 32,79 mU/L de IRI. *(Comunicación 469)*

mezclas de suero, uno con interferente y otro sin él, a dos concentraciones, 12,00 mU/L y 32,79 mU/L de IRI. Se realizaron 10 diluciones con concentraciones de masa de hemoglobina sérica (HBG) crecientes. La concentración de IRI y el índice hemolítico (IH) se midieron por duplicado en el analizador híbrido *Atellica CH-IM Solution (Siemens-Healthineers®)* a su recepción (0h) y a las 3h (+3h).

Resultados: Los resultados se muestran en las tablas.

El criterio para establecer el grado de interferencia fue el cálculo del error total observado (<7%). Cuando la HBG es superior a 50 mg/dL (IH=1) se supera el criterio a las 3h de la recepción.

Conclusión: En este estudio se demuestra que la medida de IRI no es estable en presencia de hemólisis. La hemólisis, junto a la demora en la medida de IRI puede conllevar errores analíticos y decisiones clínicas inadecuadas. Por ello sería recomendable rechazar y repetir la medición en una nueva extracción cuando resulte un IH mayor o igual de 1 (>50 mg/dL de HBG).

Bibliografía:

1. Zornitzki, Taiba; Blaychfeld-Magnazi, Moran; Knobler, Hilla; Ulman, Mira (2015). THE EFFECT OF PHLEBOTOMY-INDUCED HEMOLYSIS ON INSULIN LEVEL DETERMINATION. Endocrine Practice, 21(10), 1093–1097.
2. 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.

470
INTERFERENCIA DE VITAMINA C EN LA DETERMINACIÓN DE GLUCOSA Y HEMOGLOBINA EN MUESTRAS DE ORINA

C.G. Puerto Cabeza, N. Padilla Apuntate, J. Cuenca Alcocel, J.L. Bancalero Flores, M. Santamaría González.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: En el análisis químico elemental de orina (tiras reactivas) se han ido añadiendo varios parámetros para su valoración clínica y/o posibles interferencias analíticas, entre ellos el ácido ascórbico o vitamina C (vitC). La vitC pertenece al grupo de las vitaminas hidrosolubles cuyo exceso es eliminado por la orina. El RDI, Dietary Reference Intakes, según la reglamentación europea para la vitC es de de 90mg/día para hombres y 75mg/día para mujeres.

Objetivos: Estudiar la interferencia de vitC en la determinación de glucosa y hemoglobina en muestras de orina.

Materiales y métodos: El protocolo para el estudio de interferencias se diseñó en base al documento técnico "Procedimiento para el estudio de interferencias exógenas en la medición de magnitudes biológicas"[1].

Las situaciones estudiadas fueron: presencia de hemoglobina en orina en concentraciones de 0,03, 0,06 y 1 mg/L y presencia de glucosa en orina en concentraciones de 50, 100 y 1000mg/dL (concentraciones extrapoladas tras determinación semicuantitativa). Para ello se prepararon:

- Una disolución con concentración de vitC=20g/L (concentración 20 veces mayor que la máxima cuantificable por el equipo).
- Un pool de 20 mL de muestras de orina para cada parámetro y concentración estudiada.
- Dos mezclas para cada parámetro y concentración:
  - 9,5mL pool + 0,5 mL de agua milliQ →Mezcla (A), sin interferente.
  - 9,5mL pool + 0,5 mL disolución de VitC → Mezcla (B), con interferente.

Se realizaron disoluciones seriadas de las mezclas A y B para cada pool, obteniendo así concentraciones crecientes del interferente, manteniendo la concentración de glucosa y hemoglobina en cada caso. Se realizó la tira reactiva para cada disolución (A.MENARINI diagnostics ®).

Resultados: Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

[vitC] g/L	H1(μg/L)	H2(μg/L)	H3(μg/L)	G1 (mg/dL)	G2 (mg/dL)	G3 (mg/dL)
0	0,03	0,06	1	50	100	1000
0,2	0,015	0,04	1	0	50	1000
0,4	0	0,02	1	0	0	1000
0,6	0	0,01	1	0	0	1000
1	0	0	1	0	0	1000

H: Hemoglobina; G: Glucosa.

Conclusión: La vitC es un potente oxidante, su presencia en muestras de orina, incluso en pequeñas cantidades (0,2g/L) interfiere en la determinación de glucosa y hemoglobina pudiendo originar falsos negativos, ya que en la técnica de ambos parámetros actúan enzimas peroxidasas-oxidasas y la vitC compite con la enzima por la oxidación del parámetro.

La magnitud de dicha interferencia depende tanto de la concentración de glucosa y hemoglobina como de la concentración de vitC presente. Se observa un comportamiento similar de ambos parámetros: solamente en concentraciones bajas se ven interferidos con vitC.

La introducción de la determinación de vitC en la tira reactiva de orina es una herramienta válida para evitar falsos negativos de glucosa y hemoglobina, de manera que ante un resultado positivo en vitC estaría indicada la realización del sedimento urinario.

Bibliografía:

- López Martínez R. M. Procedimiento para el estudio de interferencias exógenas en la medición de magnitudes biológicas. Documento técnico. Rev Lab Clin. 2018;11(3):147-152.
- Salman Alzaben A. The Potential Influence of Vitamin A, C, and D and Zinc Supplements on the Severity of COVID-19 Symptoms and Clinical Outcomes: An Updated Review of Literature. ISSN: 2347-467X, Vol. 08, No. (3) 2020, Pg. 703-714.
- Mateu de Antonio J. Micronutrientes en fórmulas de nutrición enteral. ¿Es posible innovar?. ISSN: 1699-5198.

471
INTERFERENCIA EN HEMOGLOBINA GLICOSILADA

E. Barbón Alonso, C. Armendáriz Brugos, M. Vallejo Ruiz.

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Introdución: El intercambio iónico separa las especies de hemoglobina basándose en las diferencias de carga y tiempo de elución entre la HbA1c y otras hemoglobinas.

La presencia de una variante de hemoglobina provoca una alteración en la retención.

La coelución de la variante de hemoglobina con la HbA1c provocará una gran sobreestimación de la HbA1c, mientras que la coelución de la variante de hemoglobina con la hemoglobina A subestimará los resultados de HbA1c.

Cuando los derivados glucosilados de la variante de hemoglobina coeluyen con la HbA1c, y la variante de hemoglobina no glucosilada se resuelve de la hemoglobina A, se produce una sobreestimación de la HbA1c.

Exposición del caso: Mujer procedente de Colombia, de 41 años, diagnosticada desde los 20 de SOP, que se realiza analítica de control por primera vez en nuestro centro. En la analítica cabe destacar Hb: 12.8 g/dL (VR: 12-16), Hto 39% (VR: 34-47) y VCM: 78 fL (VR: 77-95).

Al realizar la determinación de hemoglobina glicosilada por cromatografía líquida de intercambio catiónico se detecta una banda de hemoglobina anómala (40,7% del total), que en electroforesis capilar se sitúa en la región de Hemoglobina D, sin poder descartar otras variantes sin un estudio genético. En un primer momento se informa una hemoglobina glicosilada de 11,4%.

En el estudio genético se detecta una mutación compatible con variante de cadenas beta de la globina, sin repercusión clínica.

Para confirmar el resultado de la hemoglobina glicosilada se realiza una cromatografía de afinidad al boronato, y se obtiene una Hemoglobina glicosilada de 9%.

Discusión: Cada método de determinación de la HbA1c, puede verse afectado en mayor o en menor medida por las numerosas variantes de hemoglobina existentes que interfieren en el análisis. Los resultados pueden aumentar o disminuir, dependiendo del método y de la variante presente por lo que es necesaria la utilización de un método adecuado.

El laboratorio debe buscar una estrategia en la que cuando se detecte una variante de hemoglobina, esta sea caracterizada para ver en qué grado puede afectar a la valoración de HbA1c por el método utilizado rutinariamente. Si se descubre que hay interferencia se debe buscar un método alternativo que no se vea influenciado por esta variante, como es el caso de la cromatografía de afinidad al boronato que está basado en las diferencias estructurales entre componentes glicados y no glicados.

En nuestro caso la variante de esta paciente eluye en la región de la hemoglobina D y el equipo hace la estimación del valor de HbA1c considerándola como tal por probabilidad estadística de frecuencia de esta variante en la población. Sin embargo, al hacer el estudio genético se ve que se trata de otra variante en la que hay que considerar que la fracción a descontar para el cálculo de la hemoglobina glicosilada es mayor.

Es por ello que en adelante se sugiere al clínico hacer el seguimiento de la glucemia de esta paciente con otro tipo de pruebas como la fructosamina, o por cromatografía de afinidad al boronato.

Bibliografía:

- Dominguez Pascual I. Interferencia en la medición de la hemoglobina glicosilada: a propósito de un caso. Ed. Cont. Lab. Clin 41: 34 - 40.
- Little R et al. A review of variants Hemoglobin interfering with Hemoglobin A1c Measurements. J Diabet Scit Technol 2009;3(3):446-451.
- Little R et al. Effects of 49 Different Rare Hb Variants on HbA1c Measurement in Eight Methods. J Diabet Sci Technol 2015;9(4):849-856.

472
INTERFERENCIA EN LA DETERMINACIÓN DE ALBÚMINA EN ORINA CAUSADA POR MESALAZINA: A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Martinez De La Puente Molina, L. Salazar Ibañez, A. Belaustegui Foronda, D. Jimenez González, R. Perez Garay, J.F. Izquierdo Quirce, L. Izquierdo Velasco, J.I. San Pedro García.

Hospital de Cruces, Barakaldo.

Introducción: La determinación de diversos analitos en orina puede verse afectada por la presencia ocasional de moléculas como fármacos o sus metabolitos.

La mesalazina o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) es un fármaco de la familia de los salicilatos que inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. Debido a este mecanismo de acción, presenta propiedades antiinflamatorias y es utilizada como tratamiento en procesos inflamatorios intestinales tales como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn.

Exposición del caso: Se recibe en el laboratorio la orina de una mujer de 19 años para analítica rutinaria. La orina presenta un valor de proteína de 20 mg/dL (139 mg/g de creatinina), sin otros datos de interés. La determinación de albúmina en orina en el analizador ADVIA 2400 (Siemens Healthcare) indica que se ha superado el límite máximo de absorbancia.

El método utilizado para la determinación de albúmina en orina es una inmunoturbidometría potenciada con polietilenglicol (PEG). Inicialmente la muestra se incuba con PEG unos minutos, tras los cuales se añade un segundo reactivo, que contiene anticuerpos frente a la albúmina humana. El complejo resultante genera turbidez, que se mide a 340 nm.

Una curva normal de reacción para la albúmina en orina mostraría una absorbancia tras la adición del PEG que apenas supera las 0.03 unidades de absorbancia. Sin embargo, en la curva de reacción artefactada que presentamos, destaca una absorbancia inicial desproporcionada que alcanza el límite superior de 3.0, junto con una gráfica de reacción aberrante. Esto indicaría la presencia de un interferente, siendo además incongruente con la proteinuria y la clínica de la paciente.

Revisando la bibliografía, no se ha descrito previamente ninguna interferencia entre la medicación habitual de la paciente y la determinación de la albuminuria por el método descrito previamente. Sin embargo, en 2019 el Centro de Información de Medicamentos (CIMA) publica

una modificación en la ficha técnica de la sulfasalazina (sulfapiridina + mesalazina), que describe que tanto este compuesto como sus metabolitos pueden interferir en la absorbancia UV, en especial a 340 nm. La paciente, en realidad, está en tratamiento de su colitis ulcerosa con mesalazina, principio activo resultante del metabolismo del profármaco mencionado.

Al estar descrita una interferencia precisamente a la longitud de onda a la que se mide la albúmina por nuestro método (340 nm), siendo además el único analito que se determina a dicha longitud en orina, todo parece indicar que la mesalazina podría ser la responsable de la interferencia detectada.

Discusión: La detección de interferencias en el laboratorio y su filiación puede ser ardua y complicada y en muchos casos poco concluyente. El caso presentado, afortunadamente, parece señalar a la mesalazina como responsable de la interferencia detectada, contando además con el respaldo de fuentes fiables como el CIMA. Como perspectiva futura, sería interesante ampliar el estudio con otros pacientes en tratamiento con mesalazina o sus derivados para contar con más casos que apoyen nuestro hallazgo.

Bibliografía:

- Centro de Información de Medicamentos CIMA. Ficha técnica Sulfasalazina. 2019. https://cima.aemps.es/cima/psusa.do?metodo=verDoc&id=1477.

473
INTERFERENCIA EN LA DETERMINACIÓN DE INSULINA POR ANTICUERPOS ANTI-INSULINA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Á. Arrabal Alonso, J. Núñez Rodríguez, S. Gundín Menéndez, R. Sáez De La Maleta Úbeda, A. De Miguel Del Barrio, J. Fernández Castro, E. Asensio Montañés, V. Villamandos Nicás.

Hospital Universitario, Burgos.

Introducción: La existencia de inmunocomplejos hormona-anticuerpo ("macrohormonas") es bien conocida. Aunque la macroprolactina es la mejor caracterizada, se han descrito macrocomplejos para otras hormonas, incluida la insulina.

Estos inmunocomplejos plantean un desafío al determinar hormonas por inmunoensayo, ya que pueden conducir a una elevación importante de las concentraciones sanguíneas. En el caso de los anticuerpos anti-insulina, pueden interferir con su bioactividad, llegando a causar trastornos clínicos, siendo su detección de gran utilidad diagnóstica.

Presentamos el caso de un paciente con hipersensibilidad a múltiples análogos de insulina cuya evolución y síntomas se podrían englobar dentro del síndrome de anticuerpos anti-insulina exógena (EIAS).

Exposición del caso: Hombre de 63 años pluripatológico complejo, a destacar: diabetes mellitus tipo 2 de larga data, enfermedad renal crónica estadio 3b y cirrosis hepática con descompensaciones ascíticas, realizando paracentesis evacuadoras.

Antecedentes de ingreso en 2013 por reacción alérgica local inmediata a insulina levemir, glargina, NPH y glulisina, sin presentar reacción a Lispro-NPL (Humalog mix). Pruebas epicutáneas negativas. Presentó varios ingresos posteriores con necesidad de insulinización, administrando Lispro-NPL sin incidencias.

En seguimiento por Endocrinología desde mayo de 2021 por reacción cutánea a insulina (Lispro-NPL) en zona de administración. Tiene pautado a su vez semaglutida. Destaca en analítica: glucosa 86 mg/dL (70-100), insulina 546 µU/mL (5-25), péptido C 17.8 ng/mL (0,8-4,2), urea 235 mg/dL (10-50), creatinina 2.45 mg/dL (0,7-1,20). Recientemente ha sufrido hipoglucemias durante las paracentesis, requiriendo ingreso.

Ante el elevado valor de insulina y sospecha de posible interferencia por Ac anti-insulina, se realiza inmunoprecipitación con polietilenglicol (PEG) obteniendo una recuperación del 34,4%, orientándonos hacia la presencia de inmunocomplejos. La presencia de Ac anti-insulina se confirma por método radioisotópico (porcentaje de fijación: 76%; positivo>8.2%). Se comunica la interferencia y los anticuerpos a su endocrinólogo, que le cambia el tratamiento, manteniendo la semaglutida en su vida diaria.

Discusión: El laboratorio clínico tiene un papel muy importante a la hora de detectar interferencias analíticas, siendo de gran apoyo diagnóstico al especialista. Ante la sospecha de "macroinsulina" generada por Ac anti-insulina, la inmunoprecipitación con polietilenglicol (PEG) es un método práctico de *screening* de complejos insulina-anticuerpo, disminuyendo la recuperación de insulina en el sobrenadante después de la precipitación del suero con PEG.

A diferencia de la mayoría de complejos de macrohormonas que parecen biológicamente inactivos, los anticuerpos que se unen a la insulina alteran su farmacocinética y/o farmacodinámica, tanto en pacientes que nunca han recibido tratamiento (síndrome autoinmune a la insulina o enfermedad de Hirata) como en pacientes con diabetes tratados con análogos de insulina (EIAS). En ambas situaciones, los pacientes pueden presentar resistencia a la insulina y/o hipoglucemia, ya que el anticuerpo "secuestra" la insulina liberada/administrada, disociándose del complejo en momentos fisiológicamente inapropiados.

En nuestro caso, podría tratarse de un EIAS, que explicaría las hipoglucemias, no obstante al ser un paciente pluripatológico podría atribuirse a otras causas. El péptido C podría ser una alternativa para evaluar la producción endógena de insulina. Sin embargo, la elevación de péptido C que presenta podría estar falsamente aumentada debido al daño renal que padece.

Bibliografía:

- Church D, Cardoso L, Bradbury S, et al. Diagnosis of insulin autoimmune syndrome using polyethylene glycol precipitation and gel filtration chromatography with ex vivo insulin exchange. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2017.86 (3):347-353.
- Jerkins T, Bell DSH. Development of Exogenous Insulin Antibody Syndrome in a Patient with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Successfully Treated with Oral Immunosuppressive Monotherapy. *Diabetes Ther*. 2021. 12(10):2795-2799.
- Xiaolei Hu, Fengling Chen. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients. Endocrine Connections. 2018. 7: 47-55.

474
INTERFERENCIA EN LA DETERMINACIÓN DE LA HEMOGLOBINA GLICADA POR LA PRESENCIA DE UNA HEMOGLOBINOPATÍA HOPE HETEROCIGOTA

Y. Fernández Cladera, M.J. De La Vega Prieto, F. Gómez Bernal, C. Ferrer Moure, E. Laburu Dañobeitia.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

Introducción: La hemoglobina glicada (HbA1c), de acuerdo con la definición de la *International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)* es un término genérico que se refiere a un grupo de sustancias que se forman a partir de reacciones bioquímicas entre la hemoglobina A (Hb A) y algunos azúcares presentes en la circulación sanguínea.

Hay una relación directa entre el porcentaje de la HbA1c y el promedio de glucosa sérica ya que la glicación de la hemoglobina es un proceso relativamente lento, no-enzimático, que sucede durante los 120 días de la vida media del eritrocito y que termina en la glicación irreversible de la hemoglobina de los glóbulos rojos hasta su muerte, por lo que la HbA1c refleja la glucemia media del individuo en los tres a cuatro meses previos a la toma de muestra.

Exposición del caso: Paciente varón de 52 años seguido en la consulta de endocrinología por Diabetes Mellitus (DM) tipo 1. Se realizó una analítica de control de bioquímica y hematimetría encontrando una anemia microcítica sin ferropenia. Se determinó la HbA1c para el control de la DM obteniéndose un valor de 90.5%. La determinación de la HbA1c se realizó por HPLC en el equipo DC 10 TM Bio-rad encontrando en el cromatograma un pico abundante provocando una interferencia en la zona donde eluye la HbA1c. Dado que un nivel tan alto de HbA1c es incompatible con las posibilidades fisiológicas, se sospechó de la presencia de una variante de hemoglobina coeluída con la HbA1c.

Para identificar esta variante se realizó el estudio molecular del gen de la β globina y la secuenciación del ADN. El paciente presentó la mutación CAG>TAG en el codón 39 en el 2º exón del gen beta en un alelo, que determina la ausencia de síntesis de cadena β por el alelo mutado, correspondiente a un β0 talasemia heterocigota. Por otra parte, también presentó la mutación GGT>GAT en el codón 136 del 3º exón del gen beta en un alelo que determina el cambio del aminoácido glicina (Gly) por ácido aspártico (Asp) en la posición 14 de la hélice H de la cadena β codificada por el alelo mutado, correspondiente a la hemoglobinopatía Hope heterocigota.

En el informe del Laboratorio, se hicieron constar estos dos hallazagos y la interferencia causada en la HbA1c dando como solución la posibilidad de determinar la fructosamina o la albúmina glicada para el control de la glucemia.

Discusión: La hemoglobina Hope es una variante inestable, clínicamente asintomática, de la cadena β de globina que muestra una menor afinidad por el oxígeno, lo que explica su inocuidad. La hemoglobina Hope se caracteriza por una mutación β(136Gly-->Asp) que provoca que la HbA1c y hemoglobina Hope eluyan conjuntamente en la columna de HPLC, lo que lleva a una sobreestimación del valor.

En los casos en los que la determinación de HbA1c no sea fiable, se recomienda el uso de otras pruebas de laboratorio, como la fructosamina o la albúmina glicada ya que las hemoglobinopatías no afectan en su medida.

Bibliografía:

- Diabetes Res Clin Pract. 2020 July ; 165: 108233. doi:10.1016/j.diabres.2020.108233.
- National Glycohemoglobin Standardization Programme Website. Factors that interfere with HbA1c test results. Accessed August 21, 2019. http://www.ngsp.org/factors.asp.

475
INTERFERENCIA POR ANTICUERPOS HETEROFÍLICOS (AC-HT) EN ENSAYO DE CONFIRMACIÓN DE ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VHB (AGHBS), EN ATELLICA IM ANALYZER

M. Muñoz Calero, S. Castañeda Nieto, D. Rodriguez Cano, F. Rodríguez Cantalejo.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción: Los Ac-HT son inmunoglobulinas (Ig) humanas que aglutinan moléculas o hematíes de otras especies. Aunque su prevalencia es desconocida, su importancia ha aumentado en los últimos años con la llegada de los fármacos biológicos con anticuerpos monoclonales

La identificación de este tipo de Ac es un reto para el laboratorio ya que pueden producir interferencias en los ensayos de quimioluminiscencia al reaccionar con los Ac del ensayo generando resultados que no se corresponden con el estado del paciente. Este tipo de interferencias son difíciles de reconocer, pero los laboratorios deben tener procedimientos para la reevaluación de resultados que sean incoherentes con la patología clínica del paciente.

El ensayo Atellica IM HBsII es un inmunoensayo quimioluminiscente directo tipo sándwich empleado para medir AgHBs. En el ensayo se utilizan Ac monoclonales anti-AgHBs murinos marcados con biotina y Ac monoclonales anti-AgHBs marcados con éster de acridinio. En el caso del ensayo Atellica IM HBsII Conf, previamente se incuba dos alicuotas con reactivo neutralizante (con Ac policlonal anti-AgHBs) y reactivo control, comparando las lecturas entre ambas reacciones de Atellica IM HBsII para calcular la neutralización porcentual relativa.

Exposición del caso: Se presentan dos casos: Al *Paciente 1* se le solicitó una serología de control previa a la diálsis y a la Paciente 2 una serología del primer trimestre de embarazo (Resultados en *Tabla 1*).

	Paciente 1	Paciente 2
Ac anti-core totales	Negativo (<0,1)	Negativo (<0,1)
AgHBs	Reactivo (8,53)	Reactivo (2,14)

Tabla 1.

Se activa el protocolo para el manejo de resultados de AgHBs en zona gris. Tras centrifugación, se determina una segunda vez el AgHBs, resultado en ambos reactivos. Se lleva a cabo entonces una confirmación de reactividad del AgHBs por técnica de neutralización de antígenos, confirmándose la positividad de los mismos.

Los pacientes presentan previos negativos para serología de VHB y bioquímica hepática normal. En historia clínica no

se refleja vacunación reciente ni antecedentes de interés.

Se ampliaron pruebas serológicas de infección aguda: Ac Core IgM y Ag "e" del VHB (AgHBe), además de carga viral (CV). (Resultados en *Tabla 2*)

	Paciente 1	Paciente 2
Ac Core IgM	Negativo (0,09)	Negativo (0,00)
AgHBe	Negativo (0,00)	Negativo (0,00)
CV	No detecta	No detecta

Tabla 2.

Ante la discrepancia del test confirmatorio de AgHBs frente al resto de pruebas de infección aguda y teniendo en cuenta los antecedentes clínicos, se sospecha de interferencia en la medición del AgHBs.

Se trataron las muestras con polietilenglicol (PEG), un agente neutralizante que precipita complejos proteícos circulantes en sangre. En ambos casos se negativizó el AgHBs (<0,3) y la prueba de neutralización, confirmándose la interferencia con Ac-HT.

Discusión: Los Ac-HT aglutinan los Ac del ensayo, obteniéndose resultados falsamente positivos y discordantes con el estado de los pacientes que nos ocupan.

Disponer de protocolos de actuación mediante la realización de pruebas complementarias (AgHBe y CV) y tratar las muestras con PEG, permitieron reconocer la interferencia por Ac-HT en ambos ensayos, evitando así realizar pruebas y consultas complementarias. Contribuyendo de esta forma a una correcta interpretación de los resultados.

Bibliografía:

- Ismail AA. Interference from endogenous antibodies in automated immunoassays: what laboratorians need to know. J. Clin Pathol. 2009; 62: 673-8.
- Granada ML, Rodríguez Espinosa J. Interferencias por anticuerpos en la valoración bioquímica de la función tiroidea. Endocrinología y Nutrición, 2000; 47 (3): 71-2.

476
INTERFERENCIA POR BIOTINA EN LA DETERMINACIÓN DE PTH Y 25OH-VITAMINA D. CASO CLÍNICO

J. Iglesias Rodríguez, J.M. Blasco Mata, E. Ferreira Alonso, C. De Paz Poves, R. Galiano García, F. González Álvarez, C. García Gil-Albert, N. Avello Llano.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: Los inmunoensayos son una técnica ampliamente empleada en el laboratorio clínico para determinar la concentración sérica de fármacos, biomarcadores y hormonas. Uno de los principios en los que se basan muchos de ellos es la interacción altamente específica entre biotina y estreptavidina.

La biotina es una vitamina hidrosoluble, cofactor de diferentes carboxilasas metabólicas y cuya suplementación se recomienda para diferentes afectaciones. Por ello, y ante su escasa toxicidad, múltiples suplementos vitamínicos la presentan en su formulación.

Exposición del caso: Paciente de 57 años en Hemodiálisis por enfermedad renal crónica, al que se le solicita cuantificación en suero de paratohormona (PTH) y 25OH-vitamina D (calcidiol). Las determinaciones de ambos analitos se realizan en un autoanalizador Cobas e801, empleando los reactivos Elecsys PTH y Elecsys Vitamin D total III (Roche). Se observaron discordancias respecto a los resultados previos sin existir tampoco cambios en el estado clínico ni tratamientos del paciente (Tabla 1).

	Previos		**Interferencia**
	16/12/2020	*10/03/2021*	*16/06/2021*
PTH (pg/mL)	397	115	73
Calcidiol (ng/mL)	31,3	70,7	> 200

Ante estos resultados, se sospecha la presencia de algún factor interferente en el suero del paciente, que se confirma mediante el procedimiento de eliminación de interferentes descrito por Piketty *et al.* Los resultados obtenidos tras la aplicación de este procedimiento en la muestra del 16/06/2021 fueron de 582 pg/mL para la PTH y de 33,7 ng/mL para el calcidiol.

Posteriormente, se confirmó la toma de suplementos vitamínicos con biotina, presentando en esos momentos una concentración de biotina en suero de 95.792 ng/L (Reference Laboratory). El paciente abandonó el suplemento vitamínico y se realizaron nuevas analíticas (Tabla 2). Los niveles de biotina descendieron hasta 25.333 ng/L al mes de abandonar el tratamiento suplementario.

	Sin suplemento vitamínico	
	13/10/2021	*16/03/2022*
PTH (pg/mL)	1.424	768
Calcidiol (ng/mL)	4,2	27,3

Discusión: Los inmunoensayos pueden verse afectados por diferentes interferentes, entre los que destacan la presencia en el suero de los pacientes de factor reumatoide/anticuerpos heterófilos, anticuerpos anti-estreptavidina y, como ocurre en el presente caso clínico, altas concentraciones de biotina.

La biotina se encuentra en una gran variedad de suplementos vitamínicos de fácil acceso al público y que no suelen considerarse como fármacos, por lo que su ingesta no suele comunicarse al facultativo.

En este caso clínico, el laboratorio clínico jugó un importante papel para detectar la interferencia analítica ante resultados de PTH y vitamina D discordantes. Como primer paso para confirmar esta sospecha, se incubó el suero del paciente con micropartículas cubiertas de estreptavidina, que fueron posteriormente retiradas y se cuantificaron nuevamente los analitos, observándose valores acordes a los esperados en este paciente. Además, los niveles de biotina en sangre (95.792 ng/L) se encontraban por encima del nivel máximo de biotina aceptada por el fabricante para PTH (50.000 ng/L), pero no así para calcidiol (600.000 ng/mL).

La retirada de los suplementos vitamínicos confirmó la sospecha de interferencia por biotina, observándose un descenso en los niveles séricos de esta vitamina, así como unos niveles de PTH y vitamina D acorde con los resultados históricos del paciente y su clínica.

Bibliografía:

- Martín-Calderón, JL. Biotin Interference in Several Electrochemiluminescence Immunoassays (Eclia). *Anales de La Real Academia Nacional de Farmacia*. 87(03): 239-246 (2021).
- Piketty, ML.High. Dose Biotin Therapy Leading to False Biochemical Endocrine Profiles: Validation of a Simple Method to Overcome Biotin Interference. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 55, 6: 817-25 (2017).

477
INTERFERENCIA POR MACROTROPONINA I: A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Bastida Saenz, A. Herrera Diaz, C. Molinuevo García, B. Fernandez Benito, A. Agirrebaltzategi Revilla.

Hospital Universitario de Álava, Vitoria.

Introducción: Las troponinas (Tn) son una familia de proteínas presentes en las fibras musculares esqueléticas y cardiacas que se encargan de la contracción muscular. En concreto, la TnI y TnT son consideradas cardioespecíficas, convirtiéndose así en el marcador bioquímico más sensible y específico de daño miocárdico.

La determinación de los niveles de Tn en el laboratorio juega un papel fundamental en el diagnóstico y manejo del síndrome coronario agudo, ya que una elevación paulatina de su concentración es indicador de que el paciente está sufriendo un infarto agudo de miocardio.

Sin embargo, podemos encontrarnos situaciones de pacientes que no presentan clínica cardiaca pero mantienen a lo largo del tiempo niveles elevados de Tn. En estos casos, es importante valorar que la elevación se deba a una interferencia analítica y descartar esa posibilidad.

Exposición del caso: Paciente de 42 años que acude al servicio de urgencias con sensación nauseosa y dolor epigástrico que empeora e irradia hacia la espalda. Analíticamente destaca la elevación de Troponina I: 2844 ng/L (VR 0-34.2 ng/L), sin presencia de clínica cardiaca.

Como consecuencia de esta elevación, el paciente es ingresado a cargo de cardiología donde se repiten las determinaciones de TnI diariamente, observándose siempre niveles elevados (tabla 1). Dado que el paciente permanece asintomático, recibe el alta con control en 3 meses.

El paciente ingresa nuevamente en el servicio de cardiología tras una elevación de la TnI en la analítica de los 3 meses, que se confirma de forma urgente. El paciente continúa asintomático. La variación de los niveles de TnI durante el ingreso está recogida en la tabla 1.

FECHA ANÁLISIS		Tn I (VR 0-34.2 ng/L)
PRIMER EPISODIO	Urgencias	2844 ng/L
	Día 1	1731 ng/L
	Día 3	1628 ng/L
SEGUNDO EPISODIO	Analítica control	2452 ng/L
	Urgencias	4405 ng/L
	Día 1	4990 ng/L
	Día 2	2800 ng/L
	Día 3	2915 ng/L

Tabla 1. Niveles de TnI del paciente a lo largo del tiempo.

Ante unos niveles elevados de TnI de manera continuada y sin evidencia de alteraciones cardiacas, se sospecha la presencia de Macrotroponina I, un inmunocomplejo de TnI-IgG biológicamente inactivo que aumenta la vida media de la Tn lo que provoca que se detecten niveles continuamente elevados en sangre. La presencia de Macrotroponina I se confirma mediante precipitación con polietilenglicol, siendo el resultado final TnI 3 ng/L y el previo a la precipitación 3400 ng/L (0.088 % recuperación). La muestra se envía a nuestro laboratorio de referencia que confirma el diagnóstico.

Discusión: En nuestro laboratorio, la determinación de troponinas cardiacas se realiza mediante inmunoensayo y está sujeta a posibles interferencias analíticas: presencia de anticuerpos heterófilos, interferencia por factor reumatoide y formación de macrocomplejos.

En el caso de nuestro paciente, el clínico consultó al laboratorio como consecuencia de la elevación persistente de TnI sin presencia de clínica cardiaca. Desde el laboratorio se sospechó de una posible interferencia analítica, en concreto presencia de Macrotroponina I, que fue confirmada mediante precipitación con polietilenglicol tanto por nuestro laboratorio como por el de referencia.

Bibliografía:

- Warner JV, High incidence of macrotroponin I with a high-sensitivity troponin I assay, Clin Chem Lab Med, 54 (11), 2016, 1821-1829.
- Chew-Harris J, Deciphering a macro-troponin I complex; a case report, Clin Chem Lab Med, 55(4), 2017, 77-79.
- Legendre-Bazydlo LA, Persistent Increase of Cardiac Troponin I in Plasma without Evidence of Cardiac Injury, Clinical Chemistry, 56(5), 2010, 702–707.

478
INTERFERENCIA POR PARAPROTEÍNA IGM EN EL ENSAYO UREA EN SUERO EN ATELLICA® CH ANALYZER, A PROPÓSITO DE 2 CASOS

D. Jiménez González, B. Fernández Da Vila, P. Conde Rubio, A. El Moutawakil El Alami, A. Belaustegui Foronda, A. García De Vicuña Meléndez, E. Martínez De La Puente Molina.

Hospital de Cruces, Barakaldo.

Introducción: Las interferencias por paraproteínas, tanto por causas físicas como espectrales, son una causa común de interferencias en algunos parámetros de bioquímica, entre ellos: sodio, fosfato, la bilirrubina, acido úrico y urea.

En este caso, exponemos las dos primeras interferencias por paraproteínas de tipo IgM en pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström (MW) en el ensayo de urea en el módulo de bioquímica del analizador Atellica™ Solution de Siemens Healthineers.

Exposición del caso: El ensayo Atellica CH Urea Nitrogen para la determinación de urea en suero, plasma y orina se basa en la reacción enzimática de Roch-Ramel utilizando ureasa y glutamato deshidrogenasa. En esta reacción la urea se hidroliza en presencia de agua y ureasa para producir amoniaco y dióxido de carbono. El amoniaco reacciona con 2-oxoglutarato en presencia de glutamato deshidrogenasa y dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADH). La oxidación de NADH en dinucleótido de nicotinamida y adenina oxidado (NAD) se mide como una

tasa de reacción inversa a 340/410 nm (1).

En la interferencia por paraproteína de tipo IgM en suero, tal y como recoge Oudart et al (2), existe una elevación de la absorción en la curva de reacción al añadir el reactivo 1 lo que acaba generando concentraciones falsamente elevadas de urea.

Desde el año 2020 estamos utilizando el analizador Atellica para la determinación de urea y hasta la fecha de hoy (05/2022), solo hemos encontrado dos pacientes en los cuales se vea interferida, ambos diagnosticados de MW.

En nuestro laboratorio ante una interferencia por paraproteínas utilizamos los dispositivos de ultrafiltración Centifree®, tamaño poro 30.000 Da, para separar las paraproteínas y volver a determinar, la urea en este caso, del filtrado.

En ambos casos, al validar observamos que las concentraciones de urea no cuadraban dentro de los evolutivos del paciente y que además ambos estaban diagnosticados de MW por lo que sospechamos de una interferencia por paraproteínas. Una vez filtrado el suero, las concentraciones de urea descendieron y las longitudes de onda de absorción se modificaron de manera significativa, sobre todo la longitud de referencia, 410 nm, que adquiere absorbancias alrededor de 0.

Tabla 1.

	IgM (mg/dL)	Urea (mg/dL)	Longitud de onda y absorbancia tras R1	Urea filtrada (mg/dL)	Longitud de onda y absorbancia filtrado tras R1
Caso 1	4310	96	340nm - 1900 410nm -500	47	340nm - 1300 410nm - 0
Caso 2	7230	51	340nm – 2100 410nm -700	41	340nm - 1300 410nm - 0

Desde el primer caso se le transmitió a Siemens el hallazgo de esta interferencia, transmitiéndonos que hasta la fecha era la primera notificación de esta en Atellica.

Discusión: El reto, tal y como se expone en los valores de la tabla 1, es que no siempre las elevaciones de urea se encuentran muy por encima del valor de referencia y además las concentraciones de IgM no parecen estar relacionadas con el falso aumento de la concentración de urea, por lo que es crucial al validar valorar el valor de referencia del cambio para detectar la interferencia.

Bibliografía:

- Instrucción de uso Urea Nitrogen - Atellica CH - Rev 03 (2020-08)
- Oudart, J.-B., Ok, V., Faucon, C., Zucchini, L., Chiron, A., Maquart, F.-X., & Ramont, L. (2013). Interference of M-paraprotein in automated urea assays. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 51(7). https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0565.

479
INTERFERENCIA POR PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-T4: A PROPÓSITO DE UN CASO

N.M. Aguado Márquez, A. Torregrosa Benavent, A. Redruello Alonso, L. De La Casa Domingo, M. Boufounas, E. Jaime Lara, F.J. García Íñigo, M.L. Casas Losada.

Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.

Introducción: La determinación de hormonas tiroideas es clave en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de patologías de la glándula tiroides. La TSH (hormona estimulante del tiroides) es secretada por la hipófisis y actúa como principal regulador de la secreción de tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L). De esta forma, pequeños aumentos de T4L y T3L conllevan la inhibición de TSH, y viceversa. Los distintos patrones funcionales tiroideos se recogen en la Tabla 1.

TSH sérica	T4 libre	T3 libre	Diagnóstico clínico
Normal	Normal	Normal	Eutiroidismo
↑	Normal	Normal	Hipotiroidismo subclínico
↑	↓	↓/n	Hipotiroidismo
↓	Normal	Normal	Hipertiroidismo subclínico
↓	↑	↑/n	Hipertiroidismo

Tabla 1. Patrones funcionales tiroideos.

Exposición del caso: Mujer de 73 años en seguimiento por Endocrinología por diagnóstico de hipotiroidismo primario autoinmune subclínico por enfermedad de Hashimoto, en tratamiento con levotiroxina y con buen control clínico-analítico.

En analítica de control rutinaria, analizada mediante Advia Centaur (Siemens), se observa TSH de 16.96 µU/ml [0.55 – 4.78] junto a T4L de 2.70 ng/dl [0.78 – 2.19] y T3L de 2.4 pg/mL [2.8 – 5.2]. Ante la discordancia de valores, se procede de la siguiente manera: comprobación de preanalítica, repetición de pruebas solicitadas en mismo método, y revisión del tratamiento farmacológico y de herbolario de la paciente. Descartado el origen prenalítico/analítico/farmacológico de la interferencia, la sospecha principal es interferencia metodológica, por lo que se solicita factor reumatoide (FR), con resultado normal, y se envía a laboratorio externo para 2º método. Se emplea el analizador Elecsys Cobas (Roche), obteniéndose resultados de TSH 24.47 microUI/mL [0.40 - 4.50], T4L 1.42 ng/dL [0.70 - 1.90] y T3L 2.34 pg/mL [2.27 - 5.06]. Se confirma interferencia metodológica de T4L y se solicita: niveles de biotina 414 ng/dL [> 250 ng/dL], determinación de hormonas tras eliminación de anticuerpos heterófilos: T4L 3.09 [0.89 - 1.76] y valoración de anticuerpos anti-T4: Positivo - p.f. 24.7% [> 10].

Discusión: El método más empleado actualmente para la determinación de hormonas tiroideas es el inmunoensayo por quimioluminiscencia. Ante un resultado discordante tanto a nivel bioquímico como clínico, deberemos actuar sobre una serie de puntos antes de desencadenar un acto clínico erróneo. Primero, verificar errores en la fase preanalítica o analítica, analizar medicación/suplementos del paciente, y finalmente interferencias metodológicas del

ensayo. En nuestro caso, los niveles elevados de TSH y T4L no concordaban con el hipotiroidismo subclínico ya conocido de la paciente y su estabilidad clínica. Se descartaron fallos preanalíticos e interferencias farmacológicas, por lo que la sospecha principal era interferencia metodológica. Al repetir la determinación mediante Elecsys Cobas y encontrar niveles normales de T4L, se confirmó la interferencia de T4L. Para identificar el origen de la misma, se analizaron algunos de los puntos susceptibles del analizador Advia Centaur: FR, biotina, anticuerpos heterófilos y anticuerpos anti-T4, resultando ser estos últimos los causantes de la interferencia. Esto apoya la evidencia existente sobre la menor susceptibilidad de los inmunoensayos en dos pasos frente a los de un paso, gracias a la fase de lavado que presentan previa a la incubación con trazador.

Bibliografía:

- Santiago-Peña, LF. "Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides." *Revista ORL*, vol.11, no. 32020, 2020, 253-257.
- Jiménez García, C. et al. "Falso hipertiroidismo por interferencia en inmunoanálisis." *Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. 2, no. 1, 2021, 125-128.
- Paczkowska, K. et al. "Laboratory interference in the thyroid function test." *Endokrynologia Polska,* vol. 71, no. 6, 2020, 551-560.
- Granada, ML et al. "Interferencias por anticuerpos en la valoración bioquímica de la función tiroidea." *Endocrinología, Diabetes y Nutrición,* vol. 47, no. 3, 2000, 71-72.
- Mauri Dot, M et al. "Causas de resultados discordantes entre TSH y hormonas tiroideas." *Ed Cont Lab Clín,* vol. 17, 2013-2014, 23-31.

480
INTERFERENCIAS EN EL PROTEINOGRAMA EN ORINA POR CONTRASTES YODADOS

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

Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz.

Introducción: El proteinograma en orina es una técnica rutinaria en el laboratorio que permite diferenciar de forma rápida y sencilla los diferentes tipos de proteinurias. Se lleva a cabo mediante electroforesis capilar en orina de 24 horas concentrada.

Los medicamentos Ultravist y Visipaque son medios de contraste para rayos X utilizados habitualmente en la práctica clínica. El principio activo es Iopromida e Iodixanol respectivamente. Son eliminados casi exclusivamente de manera inalterada por vía renal.

Objetivos: Debido a la aparición de dos picos de aspecto monoclonal en la fracción alfa 2 y beta del proteinograma de orina de un paciente que había estado expuesto a estos fármacos previamente a la recogida de la muestra, decimos evaluar si dichos picos correspondían a una interferencia causada por estas sustancias.

Métodos: Se diseñan los experimentos teniendo en cuenta las características de excreción renal de estos compuestos y las dosis administradas al paciente.

El análisis de las proteínas urinarias se realiza en el instrumento CAPILLARYS 2 de Sebia. Los medicamentos usados son Ultravist 370 mg/ml y Visipaque 320 mg/ml, en solución inyectable.

En primer lugar se hacen diluciones al 1/100, 1/200, 1/400 y 1/800 de Ultravist, de Visipaque y de la combinación de ambos. Se usa como control negativo y como diluyente suero fisiológico estéril. Se procesan las muestras igual que se procesan las muestras de orina de 24 horas una vez han sido concentradas. De esta forma podemos evaluar si la presencia de los picos se corresponde con estos fármacos y la concentración aproximada del límite de detección.

En segundo lugar se repite el procedimiento usando como control negativo y diluyente una orina con valor de proteínas en el rango de normalidad y en la que el paciente no había sido expuesto a ninguna de las sustancias a estudio. Este segundo ensayo permitió confirmar los resultados del primero y comprobar si influye el diluyente usado.

Resultados: En ambos experimentos se obtienen los dos picos de aspecto monoclonal. El que migra en la fracción alfa 2 se corresponde con el fármaco Ultravist y el que migra en la fracción beta se corresponde con el fármaco Visipaque. Pero, cuando se combinan los dos contrastes en los dos ensayos, los picos monoclonales se solapan en la intersección de alfa 2 y beta. La última dilución en la que se observan los picos es la de 1/400.

Conclusiones: Este hallazgo demuestra que ambos contrastes interfieren en el proteinograma de orina: Ultravist en la fracción alfa 2 y Visipaque en la fracción beta. Por este motivo, es conveniente tener en cuenta si los pacientes a los que se les va a solicitar esta prueba han estado expuestos a estos medicamentos antes de la recogida de la muestra.

Además, el diluyente utilizado no influyó en los resultados obtenidos y se pudo concluir también que el límite de detección corresponde con 0,925 mg/ml para Ultravist y 0,8 mg/ml para Visipaque.

Bibliografía:

- 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, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), 2011, 22-25.
- J. Orcharán et al., Importancia del proteinograma en orina, SEDYT XIII, 1991, 25-29.

481
INTERFERENCIAS ENDÓGENAS SOBRE INMUNOENSAYOS DE ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA EN COBAS E411 (ROCHE DIAGNOSTICS®)

J.L. Martin Calderon, J. Timon Zapata, R. Urrea Moreno, M.T. Gil Ruiz.

Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina.

Introducción: Las interferencias endógenas por hemólisis, lipemia o bilirrubina son causa frecuente de desviaciones sistemáticas en las determinaciones de laboratorio produciendo errores de interpretación en los resultados. Aunque los inmunoensayos son menos sensibles a estos interferentes que los ensayos de química clínica no están desprovistos de su influencia.

Objetivos: En este estudio nos proponemos analizar el impacto de la hemólisis, ictericia y lipemia en los inmunoensayos realizados de rutina en el cobas e411 (Roche Diagnostics®), que incluyen paratirina (PTH), péptidos carboxilo terminales del colágeno (ß-crosslaps, CTX), anticuerpos antitiroglobulina (aTG), anticuerpos antiroperoxidasa (aTPO), cortisol, antígeno CA 19.9 y proteína humana epididimaria 4 (HE4).

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio de interferencias endógenas en los 7 inmunoensayos citados siguiendo el protocolo EP-7-A2 del CLSI, añadiendo a dos mezclas de suero con diferentes concentración de analito un volumen de la solución primaria de interferente, usando como muestras de referencia estas mezclas con el mismo volumen de agua. Como soluciones primarias de interferente se usaron un hemolizado con concentración de hemoglobina ajustada a 20 g/dL, bilirrubina 600 mg/dL (disuelta en NaOH 0,1 N) y una emulsión comercial de triglicéridos (Intralipid® 32500 mg/dL de triglicéridos). Las máximas concentraciones de interferente ensayadas en las muestras fueron 1000 mg/dL de hemoglobina, 30 mg/dL de bilirrubina y 1625 mg/dL de triglicéridos. Se hicieron 15 determinaciones para cada mezcla con interferente y control, comparando los datos mediante un test no paramétrico de Wilcoxon, siendo el nivel de significación estadística $p<0.05$. En los inmunoensayos en los que se demostró interferencia significativa se realizaron diluciones a distintas concentraciones de cada interferente para obtener un interferograma de Glick. Para cada nivel de interferente se calculó la desviación relativa respecto a la referencia, considerándose significativas variaciones superiores al 50% del CVbi. Los inmunoensayos se realizaron mediante electroquimioluminsicencia con marcaje de rutenio en el equipo cobas e411. Se usaron los paquetes estadísticos MedCalc 11.3 y Excel 2007.

Resultados: Los inmunoensayos que mostraron significación estadística fueron PTH, CTX, aTG y aTPO para la hemólisis en ambos niveles de analitos estudiados. La interferencia fue positiva para aTG y aTPO y negativa para PTH y CTX. Las concentraciones de Hb (mg/dL) a partir las que se evidenció interferencia por hemólisis fueron: 200 para aTPO, 400 para CTX Y 600 para PTH y aTG, mostrando dependencia con la concentración de analito. No hubo interferencia significativa para la bilirrubina ni la lipemia.

Conclusiones: La hemólisis produjo interferencia positiva para aTPO y aTG y negativa para PTH y CTX con dependencia de la concentración de analito. No se demostró interferencia significativa de la lipemia ni de la bilirrubina en ninguno de los inmunoensayos estudiados.

Bibliografía:

- Glick MR, Ryder KW, Jacson SA. Graphical comparisons of interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem*. 1986; 32 (3): 470-75.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Hemolysis, icterus and lipaemia/turbidity indices as indicators of interference in clinical laboratory analysis. C56, USA 2011.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference Testing in Clinical Chemistry. Approved Guideline-Second Edition. EP7-A2. USA 2010.

482
INTERFERENCIAS ENDÓGENAS SOBRE INMUNOENSAYOS DE ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA EN COBAS E801 (ROCHE DIAGNOSTICS®)

J.L. Martin Calderon, R. Urrea Moreno, J. Timon Zapata, M.T. Gil Ruiz.

Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina.

Introducción: Las interferencias endógenas por hemólisis, lipemia o bilirrubina son causa frecuente de desviaciones sistemáticas en los determinaciones de laboratorio produciendo errores de interpretación en los resultados. Aunque los inmunoensayos son menos sensibles a estos interferentes que los ensayos de química clínica no están desprovistos de su influencia.

Objetivos: En este estudio nos proponemos analizar el impacto de la hemólisis, ictericia y lipemia en los inmunoensayos realizados de rutina en el cobas e801 (Roche Diagnostics®), que incluyen alfa-fetoproteína (AFP), CA 15.3, CA 125, antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno prostático específico total y libre (PSA y fPSA), tirotropina (TSH), tiroxina libre (fT4), triyodotironina libre (fT3), folitropina (FSH), luteotropina (LH), prolactina (PRL), estradiol, progesterona, testosterona, folato, vitamina B12 y 25-hidroxivitamina D.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio de interferencias endógenas en los 18 inmunoensayos citados siguiendo el protocolo EP-7-A2 del CLSI, añadiendo a dos mezclas de suero con diferentes concentraciones de analito un volumen de la solución primaria de interferente, usando como muestras de referencia estas mezclas con el mismo volumen de agua. Como soluciones primarias de interferente se usaron un hemolizado con concentración de hemoglobina ajustada a 20 g/dL, bilirrubina 600 mg/dL (disuelta en NaOH 0,1 N) y una emulsión comercial de triglicéridos (Intralipid® 32500 mg/dL de triglicéridos). Las máximas concentración de interferente ensayada en las muestras fueron 1000 mg/dL de hemoglobina, 30 mg/dL de bilirrubina y 1625 mg/dL de triglicéridos. Se hicieron 15 determinaciones para cada mezcla con interferente y control, comparando los datos mediante un test no paramétrico de Wilcoxon, siendo el nivel de significación estadística $p<0.05$. En los inmunoensayos en los que se demostró interferencia significativa se realizaron diluciones a distintas concentraciones de cada interferente para obtener un interferograma de Glick. Para cada nivel de interferente se calculó la desviación relativa respecto a la referencia, considerándose significativas variaciones superiores al 50% del CVbi. Los inmunoensayos se realizaron mediante electroquimioluminsicencia con marcaje de rutenio en el equipo cobas e411. Se usaron los paquetes estadísticos MedCalc 11.3 y Excel 2007.

Resultados: Los inmunoensayos que mostraron significación estadística fueron folato y 25-hidroxivitamina D para la hemólisis en ambos niveles de concentración estudiados, mostrando interferencia positiva, mientras que la lipemia produjo interferencia negativa sobre progesterona y 25-hidroxivitamina D. Las concentraciones de Hb (mg/dL) a partir las que se evidenció interferencia por hemólisis fueron: 50 para folato y 400 para 25-hidroxivitamina D, mientras que para la lipemia la concentración crítica fue 325 mg/dL de triglicéridos para progesterona y 25-hidroxivitamina D. No hubo interferencia significativa para la bilirrubina.

Conclusiones: La hemólisis produjo interferencia positiva sobre la determinación de folato y 25-hidroxivitamina D, mientras que la lipemia produjo interferencia negativa sobre esta última y progesterona. No se evidenció interferencia significativa de la bilirrubina en ninguno de los inmunoensayos estudiados.

Bibliografía:

- Glick MR, Ryder KW, Jacson SA. Graphical comparisons of interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem*. 1986; 32 (3): 470-75.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Hemolysis, icterus and lipaemia/turbidity indices as indicators of interference in clinical laboratory analysis. C56, USA 2011.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference Testing in Clinical Chemistry. Approved Guideline-Second Edition. EP7-A2. USA 2010.

483
MACROENZIMA COMO CAUSA DE ELEVACIÓN PERSISTENTE DE LDH

S. Arjona Hernández, V.M. López-Terradas Gutiérrez, M.A. Samper Toscano.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: Las macroenzimas se definen como formas enzimáticas de masa molecular superior a la correspondiente a la enzima encontrada en condiciones fisiológicas o fisiopatológicas, que resultan de la formación de complejos con inmunoglobulinas —generalmente IgG o IgA, y solo ocasionalmente IgM—, con otros componentes séricos, tales como lipoproteínas, fragmentos de membranas celulares, etc., o de la polimerización de la propia molécula enzimática. Debido a que estas formas macromoleculares son aclaradas mucho más lentamente que la enzima habitual, se acumulan en plasma, y en consecuencia, la actividad catalítica aumenta dando lugar a interpretaciones erróneas (1).

Exposición del caso: Varón de 51 años, con cariotipo XXY, sin otros antecedentes personales de interés, que en último control analítico presenta elevación aislada de LDH (593 U/L; VR: 125-220). Tras descartarse, desde laboratorio, implicación cardíaca o muscular —troponinas y CK normales—, así como enfermedad hepática, renal o hematológica, se decide ampliación de determinados marcadores tumorales para descartar la existencia de una posible neoplasia, especialmente, y debido al Síndrome de Klinefelter que presenta el paciente, de origen testicular; hallándose todos dentro del rango de normalidad: CEA: <1.73 ng/ml (0-5), AFP: 2.9 ng/ml (0-8.8), Cyfra 21.1: 1 ng/ml (0-2.1), PSA: 0.5 ng/ml (0-4) y β-HCG < 2.3 UI/ml.

Sin embargo, lo que en un primer momento parecía una elevación aislada, resultó tratarse de una alteración persistente de años de evolución. Esto es debido a que la última analítica del paciente fue registrada en el nuevo SIL (Sistema Informático del Laboratorio), que carece de acceso al histórico de solicitudes analíticas existentes en el sistema anterior. La consulta del mismo evidenció elevación de LDH en todos los controles realizados desde el año 2011, lo que dirigió el estudio hacia la valoración de la existencia de macro-LDH y descartó aún con más firmeza la posibilidad de proceso tumoral. Para abordar el estudio se llevó a cabo, en primer lugar, una precipitación con polietilenglicol, obteniéndose un porcentaje de recuperación del 5.3%, sugestivo de existencia de macro-LDH. A continuación, se realizó una electroforesis en gel de agarosa, que evidenció bandas anómalas de mayor peso molecular, compatibles con inmunocomplejos de las isoenzimas LDH-3, LDH-4 y LDH-5.

Discusión: La existencia de discordancia clínica con la concentración catalítica de un enzima debe hacer sospechar la presencia de una macroenzima (2). La formación de estos complejos implica que el biomarcador afectado no puede ser utilizado con fines diagnósticos ni evolutivos, perdiendo su utilidad clínica, al constituir la causa de errores interpretativos, y por tanto, diagnósticos (3). Así pues, la detección y caracterización de macroenzimas desde el laboratorio clínico, adquiere una gran importancia en casos de incongruencia entre los fenotipos bioquímico y clínico.

Bibliografía:

1. Jiménez I, Azkutia AM, Cuesta M. Elevación persistente de lactato deshidrogenasa de etiología incierta en enfermedad de Graves. Endocrinol. Diabetes Nutr. 65 (6), 2018, 374-375.
2. Martinez-Urbistondo D, Sangro B. Elevación de enzimas hepáticas secundaria a macroenzimas: macro glutamato-oxalacetato transaminasa (macro-GOT). Gastroenterol Hepatol. 36 (9). 2013, 606-607.
3. Moriyama T, Tamura S, Nakano K, Otsuka K, Shigemura M, Honma N. Laboratory and clinical features of abnormal macroenzymes found in human sera. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom. 1854 (6), 2015, 658-667.

484
MAGNESIO IONIZADO: COMPARACIÓN DE RESULTADOS OBTENIDOS EN SANGRE TOTAL HEPARINIZADA Y PLASMA DE HEPARINA DE LITIO

E. Martínez Chávez, B. Sufrate Vergara, C. Pizarro Sánchez, B. Fernández-Puntero, M.J. Alcaide Martín, P. Fernández-Calle, A. Buño Soto.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: El magnesio es el cuarto catión corporal más abundante y desempeña un papel fundamental como cofactor en numerosos procesos metabólicos y biológicos. Se encuentra predominantemente a nivel intracelular y en el espacio extracelular, el 65% está como magnesio ionizado (iMg), fracción metabólicamente activa.

Numerosos estudios demuestran que existe una correlación pobre entre el magnesio total (tMg) y el magnesio ionizado (iMg) en pacientes críticamente enfermos, por lo que la disponibilidad de medir este parámetro en ciertos entornos clínicos puede ser de utilidad puesto que sólo el iMg refleja con precisión la concentración de magnesio. [1-3]

El analizador Stat Profile PRIME Plus está diseñado para medir iMg en muestras de sangre total heparinizada empleando una mínima cantidad de muestra y escaso tiempo de medida, sin embargo, su disponibilidad en el entorno del laboratorio sería mayor si pudieran utilizarse otras matrices biológicas.

Objetivo: Evaluar la intercambiabilidad de resultados de

iMg en sangre total heparinizada y plasma de heparina de litio a diferentes niveles de decisión clínica.

Material y método: Siguiendo el protocolo EP09-A3 del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI), [4] se emplearon muestras de sangre total heparinizada en jeringas safePICO (Radiometer®) y muestras de plasma obtenido de tubos (BD Vacutainer®) con heparina de litio para la determinación de iMg. Las determinaciones se realizaron por duplicado mediante potenciometría directa en el analizador Stat Profile PRIME Plus (Nova Biomedical®). En la evaluación de los resultados se ha considerado como método de referencia la medición en sangre total heparinizada. Para el análisis estadístico se utilizó el método de regresión de Passing-Bablok a distintos niveles de decisión clínica (hipomagnesemia 0,45 mmol/L, hipermagnesemia 0,60 mmol/L). El error estimado se estableció de acuerdo con el error sistemático mínimo (ESm) basado en criterios de variación biológica del tMg (ESm=2,4%), ya que no se dispone de estos datos para el iMg. El análisis estadístico fue realizado con Analyse-it.

Resultados: El coeficiente de correlación de Pearson obtenido fue 0,98. En el análisis de regresión se obtuvo la recta y=-0,015+1x, IC95% (-0,097-0,008) en la ordenada en el origen, IC95% (0,963-1,128) en la pendiente. La diferencia entre ambas matrices en los distintos niveles de decisión clínica, hipomagnesemia e hipermagnesemia, fue de -3,3% (IC95%: -8,9 a -1,8%) y -2,5% (IC95%: -3,6 a -1,6%), respectivamente. El ESm permitido está incluido dentro de los intervalos de confianza para ambos niveles de decisión clínica.

Conclusión: Los resultados de iMg en sangre total heparinizada y plasma de heparina de litio son intercambiables en los niveles de decisión clínica estudiados por lo que la medición de iMg puede realizar de forma indistinta en ambos tipos de muestras.

Bibliografía:

1. Yeh DD, Chokengarmwong. Total and ionized magnesium testing in the surgical intensive care unit – Opportunities for improved laboratory and pharmacy utilization. J Crit Care. 2017; 42:147–51.
2. Barrera R. Ionized magnesium supplementation in critically ill patients: Comparing ionized and total magnesium. J Crit Care. 2000; 15(1):36–40.
3. Johansson M. Weak relationship between ionized and total magnesium in serum of patients requiring magnesium status. Biol Trace Elem Res. 2007; 115(1):13–21.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute, C. (12 de mayo de 2022). EP09-A3: Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition. https://webstore.ansi.org/Standards/CLSI/clsiep09a3.

485
MANEJO DE LA HEMÓLISIS INTRAVASCULAR MASIVA DESDE EL LABORATORIO DE URGENCIAS. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Mujika Marticorena, M. Rodriguez Albo, D. Sanchez Ospina, J. Nuñez Rodriguez, A. Arrabal Alonso, E. Asensio Montañés, S. Gundin Menendez, M.D. Badia Carnicero.

Hospital Universitario, Burgos.

Introducción: La hemolisis intravascular masiva es una complicación rara de la sepsis por *Clostridium perfringens.* Se estima que en España esta complicación sólo se desarrolla en un 3,5% de las bacteriemias por este anaerobio. Caracterizada por un rápido deterioro clínico y una alta letalidad (80-100%), supone un reto para el laboratorio clínico ante la dificultad de su análisis e interpretación.

Exposición del caso: Mujer de 82 años, hipertensa y dislipémica, que acude a Urgencias con dolor abdominal de inicio súbito, acompañado de náuseas y vómitos. Refiere ictericia de 24h de evolución, sin ninguna otra sintomatología de gravedad.

Se realiza TC abdominal con hallazgo sugestivo de absceso hepático, con abundante gas interior. La práctica totalidad de las determinaciones analíticas son automáticamente rechazadas por las reglas que evitan la interferencia hemolítica en tres muestras diferentes (coagulación, hemograma y bioquímica). La hemólisis tan elevada y repetida hace sospechar al analista de una posible hemólisis intravascular, por lo que informa algunos resultados cruciales junto a este juicio clínico (hemoglobina de 11,6g/dL con hematíes de 3,52x106/µl; bilirrubina total 8,5mg/dL; bilirrubina directa 1,1mg/dL; LDH 4733UI/L). Ante estos resultados y la agudización del estado de la paciente, se decide su ingreso en UCI, donde se observa anemización importante sin datos de sangrado con hemoglobinas hasta 4,8g/dL, hematocrito de 10,5% y lactato de 15,8 mmol/L en gasometría. Con hemolisis intravascular de etiología aún incierta, la paciente sufre hemorragia por tubo orotraqueal y puntos de venopunción. A las 9 horas del ingreso fallece por parada cardiorrespiratoria secundaria a CID y fracaso multiorgánico.

Se había realizado punción del absceso hepático, que evidenció *post morten* la presencia de bacilos grampositivos, con cultivo positivo para *Clostridium perfringens*. El diagnóstico definitivo fue de crisis hemolítica severa por C. perfringens.

Discusión: *Las* infecciones por *Clostridium perfringens* ocasionan un amplio espectro de manifestaciones clínicas como intoxicaciones intestinales, enteritis necrosante o gangrena gaseosa. La septicemia y hemólisis intravascular masiva es una presentación conocida pero muy esporádica. En nuestra paciente el foco primario fue un absceso hepático. Aun sin ningún factor predisponente, la evolución fue fulminante con fracaso multiorgánico precoz a las 12h del ingreso. La hemólisis intravascular se atribuye a la toxina alfa: fosfolipasa que reacciona con complejos lipoproteicos en la membrana eritrocitaria, provocando su hidrolisis.

Bibliografía:

- López-Fabal MF. Bacteriemia por Clostridium perfringens. Un análisis de 28 casos durante 10 años en un hospital universitario de Madrid. Enferm Infecc Microbiol Clin 2018; 36(4): 225-228.
- Woittiez NJC. Toxinotype A Clostridium perfringens causing septicaemia with intravascular haemolysis: two cases and review of the literature. International Journal of Infectious Diseases 2022; 115: 224-228.

486
OPTIMIZACIÓN DEL TIEMPO DE ANÁLISIS DE DROGAS EN ORINAS: CAMBIO DE MÉTODO ANALÍTICO

J. Sanders Vegara, E. Astobieta Madariaga, C. Alberdi García Del Castillo, M.I. Enguita Del Toro, S. Pérez San Martín.

Hospital de Cabueñes, Gijón.

Introducción: Las drogas son sustancias psicoactivas que actúan a nivel del SNC y provocan alteraciones tanto físicas como del estado psíquico e intelectual del individuo. El análisis de drogas está destinado a la detección de sobredosis o intoxicaciones. Los principales problemas analíticos relacionados con las drogas son la especificidad analítica y la detectabilidad.

Dado que en una situación de urgencia médica es crucial obtener un resultado en el menor tiempo posible, se plantea sustituir el método analítico EMIT (inmunoanálisis múltiple enzimático) realizado en el Dimension EXL 200 (Siemens) de mayor duración, por un inmunoensayo competitivo realizado en placa (Nal von Minden) más rápido.

Objetivos: Determinar si el método analítico utilizado en el equipo Dimension EXL 200 es equivalente al método en placa de Nal von Minden para la detección de drogas en orina.

Material y métodos: Se analizaron 27 muestras de orina de micción aislada de pacientes procedentes del servicio de urgencias y de atención primaria recogidas en diciembre del 2021. Las muestras se procesaron en el analizador Dimension (inmunoanálisis múltiple enzimático) y en el test en placa (inmunoensayo competitivo) simultáneamente. Ambos métodos proporcionan resultados cualitativos: positivo/negativo.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico R. Para evaluar la concordancia de ambos métodos se determinó el índice kappa.

Resultados: El valor del índice kappa para las diferentes drogas se muestra en la siguiente tabla:

Droga	Índice de kappa
Anfetaminas	1,00
Barbitúricos	1,00
Benzodiacepinas	0,63
Cocaína	0,92
Metadona	0,90
Morfina	1,00
THC	1,00

Los métodos analíticos para el análisis todas las drogas, excepto las benzodiacepinas, presentan una fuerza de concordancia entre 0,9 y 1, que según la escala de Landis y Koch se clasifica como una fuerza de concordancia muy buena. Sin embargo, el método para la detección de las benzodiacepinas presenta un índice kappa de 0,62 que corresponde a una fuerza de concordancia buena-aceptable.

Discusión: La concordancia entre ambos métodos para medir anfetaminas, barbitúricos, cocaína, metadona, morfina y THC es suficientemente alta para considerar que los métodos son equivalentes.

Respecto a las benzodiacepinas, el grado de concordancia más bajo podría ser explicado por la cantidad y variabilidad en la estructura química de las diferentes benzodiacepinas existentes. Además, cada método analítico utiliza un calibrador diferente, lormetazepam en el caso del Dimension y oxazepam en el caso del test en placa. Estas dos moléculas difieren en dos de sus radicales lo que podría justificar su diferente sensibilidad ante las distintas benzodiacepinas. Dado que el nuevo método a implantar, el test en placa, presenta una mayor capacidad de detección de muestras positivas que el método en uso, el bajo grado de concordancia no impide la sustitución de los métodos.

Conclusiones: Según los resultados obtenidos ambos métodos tienen una buena correlación, y se podría considerar que son equivalentes de forma que se puede sustituir el método EMIT por el test en placa.

Además, el cambio está justificado ya que el test en placa presenta las ventajas de ser más rápido, no requerir calibraciones y procesar siempre un control junto con la muestra.

Bibliografía:

- Cerda J, Villaroel L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: coeficiente de kappa. Rev Chil Pediatr.2008;79(1):54-8.
- Flex reagent cartridge BENZ. Dimension clinical chemistry system. Siemens. Ref: DF97A. 04-2019:1-4.
- Importancia del laboratorio clínico en el análisis de drogas de abuso. Comisión de monitorización de fármacos y toxicología clínica de la sociedad española de química clínica y patología molecular. Ed ContLabClín. 2012-2013; 16: 109 – 118.

487
POTASIO DISCORDANTE EN GASOMETRÍA Y BIOQUÍMICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Real Gutierrez, M.T. Sánchez Calvin, E.A. López Jiménez, J.M. Comino Cáceres, A. Delmiro Magdalena, J. Sánchez Munárriz, R.J. Coloma Gutiérrez, C. Amil Manjón.

Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La interpretación de resultados previa a la validación es un paso fundamental en la producción de informes en el laboratorio clínico. Una vez que se genera un resultado de calidad, se debe verificar si tiene o no sentido en el contexto del paciente. Se debe descartar la existencia de interferencias durante la medida. En este sentido, la interpretación conjunta de los datos de diferentes muestras puede ayudar en esta tarea.

Exposición del Caso: Varón de 67 años que acude a Urgencias por malestar general con dolor abdominal, intensa astenia y fiebre diaria de 38ºC. Síndrome constitucional de 2 meses de evolución con pérdida de peso de 14 Kg, hiporexia, astenia y sudoración. Posibles alucinaciones visuales, sin cefalea y disartria. Sin otra focalidad neurológica o sintomatología. La exploración física objetiva dolor abdominal a la palpación profunda en hipocondrio izquierdo sin signos de irritación peritoneal, sin claras masas ni megalias. No se palpan adenopatías. Auscultación cardiopulmonar rítmica, sin crepitaciones ni otros ruidos sobreañadidos.

En la gasometría venosa hay una pCO2 de 38 mmHg y potasio de 3,50 mEq/L. En la bioquímica se observa creatinina 2,31 mg/dL, sodio 129,9 mEq/L, potasio 6,55 mEq/L, AST

333 U/L, GGT 505 U/L, LDH 5621 U/L, bilirrubina 6,69 mg/dL, ácido úrico 14 mg/dL, PCR de 4,09 mg/dL y lactato de 2,93 mg/dL.

En la hematología hay 298.300 leucocitos, 4,29 mill/µL de hematíes, 11,3 g/dL de hemoglobina, 34,2% de hematocrito, 281.000 linfocitos y 63.000 plaquetas con coagulación alterada.

En el frotis de sangre periférica se objetivan más de 80% de blastos de mediano-gran tamaño, núcleo grande irregular, polarizado, de cromatina inmadura con ocasionales ondulaciones y hendiduras nucleares, algunos polilobulados, con 1-2 nucleolos. Citoplasma escaso basófilo y frecuentemente vacuolado, sin granulación. Se observan formas de mango en espejo. Serie roja con dacriocitos y 3 normoblastos por cada 100 leucocitos. Plaquetas sin alteraciones morfológicas.

Sospecha de leucemia linfocítica aguda vs. Linfoma de alto grado de nuevo diagnóstico y fracaso renal agudo en contexto de síndrome de lisis tumoral y factores funcionales por escasa ingesta alimentaria y fiebre.

Se inicia antibioterapia con meropenem, quimioterapia con estereoides y ciclofosfamida, urbason, furosemida y rasburicasa.

Conclusión: En la validación de los resultados se observa que hay valores muy dispares de potasio entre la gasometría venosa y la bioquímica llegando a ser hasta un valor crítico. Teniendo en cuenta que los analizadores miden correctamente y que la bioquímica en heparina de litio se centrifuga y la gasometría no, el proceso de centrifugación es suficientemente potente como para lisar la gran cantidad de blastos y aumentar el potasio en la bioquímica sin que se altere en la gasometría. La validación conjunta de las muestras con la historia clínica del paciente permite asegurar la existencia o no de un valor crítico o anómalo, pues puede ser resultado de una interferencia.

Bibliografía:

- Roland E, Grzych G. Benefit of point of care testing in patient with major hyperleukocytosis. Clin Biochem. 65. 2019, 55-57.
- Cipriani D, Colussi G. Pseudohyperkalemia in extreme leukocytosis. Am J Nephrol. 15(5), 1995, 450-2.

488
PREVALENCIA DE INMUNOCOMPLEJOS-B12 EN PACIENTES CON HIPERVITAMINEMIA PERSISTENTE

J.A. Delgado Rodríguez, M.I. Pastor García, G. Costa Petit, N. Márquez Jiménez.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: La mayoría de solicitudes de vitamina B12 en sangre están orientadas a la búsqueda de una deficiencia. Sin embargo, según la bibliografía, se encuentran inesperadamente niveles elevados de vitamina B12 entre un 7-17% de los pacientes estudiados con sospecha de déficit. En ausencia de suplementación, altas concentraciones de vitamina B12 pueden reflejar una alteración en su metabolismo o una interferencia analítica, e incluso paradójicamente, un déficit funcional de vitamina B12.

Por su parte, los inmunoensayos gracias a sus prestaciones analíticas, son las técnicas de elección para la evaluación de los distintos ejes endocrinos y la medida de otros analitos de interés clínico. Sin embargo, a pesar de su alta sensibilidad, no están exentos de interferencias. En el caso de la vitamina B12, existen formas circulantes en sangre de peso molecular elevado constituidas por inmunoglobulinas, fármacos o lípidos unidos a vitamina B12. Estas macromoléculas tienen una baja afinidad por sus receptores, por lo que se consideran biológicamente inactivas. Sin embargo, como consecuencia del retardo en su aclaramiento de la circulación, reaccionan con los anticuerpos de los inmunoensayos dando resultados falsamente elevados. Ante un hallazgo de hipervitaminemia B12 en el laboratorio, la inclusión en el diagnóstico diferencial de posibles interferencias analíticas es de crucial importancia. Evitaría en caso afirmativo la realización de pruebas innecesarias, costosas y potencialmente dañinas.

Objetivos: Nuestro objetivo fue evaluar la prevalencia de Inmunocomplejos-B12 en pacientes con hipervitaminemia B12 persistente en el tiempo, sin otros hallazgos clínicos o bioquímicos que pudieran explicar dicha concentración.

Material/métodos: Estudio prospectivo entre enero-junio de 2021. Como criterios de inclusión, se consideraron individuos con concentraciones de cobalamina persistentemente elevadas [>883pg/mL (LSR)] en determinaciones seriadas durante más de seis meses. Se desestimó la inclusión de aquellos que presentaron cualquier causa de elevación de B12 documentada: suplementación, enolismo, hepatopatía, enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas (VIH, hepatitis), síndromes mieloproliferativos y cáncer ya diagnosticado.

Las muestras de suero de individuos que cumplían criterios de inclusión se sometieron a precipitación con polietilenglicol [PEG 6000 (25%)]. Aquellas susceptibles de presentar interferencia mediada por anticuerpos (%precipitación >50%) en nuestro inmunoensayo, se procedió a la determinación de Factor Reumatoide, Anticuerpos heterófilos (blocking tubes de scantibodies), e identificación y cuantificación de la interferencia por macromoléculas mediante cromatografía de filtración en gel (CFG). En las fracciones obtenidas por CFG se realizó la determinación de albúmina, vitamina B12 total, IgG e IgM, obteniéndose los cromatogramas correspondientes. Todas las determinaciones se realizaron en la plataforma Allinity ci series (Abbott diagnostics).

Resultados: Durante el período de estudio, 155 casos cumplieron criterios de inclusión; de los cuales, 69 proporcionaron una precipitación con PEG >50%. En todos los casos se confirmó la presencia de interferencia por inmunocomplejos-B12, en su mayoría IgG-B12.

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra que, en población seleccionada la prevalencia de inmunocomplejos-B12 es de hasta un 45% (69/155), y que la implantación de un algoritmo de cribado de interferencias es altamente coste-eficiente. Este hecho pone en relieve el valor añadido del analista tanto en el impacto clínico como económico mediante un sencillo protocolo de laboratorio.

Bibliografía:

- Arendt JFB, et al. Unexpected high plasma cobalamin. Clin Chem Lab Med. 2013;51(3):489–96.
- Jeffery J, et al. An IgG complexed form of vitamin B12 is a common cause of elevated serum concentrations. Clin Biochem. 2010;43(1-2):82-8.

- Delgado Rodríguez JA, et al. Persistently increased vitamin B12 concentration due to cobalamin macrocomplexes: a case report and review of the literature. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;58(10):e237-e239.

489
PSEUDOHIPERFOSFATEMIA ¿QUÉ HACER PARA CONFIRMAR UNA INTERFERENCIA?

L. De La Casa Domingo, E. Jaime Lara, A. Redruello Alonso, N.M. Aguado Márquez, M. Boufounas, J.M. Acedo Sanz, M.D.C. Herrero Alonso, M.L. Casas Losada.

Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.

Introducción: La medición del fósforo inorgánico en suero se realiza principalmente mediante métodos espectrofotométricos. Se basa en la formación de un complejo de fosfomolibdato a través de la reacción entre el anión fosfato con molibdato de amonio que se mide a 340 nm y, posteriormente, es reducido a un complejo de molibdato que se mide a 600-700 nm.

La presencia de altas concentraciones de inmunoglobulinas pueden dar lugar a una pseudohiperfosfatemia debido a una coprecipitación de fosfomolibdato con paraproteínas aumentando así la turbidez. También puede dar pseudohipofosfatemia debido a la interferencia de las paraproteínas en la formación del complejo fosfomolibdato.

Objetivos: Demostrar a través de la exposición de un caso la utilidad de distintos procedimientos para valorar la interferencia producida por paraproteínas en la determinación de fósforo en un paciente con mieloma múltiple.

Material y método: Paciente de 56 años remitido a urgencias con fractura sugestiva de mieloma múltiple. En la analítica observamos un valor elevado de IgG junto con un valor muy aumentado de fósforo inorgánico 9 mg/dL(2.6 - 4.8) (Advia XPT Siemens) no suficientemente explicado por la fisiopatología del paciente, por lo que se sospecha interferencia por paraproteínas.

Para estudiar la interferencia llevamos a cabo distintos métodos.

Realizamos la determinación del fósforo por otro analizador, Cobas c701 (Roche).

Precipitación de proteínas con polietilenglicol: Preparamos una solución de PEG 6000 al 25%. Mezclamos la misma cantidad del suero problema y de dicha solución, se homogeneizó en vórtex y centrifugó 5 min a 5.000 rpm. Después realizamos la determinación del fósforo en el sobrenadante y determinamos las inmunoglobulinas en el analizador DIMENSION Vista (Siemens) como control del proceso de desproteinización.

Estudio de diluciones seriadas del fósforo al ½, ¼ , ⅛.

Resultados: El resultado obtenido por el analizador Cobas c701 fue 4,1 mg/dL (2.5 - 4.5).

Resultados de la precipitación de proteínas con PEG:

	Antes de la precipitación con PEG	Después de la precipitación con PEG
Fósforo (mg/dL)	9.0 (2.6 - 4.8)	3.6 (2.6 - 4.8)
Igs G (mg/dL)	8649 (690-1400)	Inferior a rango de ensayo

Resultados obtenido en las diluciones seriadas:

	Concentración de fósforo (mg/dL)
Sin diluir	9
1/2	7.9
1/4	4.8
1/8	4

Conclusión: El valor obtenido por otro analizador nos confirma la existencia de una interferencia en nuestra medición. En el estudio de diluciones seriadas se observó una falta de linealidad, lo que demuestra la presencia de un agente interferente. La precipitación con PEG elimina la interferencia por paraproteínas, obteniéndose un valor de fósforo similar al determinado por Cobas. Por tanto, los métodos expuestos demuestran su utilidad en el estudio de una interferencia por paraproteínas.

El hallazgo de una concentración alta de fósforo inorgánico en pacientes con paraproteinemia no se trata siempre de una interferencia, por lo que será necesario realizar un diagnóstico diferencial de cada caso. Una buena comunicación entre el laboratorio y los clínicos es clave para identificar los casos de pseudohiperfosfatemia y evitar actuaciones clínicas innecesarias.

Bibliografía:

- Castillo-Pérez. C, Seudohiperfosfatemia analítica como punto de partida en el diagnóstico de una disproteinemia, Revista del Laboratoorio Clínico, Vol. 12. Núm. 2, Año 2019, páginas 61-120.
- Dielh. M, Hiposfofatemia e hiperfosfatemia espurias en una paciente con mieloma múltiple. Actualizaciones en Osteología , Año 2014, páginas 91-96.

490
PSEUDOHIPONATREMIA SECUNDARIA A COLANGITIS POST COVID, A PROPÓSITO DE UN CASO

R.M. Lillo Rodríguez, L.J. Morales García, I. Cano De Torres.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Introducción: La pseudohiponatremia es una interferencia que da lugar a la aparición de resultados de sodio falsamente bajos. Generalmente aparece en muestras con hipertrigliciridemia o hiperparaproteinemia cuando el sodio se mide mediante potenciometría indirecta (NaPI). Habitualmente se comprueba usando otra técnica que no esté afectada, como la potenciometría directa (NaPD). Presentamos un caso de pseudohiponatremia en un paciente con colangitis post COVID e interferencia en la medida de sodio por niveles muy elevados de colesterol.

Exposición del caso: Varón de 68 años ingresado en la UCI de nuestro hospital por tromboembolismo pulmonar secundario a infección por SARS-CoV-2. El paciente recibió tratamiento con heparina de bajo peso molecular, consiguiendo descenso rápido del dímero D, mientras que los marcadores de colestasis (fosfatasa alcalina y GGT) continuaron en ascenso, con un pico de GGT a los 30 días del ingreso (2323 UI/L). En la analítica de salida de la UCI, tras 37 días, destacan niveles de 1765 UI/L de GGT, 695 UI/L de fosfatasa alcalina, 130 mg/dL de colesterol total, 65

mg/dL de triglicéridos y 139 mEq/L de sodio sérico. El día 45 comienzan a incrementarse los niveles séricos de bilirrubina, colesterol total y triglicéridos, junto con una reducción de los valores de NaPI. Este incremento de colesterol llega a 1060 mg/dL en el día 78, con NaPI de 127,6 mEq/L, momento en el que se sospecha interferencia en la medida del sodio sérico debida a la hipercolesterolemia presentada por el paciente. Se determina NaPD en el gasómetro, con un resultado de 134 mEq/L, junto con osmolalidad medida (291 mOsm/L) y calculada (269,9 mOsm/Kg usando NaPI, frente a 291 mOsm/Kg usando NaPD). La diferencia entre los valores de NaPI y NaPD (6,4 mEq/L) y entre la osmolalidad medida y calculada (21 mOsm/Kg usando NaPI, frente a 0 usando NaPD), en ausencia de otras causas que nos hicieran sospechar la presencia de otras moléculas osmóticamente activas, confirmaron la existencia de pseudohiponatremia ocasionada por la hipercolesterolemia. Este artefacto de laboratorio fue comunicado al servicio médico correspondiente para evitar intervenciones innecesarias al paciente, que fue diagnosticado posteriormente de colangitis esclerosante secundaria a la infección por SARS-CoV-2 e inició tratamiento con inhibidores de PCSK9 para controlar niveles de colesterol total. Este consiguió reducir la diferencia entre NaPD y NaPI desde 7,2 y colesterol de 1102 mg/dL hasta 2,5 mEq/L, con 469 mg/dL de colesterol total y desde 21,0 a 4,3 mOsm/Kg de diferencia entre osmolalidad medida y calculada mediante NaPI.

Una revisión de la bibliografía nos permitió comprobar que existían casos descritos de colangitis esclerosante secundaria a infección por SARS-CoV-2, así como de pseudohiponatremia en casos de hipercolesterolemia severa, en la cual la interferencia se debe a niveles elevados de liproteína X, la cual se resuelve al resolver la colestasis en el paciente.

Conclusión: Este caso es un ejemplo de la importancia de conocer las limitaciones de la tecnología empleada en el laboratorio para evitar daño al paciente y poder buscar alternativas que permitan informar resultados ajustados a la realidad.

Bibliografía:

- Hussain I. Extreme hypercholesterolemia presenting with pseudohyponatremia , a case report and review of the lieterature. J Clin Lipidol 2015. 9(2):260-4.
- El Hage L, Pesudohyponatremia un the set ring of hypercholesterolemia. AACE Clin Cas Rep. 2018. 5(2): e172-4.

491
PSEUDOHIPONATREMIAS HIPERGLUCÉMICAS: IMPORTANCIA DE SU DETECCIÓN Y CORRECCIÓN PARA UNA CORRECTA INTERPRETACIÓN CLÍNICA

J.I. Gutierrez Revilla, F. Mateos Garcia, C. Baamonde Calzada, I.F. Vallina Lopez-Doriga, D. Gonzalez Benito, C. Diaz Rodriguez.

Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega.

Introducción: Una alteración electrolítica frecuente en el laboratorio es la hiponatremia, definida por una concentración sérica de sodio por debajo de 135 mEq/L. Las consecuencias de esta situación clínica se han relacionado con un aumento de la morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria.

En ciertas situaciones, la presencia de interferencias en la determinación de sodio en sangre, puede dar lugar a un diagnóstico y clasificación erróneo. Una situación frecuente son los pacientes con hiperglucemia, a los que se les debería aplicar una corrección en los valores medidos de sodio, que en ocasiones podría normalizalos.

Objetivos: Se han analizado todos los pacientes con hiponatremia, clasificándolos y corrigiendo la hiponatremia en función de los niveles de glucosa de esa misma muestra. Se ha definido la concentración de glucosa a partir de la cual, se debe aplicar la fórmula de sodio corregido.

Material y métodos: Se han recopilado los datos correspondientes a las muestras recibidas durante el año 2021 con solicitud de determinación de sodio y glucosa. Se seleccionaron las analíticas con valores de hiponatremia (4943) y se relacionó con su nivel de glucosa, aplicándoles la siguiente fórmula correctora:

Na corregido = Na medido + (Glu medida-100)/100) x 2,4

Resultados: De las 4943 muestras analizadas con valores de hiponatremia, el 4,13% se clasificaron como hiponatremia grave, 16,43% moderada y 79,45% leve, tal y como se refleja en la siguiente tabla:

Pacientes	Valores de sodio medido (mEq/L)	Grado de natremia
204 (4,13%)	<125	Hiponatremia Grave
812 (16,43%)	125-130	Hiponatremia Moderada
3927 (79,45%)	130-135	Hiponatremia Leve

Al aplicar el criterio de máxima inexactitud deseable (± 0,235% para el sodio), se observa que a partir de un valor de glucosa de 113 mg/dL, se supera dicha variación, por lo que habría que aplicar la fórmula del sodio corregido. Como consecuencia, un 26,8% de los pacientes con hiponatremia detectada, normalizan los niveles de sodio al aplicar la fórmula del sodio corregido.

De esta manera, se reclasificaron los pacientes en función de sus valores de sodio corregido y se obtuvieron los siguientes resultados:

Pacientes	Valores de sodio corregido(mEq/L)	Grado de natremia
171 (3,46%)	<125	Hiponatremia Grave
575 (11,63%)	125-130	Hiponatremia Moderada
2859 (57,84%)	130-135	Hiponatremia Leve

Conclusiones: En nuestro caso, se supera el máximo de inexactitud deseable para de sodio medido a partir de una concentración de glucosa de 113 mg/dL, no siendo aceptable. En consecuencia, se debe aplicar la fórmula del sodio corregido por glucosa a partir de dicho valor.

Las pseudohiponatremias hiperglucémicas deben ser detectadas para poder corregir el valor del sodio medido, ya que el manejo clínico es diferente según las necesidades de sodio que se necesiten.

Bibliografía:

- Guía Clínica Fisterra: Hiponatremia. https://www.fisterra.com/guias-clinicas/hiponatremia. Fecha de la última revisión:18/3/2022.
- Martínez JM. Hiponatremia: clasificación y diagnóstico diferencial. Endocrinol Nutr. 2010; 57(Supl. 2):2-9.

- G. Spasovski et al. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. Nefrología. Volumen 37, capítulo 4, julio-agosto 2017, páginas 370-380.

492
RATIO ALBUMINA/CREATININA EN TIRA REACTIVA COMO PRUEBA DE SCREENING DE DAÑO GLOMERULAR

A. Garcia Narbon, S. Serrano Martinez.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introducción: Distintos estudios epidemiológicos demuestran que la enfermedad renal crónica (ERC) tiene una elevada prevalencia. Concentraciones elevadas de proteínas o albumina en orina de forma persistente son un signo de lesión renal, y constituyen junto con la estimación del filtrado glomerular, la base para el diagnóstico de ERC. La albuminuria es un marcador precoz de lesión renal, particularmente de daño glomerular secundario a enfermedades crónicas que a menudo son tratadas en Atención Primaria como diabetes mellitus e hipertensión arterial.

La eliminación variable de proteínas a lo largo del día, debido al grado de hidratación, actividad física o ingesta proteica, ha determinado que la orina de 24 horas sea el espécimen de referencia para medir proteinuria o albuminuria. Los problemas asociados a su recogida han llevado a buscar especímenes alternativos como la orina de micción aislada, expresándose los resultados en términos de concentración o referidos a la concentración de creatinina en orina (ratio ACR). Existe buena correlación y concordancia entre ambas magnitudes. En individuos sanos la excreción de albumina en orina es inferior a 30 mg/g; entre 30-300 mg/g es albuminuria moderadamente elevada y mayor a 300 mg/g albuminuria severa. La demanda de albumina en orina es cada vez mayor lo que hace que los laboratorios establezcan flujos de trabajo para asumir esta carga asistencial y reducir costes.

Objetivos: Evaluar la validez interna y externa del ratio ACR medido de forma semicuantitativa con tira reactiva para poder utilizarlo como herramienta de cribado y evitar cuantificar resultados negativos sin comprometer su fiabilidad.

Material y métodos: Se realizó un estudio en paralelo de 3506 muestras de orina de micción aislada procedentes de atención primaria (Agosto-Octubre,2021) y se determinó el ratio ACR por la tira reactiva y posteriormente por un análisis cuantitativo.

La determinación de albumina y creatinina en el sistema automatizado de tira reactiva (UC-3500, Sysmex) se basó en el error de proteína con un indicador de pH (azul de tetrabromofenol) y la actividad peroxidasa del complejo cobre-creatinina. El analizador reportó resultados semicuantitativos de albumina (10,30,80 o 150 mg/L) y creatinina (10,50,100,200 o 30 mg/dL) y calculó el ratio ACR, informando negativo o positivo según las instrucciones del fabricante. La albumina urinaria se cuantificó por inmunoturbidimetria (Cobas 8000, Roche) y la creatinina por un ensayo cinético colorimétrico basado en el método de Jaffe. Posteriormente se procedió al cálculo del ratio ACR.

Como indicadores diagnósticos se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), usando la medida cuantitativa de ACR como Gold standard y considerando negativo cuando es menor de 30 mg/g. Los datos fueron procesados mediante Microsoft Excel.

Resultados:

ACR TIRA REACTIVA	ACR CUANTITATIVO POSITIVO	ACR CUANTITATIVO NEGATIVO	
TEST POSITIVO	369	1603	VPP=19%
TEST NEGATIVO	7	1527	**VPN=99%**
	S=98%	E=51%	

Conclusiones: El estudio demostró que la determinación semicuantitativa del ratio ACR fue un test válido y rentable para identificar a pacientes sin valores de albuminuria patológica y evitar así su cuantificación. Podemos utilizarlo como método de cribado ya que es barato, fácilmente aplicable a la población y muy sensible.

Bibliografía:

- Salinas M. Urinary albumin strip assay as a screening test to replace quantitative technology in certain conditions. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2018;57(2):204-209.
- 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.

493
TECHNICAL EVALUATION AND QUALITY ASSESSMENT OF THE ARKRAY ADAMS A1C HA-8190V FOR HB A1C

E. Urrechaga[1], G. Mugertza[1], C. Ponga[1], I. Naharro[1], M. Fernández[2].

[1]Hospital Galdakao Usansolo, Galdakao; [2]Hospital Universitario Araba, Vitoria.

Background: ARKRAY ADAMS A1c HA-8190V is a fully-automated high-pressure liquid chromatography system for the measurement of HbA1c. The runtime is 58 s per sample in the Variant mode. We evaluated the analytical performance of this analyzer to verify the quality of analysis, according to the consensus criteria established for this measurand.

Methods: Reproducibility, carry-over, linearity, trueness (evaluated with certified materials from Glycohemoglobin Standardization Program) and comparison against ARKRAY ADAMS A1C HA-8180V and HA-8180T analyzers were studied based on the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines; the effect of anemia and potential interfering molecules was verified with the manufacturer recommendations.

One sample was centrifuged 10 minutes at 3000 rpm, cells and plasma were then mixed at the ratios 9:1, 8:2…1:9; the set of samples obtained had a broad hematocrit range.

Potential interferences of chemically modified

hemoglobins (Hb): Glucose incubation: pooled blood was split into six tubes; a Glucose solution was added to these test samples at increasing ratios to achieve final concentrations 11.1- 55.5 mmol/L. and incubated at 37°C for 2 hours. The same procedure was employed for carbamylated Hb (cHb) with increasing concentrations of a sodium cyanide solution (up to 10 mmol/L), and for acetylated Hb (AcHb) with increasing concentrations of an acetaldehyde solution (range 2-10 mmol/L).

Results: Reproducibility: low control (HbA1c 35 mmol/mol) total Coefficient of variation (CV) 0.68 %; high control (HbA1c 95 mmol/mol total CV 0.85 %, lower than the recommended CV for analytical reproducibility in long-term monitoring, 2.1%.

Carry-over 0 % (samples 27-104 mmol/mol).

Linearity range 27-122 mmol/mol, r = 1.000

y = 1.010 x -1.2708 ; Intercept 95 % Confidence interval (CI) -3.0390 - 1.1036 , slope 95% CI 0.9590-1.0314.

Trueness: Mean difference was -1.25 mmol/mol.

Deming regression slope 0.987 (95 % CI 0.949-1.024) intercept -0.53 (95 % CI -2.63-1.57). Total error 2.83 %, lower than total the allowable error (4.4 %).

The confidence interval for slope included 1.000 and 0.0 for the intercept: there is no significant difference with the reference system.

HbA1c 42 mmol/mol was not affected by Hb in the range 59- 199 g/L.

After the incubation with glucose, the labile fraction increased to fourfold the basal level (5.5 %, in the sample with 55.5 mmol/L glucose) HbA1c remained stable (35 mmol/mol), also for CHb 6.3 % and Ac Hb 5.3 %.

Method comparison was evaluated running 120 samples in parallel.

Correlation with ADAMS HA-8180V range 20-141 mmol /mol y = 1.029x-2.308 intercept 95% CI -2.7030- -1.8928 slope 95 % CI 1.0210-1.0391 mean difference 0.6 mmol/mol

Correlation with ADAMS HA-8180T

y=1.022x-2.340 intercept 95% CI -2.6738- -1.7715 slope 95% CI 1.0106-1.0290 mean difference 0.42 mmol/mol

Conclusion: The analyzer demonstrated good analytical performances and excellent concordance with ADAMS HA-8180 analyzers. The reduction in the time of analysis does not impair the overall quality of the results. This is a suitable system for laboratories with high workflow.

Bibliografía:

- Jeppsson JO, Kobold U, Barr J et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood Clin Chem Lab Med. 2002; 40:78-89.
- CLSI. User verification of precision and estimation of bias; approved guideline. 3rd Ed. CLSI document EP5-A3. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
- CLSI. Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory measurement procedures; approved guideline. 3rd Ed. CLSI document EP10-A3-AMD. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
- CLSI. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedure: a statistical approach; approved guideline. CLSI Document EP06-A. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.

494
TECHNICAL EVALUATION AND QUALITY ASSESSMENT OF THE ARKRAY ADAMS A1C LITE HA-8380V FOR HB A1C

E. Urrechaga[1], G. Mugertza[1], C. Ponga[1], I. Naharro[1], M. Fernández[2].

[1]Hospital Galdakao Usansolo, Galdakao; [2]Hospital Universitario de Araba, Vitoria.

Background: ARKRAY ADAMS A1c Lite HA-8380V is a fully-automated high-pressure liquid chromatography system for the measurement of HbA1c, it has been designed specifically for laboratories with low to middle workloads.

The runtime is 160 s per sample in the Variant mode. We evaluated the analytical performance of this analyzer to verify the quality of analysis, according to the consensus criteria established for this measurand.

Methods: Reproducibility, carry-over, linearity, trueness (evaluated with certified materials from Glycohemoglobin Standardization Program) and comparison against ARKRAY ADAMS A1C HA-8180V and HA-8180T analyzers were studied based on the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines; the effect of anaemia and potential interfering molecules was verified with the manufacturer recommendations.

One sample was centrifuged 10 minutes at 3000 rpm, cells and plasma were then mixed at the ratios 9:1, 8:2…1:9; the set of samples obtained had a broad hematocrit range.

Potential interferences of chemically modified hemoglobins (Hb): Glucose incubation: pooled blood was split into six tubes; a Glucose solution was added to these test samples at increasing ratios to achieve final concentrations 11.1- 55.5 mmol/L. and incubated at 37°C for 2 hours. The same procedure was employed for carbamylated Hb (cHb) with increasing concentrations of a sodium cyanide solution (up to 10 mmol/L), and for acetylated Hb (AcHb) with increasing concentrations of an acetaldehyde solution (range 2-10 mmol/L). Detection of Hb variants was evaluated.

Results: Reproducibility: low control (HbA1c 35 mmol/mol) total Coefficient of variation (CV) 0.93 %; high control (HbA1c 95 mmol/mol total CV 1.01 %, lower than the recommended CV for analytical reproducibility in long-term monitoring, 2.1%.

Carry-over 0.01 % (samples 35-91 mmol/mol).

Linearity range 28-119 mmol/mol, r = 1.000

y = 1.019 x -2.113 ; Intercept 95 % Confidence interval (CI) -3.225 - - 0.400 , slope 95% CI 1.000-1.032.

Trueness: Mean difference was -0.44 mmol/mol.

Deming regression slope 0.970 (95 % CI 0.922-1.019) intercept 1.16 (95 % CI -1.52 - 3.84). Total error 1.36 %, lower than total the allowable error (4.4 %).

The confidence interval for slope included 1.000 and 0.0 for the intercept: there is no significant difference with the reference system.

HbA1c 42 mmol/mol was not affected by Hb in the range 39- 199 g/L.

After the incubation with glucose, the labile fraction increased to fourfold the basal level (5.7 %, in the sample with 55.5 mmol/L glucose) HbA1c remained stable (35 mmol/mol), also for CHb 9.1 % and Ac Hb 7.8 %.

Method comparison was evaluated running 120 samples in parallel.

Correlation with ADAMS HA-8180V range 20-145 mmol /mol

y = 1.004x-0.5125 intercept 95% CI -0.8924- -0.200 slope 95 % CI 1.000-1.0111

mean difference 0.4 mmol/mol

Correlation with ADAMS HA-8180T

y=0.998x-0.6252 intercept 95% CI -0.4659 - -1.0848 slope 95% CI 0.9885-1.001 mean difference 0.5 mmol/mol

Hb S , Hb C , HB D and HbE are detected and recognized.

Conclusion: The analyzer demonstrated good analytical performances and excellent concordance with ADAMS HA-8180 analyzers; this is an adequate system for routine clinical use in laboratories with median-low workloads.

Bibliografía:

- Jeppsson JO, Kobold U, Barr J et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood Clin Chem Lab Med. 2002; 40:78-89.
- CLSI. User verification of precision and estimation of bias; approved guideline. 3rd Ed. CLSI document EP5-A3. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
- CLSI. Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory measurement procedures; approved guideline. 3rd Ed. CLSI document EP10-A3-AMD. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
- CLSI. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedure: a statistical approach; approved guideline. CLSI Document EP06-A. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.

495
USO DE LA TIRA REACTIVA PARA EL SCREENING DEL COCIENTE ALBÚMINA/CREATININA EN ORINA CON EL EQUIPO CLINITEK NOVUS (SIEMENS)

A. Bastida Saenz[1], A. Herrera Diaz[1], C. Molinuevo García[1], A. Agirrebaltzategi Revilla[1], J.I. San Pedro Garcia[2].

[1]Hospital Universitario de Álava, Vitoria; [2]Hospital Universitario de Cruces, Vitoria.

Introducción: La presencia de albúmina en orina se emplea actualmente como marcador precoz de daño renal. Su determinación predice el desarrollo y progresión de enfermedad renal y se considera marcador de mal pronóstico en pacientes hipertensos.

Hasta ahora, la muestra ideal ha sido orina de 24 horas, con todos los errores pre-analíticos que eso conlleva. En los últimos años, se ha demostrado la validez de la determinación de albúmina en orina de micción aislada mediante el cálculo del ratio albúmina (mg)/ Creatinina (g) y en la actualidad se considera el biomarcador más usado en el diagnóstico y monitorización de la enfermedad renal crónica.

Objetivos:

- Analizar la concordancia en la determinación cualitativa del cociente albúmina/creatinina entre los equipos Clinitek Novus (Siemens) y Alinity-c (Abbott), actualmente en uso en nuestro laboratorio.
- Estudiar el rendimiento diagnóstico del equipo Clinitek Novus en la determinación del cociente albúmina/ creatinina mediante tiras reactivas.

Materiales y métodos: Se analizaron 3435 muestras de orina de micción aislada de pacientes de Atención Primaria durante los meses de Agosto y Septiembre del 2021. Las muestras de orina fueron procesadas por ambos equipos una vez aceptados los controles internos de calidad y se clasificaron como positivas a partir del punto de corte albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g. Se calcularon los indicadores diagnósticos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN). La concordancia entre ambos equipos se estudio mediante el cálculo del Índice Kappa y el porcentaje de acuerdo.

Resultados: Los resultados obtenidos de la comparación entre los equipos Clinitek Novus y Alinity-c quedan resumidos en la tabla 1.

Cociente Alb/Cr		Alinity c		Total
		< 30 mg/g (N)	≥ 30 mg/g (P)	
Tira reactiva Clinitek Novus	< 30 mg/g (N)	2705	63	2768
	≥ 30 mg/g (P)	176	491	667
Total		2881	554	3435

Tabla 1. Resultados del estudio comparativo entre ampos equipos.

Tras categorizar las variables en función del punto de corte fijado, se obtuvo un Índice Kappa de 0,762 (IC 95%: 0,73 – 0,80). El porcentaje de acuerdo entre ambos equipos fue del 93 %.

El estudio del rendimiento diagnóstico del equipo Clinitek Novus se recoge en la tabla 2.

Indicardor diagnóstico	Resultado (%)
Sensibildad	88,6 %
Especificidad	93,9 %
VPN	97,7 %
VPP	73,6 %

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico del equipo Clinitek Novus.

Conclusiones:

- Teniendo en cuenta los indicadores de especificidad (93,9%) y VPN (97,7%), el estudio del cociente Albumina/creatinina mediante tiras reactivas con el equipo Clinitek Novus es un buen método de screening para aquellos pacientes que tienen que someterse a controles periódicos de este parámetro: diabéticos, hipertensos y pacientes con enfermedad renal, ya que identifica correctamente a un alto porcentaje de casos negativos.
- La concordancia de ambos equipos para el estudio del cociente albúmina/creatinina es **buena** (Índice Kappa=0,762 (IC 95%: 0,73 – 0,80)), y por tanto los equipos se pueden considerar intercambiables.

Bibliografía:

- Ellam TJ, Albumin:Creatinine Ratio – A Flawed Measure? The Merits of Estimated Albuminuria Reporting, Nephron Clin Pract, 118, 2011, 324-330.
- Hon-Yen MD, Diagnostic Performance of Random Urine Samples Using Albumin Concentration vs Ratio of Albuminto Creatinine for Microalbuminuria Screening in PatientsWith Diabetes Mellitus.A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA Internal Medicine, 174 (7),2014.

496
VALIDACIÓN DE LA CONCORDANCIA DE RESULTADOS EN EQUIPOS DUPLICADOS

L. Cervera Palou, E. De Rafael González, M. Fernández - Rufete Lozoya.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo.

Introducción: La existencia de equipos duplicados en el laboratorio es frecuente en la mayoría de los laboratorios clínicos. Su importancia reside en el hecho de agilizar el procesamiento de muestras, así como de disponer de al menos un equipo en caso de incidencias. Esto último cobra especial relevancia en los laboratorios de urgencias en los que los resultados deben ser informados lo antes posible.

Los equipos duplicados podrán considerarse como una entidad única siempre y cuando los resultados proporcionados por ambos sean comparables. En caso contrario, causará confusión al clínico en el seguimiento del paciente repercutiendo, por tanto, en la seguridad del paciente.

Objetivos: Estudiar la intercambiabilidad de los resultados proporcionados por equipos de bioquímica duplicados, en muestras de suero incluyendo pruebas básicas del laboratorio de urgencias.

Material y métodos: Se analizaron 40 muestras por duplicado en suero empleando dos analizadores Vitros5600 ® del laboratorio de urgencias.

El análisis de datos se realizó empleando el paquete Real Statistics de Excel. Se dividió en un análisis según criterio biológico, que es el que prevalece según el protocolo seguido, y un análisis estadístico. El primero de ellos se llevó a cabo realizando un análisis de diferencia de medias, comparándolas con las especificaciones de calidad según variabilidad biológica de la European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicina (EFLM). El análisis estadístico se basó en el cálculo del coeficiente de correlación y en el análisis de regresión, adecuándolo a distribuciones normales y no normales respectivamente. Por último, se calculó el coeficiente de correlación intraclase (ICC) para evaluar la concordancia de los resultados obtenidos.

Resultados:

Conclusión: De acuerdo con el criterio biológico, podrían considerarse ambos equipos como uno virtual único, ya que la diferencia de medias relativa es menor que la desviación máxima permitida (CV mínimo), excepto en el caso de las proteínas totales. Por otro lado, el análisis estadístico confirmó lo concluido con el criterio anterior, pues en todos los casos la pendiente incluye el valor de 1, y la ordenada el valor de 0, exceptuando las proteínas totales. Sin embargo, el grado de concordancia de este último parámetro es muy bueno (ICC = 0,960), por lo que a nivel clínico existe concordancia entre los resultados emitidos por ambos analizadores.

Bibliografía:

- Prada de Medio, E, Blázquez Sánchez, R., Parich Alsina. C, Gutiérrez Bassini. G, Pineda Tenor. D, Álvarez Ríos. A.I, Salas García. A, Jou Turallas. J.M, Cuadrado Cenzual. M.A, Morancho Zaragoza. J, Ricós Aguilá. C, Cobo del Hoyo. M.J, Calafell Clar. R, Ramón Bauzá. F. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. *Elsevier, Volumen 7 – nº 1, 2014, 17-24.*

	ANÁLISIS SEGÚN CRITERIO BIOLÓGICO		ANÁLISIS ESTADÍSTICO			CONCORDANCIA
	CV MÍNIMO (EFLM)	DIFERENCIA DE MEDIAS RELATIVA	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN	INTERVALOS DE CONFIANZA 95% REGRESIÓN		ICC
				PENDIENTE	ORDENADA	
GLUCOSA	3,8	1,0	0,998	(0,982) – (1,002)	(-1,626) – (0,760]	0,999
PROTEÍNAS TOTALES	2,0	4,2	0,998	(1,103) – (1,145)	(-1,097) - (-0.847)	0,960
ALBÚMINA	1,9	1,4	0,997	(0,965) – (1,014)	(-0,090) – (0,070)	0,995
CLORURO	1,0	0,7	0,980	(0,911) – (1,042)	(-5,215) – (8,799)	0,965
POTASIO	3,1	0,2	0,980	(0,968) – (1,032)	(-0,127) – (0,157)	0,981
SODIO	0,4	0,2	0,933	(0,882) – (1,142)	(-19,258) – (16,515)	0,927
CALCIO	1,4	0,4	0,988	(0,979) – (1,086)	(-0,732) – (0,227)	0,986
BILIRRUBINA TOTAL	15	5	0,957	(0,940) – (1,056)	(-0,015) – (0,035)	0,975
MAGNESIO	2,2	0,6	0,990	(0,955) – (1,000)	(0,010) – (0,098)	0,991

497
VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE DOS TEST DIFERENTES PARA DETECTAR INTERFERENCIA POR BIOTINA EN LA DETERMINACIÓN DE HORMONA T4 LIBRE

J. Garralda Fernández, I. Molero Vilches, A. Romero Gomez, J. Granado León, N. Gonzalez Pereira, C. Sanchez Hernandez.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Introducción: Las vitaminas son compuestos orgánicos esenciales para el metabolismo que actúan a muy pequeñas dosis y que el organismo no puede elaborar. Una de las vitaminas más de moda es la biotina (también llamada B7, B8 o H), debido a motivos cosméticos (fortalecimiento de uñas, cabello, etc.) o como tratamiento.

Estudios recientes han demostrado que su consumo puede interferir en algunas técnicas de laboratorio, pudiendo

generar niveles séricos relevantemente alterados en varias pruebas de laboratorio y ocasionando errores diagnósticos.

Objetivos: Evaluar las posibles diferencias de resultados en la medición de hormona tiroxina libre (T4) entre los equipos DXI800 (Beckman Coulter) y LiaisonXL (Diasorin) en voluntarios sanos que han recibido suplementos de biotina.

Materiales y métodos: Se seleccionaron 10 voluntarios sanos a los que se les administro una dosis de 30 mg de biotina. Se realizaron extracciones para la determinación de T4 el día previo a la ingesta y a las 2, 5, 24 y 48 horas posteriores a la ingesta de biotina.

Se procedió a la realización de interferogramas cálculo de interferencias(Int%) y cálculo del intervalo de aceptación.

Resultados: Se observa que existen valores más altos con la metodología del DXI800 correspondientes a las determinaciones realizadas 2h post-ingesta de biotina (Interferencia:287%). Se observa como estos valores superiores decrecen en las determinaciones posteriores, hasta corresponderse a los niveles basales (preingesta de biotina).

Conclusión: La comprobación empírica de esta interferencia por biotina, nos ha permitido generar una prueba refleja para la determinación de T4 por un equipo no interferido por biotina. Gracias a esto, si sospechamos una posible interferencia ante resultados no concordantes con el diagnóstico y estado clínico de nuestros pacientes, podemos comprobar dicha interferencia y repetir la extracción de sangre una vez suspendida la suplementación.

Bibliografía:

- Piketty ML, et al. 2017. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. Clin Chem Lab Med. 55(6):817-825.
- Grimsey P, et al. 2017. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. 2(4):247-256.
- Biotin Interference in Diagnostic Tests Kelly Y. Chun1* Clinical Chemistry 63:2 (2017)
- CLSI. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2010.

498
VALORES DE REFERENCIA TRANSFERIDOS VERSUS ESTIMADOS POR MÉTODOS INDIRECTOS

M.I. Pastor García, F. Berga Montaner, P. Gallego Anguí, A. Barceló.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: La mayor parte de las decisiones clínicas se basan en resultados de laboratorio, por lo que es importante disponer de unos valores de referencia (VR)

Paciente	Extracción	FT4 LiaisonXL (ng/dL)	FT4 DXI800(ng/dL)	Paciente	Extracción	FT4 LiaisonXL (ng/dL)	FT4 DXI800(ng/dL)
1	Basal	1,226	0,89	6	Basal	1,001	2,12
1	2h	1,389	3,436	6	2h	1,006	0,769
1	5h	1,42	1,755	6	5h	1,038	0,804
1	24h	1,485	1,357	6	24h	1,043	0,799
1	48h	1,454	1,226	6	48h	1,375	1,473
2	Basal	1,147	0,888	7	Basal	1,056	0,697
2	2h	1,218	3,528	7	2h	1,12	2,693
2	5h	1,255	1,966	7	5h	1,106	1,298
2	24h	1,345	1,112	7	24h	1,083	0,863
2	48h	1,085	0,957	7	48h	1,034	0,826
3	Basal	1,313	0,912	8	Basal	1,045	3,226
3	2h	1,604	3,989	8	2h	1,038	0,84
3	5h	1,561	1,788	8	5h	1,049	0,953
3	24h	1,496	1,165	8	24h	1,022	0,838
3	48h	1,238	0,889	8	48h	1,038	1,905
4	Basal	1,091	3,326	9	Basal	1,188	3,582
4	2h	1,052	0,804	9	2h	1,177	0,865
4	5h	1,62	0,761	9	5h	1,114	0,945
4	24h	1,054	0,871	9	24h	1,057	0,771
4	48h	1,07	1,655	9	48h	1,143	1,775
5	Basal	1,095	0,725	10	Basal	1,134	3,585
5	2h	1,149	2,787	10	2h	1,06	0,847
5	5h	1,161	1,548	10	5h	1,118	1,943
5	24h	1,195	1,008	10	24h	1,135	0,842
5	48h	1,017	0,85	10	48h	1,122	0,875

(Comunicación 497)

bien ajustados. Sin embargo, la determinación de VR confiables es una tarea costosa y no es realista esperar que cada laboratorio desarrolle sus propios VR para cada nueva prueba y/o método introducido en el laboratorio. El Clinical&Laboratory Standards Institute en su documento CLSI EP28-AC3:2010, propone la transferencia de VR publicados en la literatura o en prospectos de fabricantes como una herramienta simple y útil.

Objetivos: Comparar los VR de hormona paratiroidea para un nuevo método obtenidos mediante transferencia frente a los VR obtenidos por métodos indirectos.

Material y métodos: Para calcular los VR transferidos, se realizó un estudio de comparación entre el método actual y el nuevo utilizando 120 muestras distribuidas a lo largo del rango de linealidad de la técnica mediante un Passing-bablok. Posteriormente se aplicó la ecuación de la recta obtenida a los VR actuales, obteniéndose los nuevos VR.

Para la estimación por método indirecto se incluyeron 282 pacientes con edades entre 18-100 años que cumplían los siguientes criterios de inclusión: Creatinina<1,25mg/dL, Calcio: 8,4-10,2mg/dL, Fosfato: 2,3-4,7mg/dL, Vit-D>30ng/mL. Como criterios de exclusión se consideraron pacientes procedentes de los servicios de Nefrología y Endocrinología, los diagnosticados de cualquier afectación renal o parotídea y los pacientes suplementados con vitamina D con niveles >50ng/mL .

La normalidad de la distribución se estudió mediante el test Kolmogorov-Smirnov y se excluyeron los outliers utilizando el método de Dixon-Reed . El estudio de particiones por grupo etario se llevó a cabo utilizando el estadístico U de Mann-Whitney con una significación estadística de $p<0,05$. Finalmente se calcularon los VR mediante métodos no paramétricos.

Resultados: Los resultados de la comparación de métodos evidenciaron la existencia tanto de error sistemático como proporcional, indicando la necesidad de adoptar nuevos VR.

Y= 1,67 (1,627-1,708)

X= -7,73 (-9,73 - -4,35)

r^2= 0,989

Los VR transferidos y los estimados por métodos directos se muestran en la tabla.

pg/mL	**VR. Método actual**		**VR. Transferidos**			**VR. Método indirecto**	
Edad	P2.5	P 97.5	P2.5	P 97.5	**Edad**	P2.5	P 97.5
18-39	9	68	7,3	105,83	**18-49**	23,76	115,46
40-49	21	82	27,34	129,21			
50-59	20	90	25,67	142,57	**50-79**	30,25	128,21
60-69	24	100	32,35	159,27			
>70	23	112	30,68	179,31	**>80**	30,04	136,59

Conclusiones: A pesar de que los ensayos están altamente correlacionados (r>0.975), el nuevo ensayo produce resultados sesgados al alza. En nuestro laboratorio los VR transferidos versus estimados muestran diferencias, tanto a nivel de distribución en grupos etarios como en el intervalo de referencia, especialmente en los pacientes a partir de la 5º década de la vida, que podrían impactar las decisiones clínicas.

El protocolo para obtener VR a partir de la transferencia es simple para uso común, pero en el caso de los inmunoensayos debe aplicarse con precaución ya que, a pesar de que los ensayos pueden correlacionar bien, los resultados no suelen ser comprables entre métodos y los VR derivados no ser confiables.

Bibliografía:

- G.Horowitz, EP28 Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the **Clinical Laboratory,** 3rd Edition Vol 28 No 30.
- J.A. Delgado, Use of data mining in the establishment of age-adjusted reference intervals for parathyroid hormone,Clinica Chimica Acta 508 (2020) 217–22.
- C-J.Farrell Parathyroid hormone: Data mining for age-related reference intervals in adults, Clinical Endocrinology. 2017;1–7.

499
VARIABILIDAD DE LOS RESULTADOS DE CALPROTECTINA FECAL EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA Y EL TIEMPO DE CONSERVACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS DE EXTRACCIÓN

C. Tapia Córdoba, P. Mayor Zapatero, I. Kentaoui Bousellam, F.M. Rodríguez Peña.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: La calprotectina es una proteína ampliamente distribuida en el organismo y contenida principalmente en el citosol de neutrófilos. El creciente interés por esta proteína durante los últimos años reside en su utilidad como biomarcador fecal de enfermedad inflamatoria gastrointestinal al ser sus niveles en heces directamente proporcionales a la actividad de los neutrófilos en el tracto intestinal. Además, no es degradado por la microbiota intestinal, lo que hace de la calprotectina un marcador ideal tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de enfermedades intestinales inflamatorias, así como para distinguirlas de otras patologías relacionadas.

Objetivos: El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la estabilidad de los resultados de calprotectina fecal obtenidos en función de la temperatura a la que se conservan los dispositivos de extracción de muestra, así como la posible variabilidad de los resultados en el tiempo en función de la temperatura a la que se conserven dichos dispositivos.

Materiales y métodos: Se determinaron valores de calprotectina fecal en muestras de heces de 30 pacientes seleccionando distintas concentraciones, incluyendo muestras superiores al punto de positividad del test (60 µg/g), mediante el analizador BA200 (ByoSistems) por inmunoturbidimetría. Se consideran niveles de significación clínica para EII valores superiores a 250 µg/g. De cada muestra se obtuvieron 2 contenedores BÜHLMANN CALEX® conservados a temperatura ambiente y refrigerado, respectivamente. A tiempo 0h se compararon las muestras que usaron contenedor conservado a temperatura ambiente y refrigerado. Posteriormente se utilizaron para el ensayo longitudinal a 48 h y 168 h.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas, para los valores obtenidos en el análisis de los resultados de las muestras refrigeradas. Dado que la suposición de normalidad no se cumplía en las medidas mantenidas a temperatura ambiente, para su análisis se utilizó la prueba de los signos de Wilcoxon, determinándose los valores de z. Los cálculos

estadísticos se realizaron en el programa Med Cal.

Resultados: Los resultados obtenidos se muestran a continuación:

Tabla 1: Datos al inicio del ensayo; t student y p valor.		
n=30	t	p
0h Refrigerado	- 1,216	0,2337
0h Tª ambiente		

Tabla 2: Estudio longitudinal con muestras refrigeradas; t student y p valor.		
n=30	t	p
0h Refrigerado	1,709	0,0891
48h Refrigerado		
0h Refrigerado	2,536	0,0169
168h Refrigerado		

Tabla 3: Estudio longitudinal con muestras a Tª ambiente; test de Wilcoxon y p valor.		
n=30	z	p
0h Tº ambiente	-4,144520	< 0,0001
48h Tº ambiente		
0h Tº ambiente	-4,703046	< 0,0001
168h Tº ambiente		

Conclusión: La principal conclusión extraída es que el procesamiento de muestras para la determinación de calprotectina fecal puede hacerse mediante contenedores conservados tanto a temperatura ambiente como refrigerados, al no observarse diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos. Por otro lado, se ha observado que una vez extraída la muestra, los tubos pueden permanecer refrigerados 48h antes de analizarse sin que los resultados sufran desviaciones estadísticamente significativas. Las muestras refrigeradas más de 48h y las muestras conservadas a temperatura ambiente no han mostrado resultados estables.

Bibliografía:

- Sutherland A. D., Review of fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. Diseases of the colon & rectum, vol. 51, no 8, 2008, p. 1283-1291.
- Rodríguez-Moranta F., Fecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel diseases. Gastroenterologia y hepatologia, vol. 36, no 6, 2013, p. 400-406.

500
VERIFICACIÓN DE LA LINEALIDAD DE LAS TÉCNICAS DÍMERO D Y FIBRINÓGENO EN COAGULÓMETROS COBAS T711

O.D. Pons-Belda, M. Ordóñez-Robles, M.J. Moína, Á. Bernardo-Guitiérrez, B. Prieto-García.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: La determinación de dímero D (DD) y de fibrinógeno proporciona información relevante sobre el proceso fibrinolítico, por lo que constituyen pruebas de primera línea en el laboratorio de hemostasia. El DD es un producto de degradación de la fibrina cuya determinación es de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). En concreto, un valor inferior a 500 ng/ml permite descartar este diagnóstico. Por su parte, el fibrinógeno es el precursor de la fibrina y un reactante de fase aguda que puede encontrarse disminuido en hepatopatías, coagulopatías de consumo, tratamientos fibrinolíticos o disfibrinogenemias.

El autoanalizador Cobas t711 (Roche Diagnostics) permite realizar la determinación de DD mediante ensayo inmunoturbidimétrico y de fibrinógeno mediante ensayo coagulativo utilizando trombina bovina liofilizada. Las especificaciones técnicas indican un rango lineal de 200-9000 ng FEU/mL para DD y de 60-900 mg/dL para fibrinógeno.

Objetivos: Evaluar y verificar la linealidad de las técnicas DD y fibrinógeno del analizador Cobas t711 (Roche Diagnostics).

Material y método: Se siguieron las recomendaciones de la guía CLSI EP06-A 2003 para el estudio de la linealidad en procedimientos de medida cuantitativos. Se generaron dos pooles de plasma para cada parámetro, uno de concentración baja (fibrinógeno: 61 mg/dL; DD: 161 ng/ml) y otro de concentración alta (fibrinógeno: 734 mg/dL; DD: 12671 ng/mL), que se mezclaron en diferentes proporciones para obtener un total de 6 concentraciones diferentes para fibrinógeno y 8 para DD. Dichas diluciones fueron analizadas por duplicado. El análisis de regresión lineal y polinomial se realizó con el software estadístico SPSS Statistics 20.0.

Resultados: En el caso del DD, la representación de la media de concentración obtenida frente a la proporción de la dilución evidenció que el nivel alto no sigue la tendencia lineal del resto de puntos, por lo que fue eliminado del análisis. Además, el valor de concentración obtenido (8014 ng/mL) fue menor al esperado (12671 ng/mL), sugiriendo un sesgo negativo a concentraciones elevadas respecto al método en uso en el laboratorio. Así mismo, el pool de concentración baja no fue incluido por estar por debajo del límite inferior indicado por el fabricante. El análisis del ajuste de DD se realizó con un total de 6 puntos comprendidos entre 672-6847 ng/ml.

El análisis del ajuste de fibrinógeno se realizó con un total de 6 puntos comprendidos entre 61-751 mg/dL.

Se confirmó para ambos parámetros el ajuste lineal como mejor opción frente al polinomial, obteniendo las siguientes ecuaciones:

Parámetro	Ecuación	R^2
DD	y = 8177.5x + 417.5	0.9989
Fibrinógeno	y = 690.4x + 60.5	0.9995

Las determinaciones de DD y fibrinógeno presentaron un error aleatorio (repetibilidad) del 2.3% y del 1.6%, respectivamente.

Conclusión: El estudio cumplió con las especificaciones de linealidad declaradas por el fabricante para la determinación de fibrinógeno. Sin embargo, no podemos validar el rango de linealidad declarado para el DD (200-9000 ng FEU/mL).

Bibliografía:

- Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. J Am Coll Cardiol., 2017; 70(19):2411-2420.

- Stang LJ, Mitchell LG. Fibrinogen. Methods Mol Biol. 2013, 992: 181-92.
- CLSI. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach; approved guideline. CLSI document EP06-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2003.

501
VERIFICACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINACIÓN DE PROCALCITONINA

I. Monge Lobo, E. Varela Piñón, C. Nuñez-Arenas Liberos.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La procalcitonina (PCT) es un biomarcador de utilidad clínica en el diagnóstico y en el pronóstico de sepsis. Las concentraciones séricas de procalcitonina son elevadas en infecciones bacterianas clínicamente relevantes y se correlacionan con la gravedad de la infección. Tras un control eficaz de la infección bacteriana mediante antibioterapia los niveles de procalcitonina disminuyen. Su descenso puede utilizarse como guía para interrumpir el tratamiento con antibióticos.

Objetivo: Evaluación del método analítico de análisis de PCT en el inmunoanalizador cobas e602 de Roche® de acuerdo con las especificaciones de las guías CLSI EP5A[1], EP6A[2] y EP17A[3]. Se evaluaron la precisión (inter e intraserie), el error sistemático, la linealidad el arrastre y los límites de blanco, detección y cuantificación.

Material y métodos: El inmunoanalizador cobas e602 de Roche® utiliza la tecnología de electroquimioluminiscencia para inmunoensayos heterogéneos para la medida de los niveles de PCT (ng/mL).

Muestras

- Elecsys® BRAHMS PCT:
  - PreciControl PCT nivel 1 y nivel 2 (QC1,QC2)
  - Calibradores PCT nivel 1 y nivel 2 (Cal1,Cal2)
- Pool de muestras: 2 niveles (P1,P2)

Procedimiento

Estudio	Tipo de muestra	Duración	Cálculos
Precisión Interserie (EP5-A3)	QC1 y QC2 P1 y P2	30 días consecutivos por duplicado	Media,s,CV
Precisión intraserie (EP5-A3)	QC1 y QC2 P1 y P2	20 veces por duplicado el mismo día	Media,s,CV
Error sistemático (EP5-A3)	Cal1 y Cal2	10 veces por duplicado (3 días diferentes)	Media,Error relativo
Linealidad (EP6-A2)	Cal2	6 diluciones por triplicado en el mismo día	Recta regresión
Arrastre	P1 y P2	11 veces P1 y 10 veces P2 en el mismo día	Arrastre(%)
Límites de blanco, de detección y de cuantificación (EP17-A)	Blanco y muestra de pacientes	6 veces 5 días	Media,s Fórmulas

El error máximo permitido (EMP) fue del 12%, acorde a los resultados del Programa de Evaluación Externo de Calidad 2021 de la SEQC-ML.

Resultados:

Precisión interserie. El requisito para cumplir fue <4% (1/3 EMP)

	QC1	QC2	P1	P2
Media	0,46	9,36	5,12	17,18
CV (%)	2,14	1,94	2,58	2,52

Precisión intraserie. El requisito para cumplir fue <4% (1/3 EMP)

	QC1	QC2	P1	P2
Media	0,46	9,36	5,13	18,03
CV (%)	1,19	0,99	1,49	1,37

Error sistemático. El requisito para cumplir fue <2,4% (1/5 EMP)

	Cal1	Cal2
Media	0,10	54
ES	-0,01	0,48
ES (%)	-6,10	0,89

- **Arrastre**: 2,11% para QC1 y 1,57% para QC2.
- **Linealidad:** y=0,9766x+0,076; r=0,9980(IC: 0,9986-1,0000);p<0,0001.
- **LB, LD y LQ:** El requisito para cumplir fue LB<LD<LQ.

LB	0,0096
LD	0,0370
LQ	0,0626

Conclusión: El método analítico para la determinación de PCT evaluado es idóneo para su implantación en el laboratorio clínico, cumpliendo los requisitos establecidos. En cuanto al error sistemático, es importante tener en cuenta que las concentraciones del calibrador bajo son muy cercanas al límite de cuantificación (0.09 ng/mL *vs* 0.06 ng/mL). Se establece una alarma de *carryover* cuando exista la posibilidad de errores de arrastre quedando a decisión del facultativo la repetición del análisis en función de si los resultados se encuentran en el punto de decisión clínica.

Bibliografía:

- CLSI. EP5A. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. 3rd Edition.
- CLSI. EP6A. Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures. 2nd Edition.
- CLSI. EP17A. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures. 2nd Edition.

502
VERIFICACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA DETERMINACIÓN DE KL-6 EN EL ANALIZADOR LUMIPULSE (FUJIREBIO ®)

P. González Rodríguez, C. Fernández Prendes, C. Morales Indiano, M. Martínez Bujidos.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: Krebs von den Lugen-6 (KL-6) es una proteína mucinosa antigénica expresada en la superficie de la membrana de las células epiteliales alveolares tipo II. Su presencia en suero refleja la lesión de estas células por filtración directa al torrente sanguíneo a través del intersticio. Recientemente se ha propuesto el empleo de KL-6 como biomarcador de daño epitelial en la predicción de evolución y desarrollo de las enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis progresiva.

El analizador Lumipulse G (Fujirebio®) permite la determinación de KL-6 mediante la técnica de inmunoensayo enzimático quimioluminiscente (CLEIA).

Según la norma UNE-EN-ISO 15189 es necesaria una verificación de los procedimientos analíticos antes de su implantación en el laboratorio clínico.

Objetivo: Verificar el procedimiento analítico para la determinación de KL-6 en el analizador Lumipulse G (Fujirebio®), evaluando la imprecisión y rango de linealidad.

Materiales y métodos: Para el estudio de imprecisión se siguieron las recomendaciones del documento EP15-A2 del CLSI. Se utilizaron materiales de control comercial (Calibradores Lumipulse G KL-6), utilizando el nivel alto y bajo. Para cada nivel de control se analizaron tres replicados en una única serie durante 5 días. Con los valores obtenidos, se calculó el coeficiente de variación intraserie (CV_i) y el coeficiente de variación total (CV_T).

La linealidad se evaluó siguiendo las recomendaciones del documento EP06-A del CLSI en el intervalo (118-10000 U/mL). Se prepararon 10 niveles de concentración a partir de los calibradores y se analizaron por duplicado en una única serie. Se hizo un análisis de la regresión polinomial, realizando un t-test para los coeficientes de la regresión. Para cada coeficiente se calculó el valor de t y se comparó con el t crítico (tc).

t = c/ES

c=coeficiente de la regresión

ES=error estándar del coeficiente

Resultados: Los resultados de imprecisión se recogen en la tabla (1):

		Imprecisión intraserie		Imprecisión Total	
Control	Media	CVi Fabricante (%)	CVi estimado (%)	CV_T Fabricante (%)	CV_T estimado (%)
1	295,87	2,7	2,18	3,3	5,60
2	787,3	2,4	2,01	3,3	6,02

Tabla 1: Resultados de imprecisión intraserie y total.

Se obtuvo una recta de regresión lineal de segundo orden $y=-3,5011+0,9630x+0,000001126x^2$, t=0,94. El método se consideró lineal ya que t < tc, siendo tc de 2,365 (prueba bilateral, α igual a 0,05).

Conclusiones: Se verifica la especificación de imprecisión intraserie, ya que el coeficiente de variación es menor que el reportado por el fabricante. Para la imprecisión total no se cumplen las especificaciones obtenidas por el fabricante, sin embargo, el valor obtenido se considera aceptable para nuestro método.

El método presenta un comportamiento lineal en todo el rango de medida (118-10000 U/mL) ampliando el estudio de linealidad proporcionado por el fabricante (674-10000 U/mL), en el que no está comprendido el rango de los valores de referencia (118-627 U/mL).

Bibliografía:

1. He Q, Tang Y, Huang J, Rao Y, Lu Y. The value of KL-6 in the diagnosis and assessment of interstitial lung disease. Am J Transl Res. 2021 Aug 15;13(8):9216-9223.
2. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.
3. Wayne, PA. User verification of performance for precision and trueness; approved guideline – second edition. CLSI document, EP15-A2., USA; CLSI;2005.

503
VERIFICACIÓN Y COMPARACIÓN DE LAS DECLARACIONES DEL FABRICANTE RESPECTO A LA LIPEMIA

M.J. González Gómez, M.E. Lopez Guio, J.A. Del Campo Morillo-Valverde, A.C. Atúncar Huamán, I. Tejedor Martínez, E. Antón Martín.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesus, Madrid.

Introducción: Los fabricantes deben dar información sobre la influencia de sustancias que interfieren en los resultados de laboratorio siguiendo los procedimientos recomendados para las pruebas de interferencia (CLSI-EP07-A2). Sin embargo, existen diferentes criterios para establecer una interferencia como significativa.

Por ello el laboratorio debido a su idiosincrasia y a la población que atiende puede que considere necesario verificar si estos datos son los adecuados para sus especificaciones de calidad.

Objetivos: Nuestro objetivo fue verificar las especificaciones de los fabricantes para la interferencia de la lipemia para los reactivos de química clínica proporcionados con Beckman Coulter para los equipos DXC700.

Métodos: Se testó la interferencia por lipemia en base a las recomendaciones del procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio.

Se determinó cada uno de los analitos según nuestro procedimiento habitual de trabajo, por duplicado. Se valoraron 28 analitos de un perfil de bioquímica general. Se usaron reactivos patentados según las recomendaciones de los fabricantes para todos los parámetros analizados, junto con los calibradores y controles para el tipo de técnica seleccionada.

La alícuota con concentración 0 g/dL de triglicéridos (sin interferencia) se tomó como valor de referencia y se calculó el tanto por ciento de incremento o descenso respecto a ese valor para cada una de las determinaciones con la siguiente fórmula:

% cambio= 100 $(Ci–C^C_0)/ C^C_0$, siendo Ci el resultado con interferente y C^C_0 el resultado sin interferente.

Con estos resultados, se compara el % cambio según la concentración de interferente, con el sesgo que proporciona el fabricante para cada analito.

Resultados y discusión: Para los iones sodio, potasio y cloro, no hay información en ficha técnica del fabricante de interferencias endógenas, por lo que no podemos verificar ni comprobar dichos valores. Según nuestro estudio, no se

observan interferencias significativas para ninguno de ellos.

Respecto a los triglicéridos y el amonio, nuestra concentración mínima de interferente era mayor a la informada por el fabricante. A nuestra concentración mínima de 81mg/dL, % el cambio fue del 182% para los triglicéridos y del 2% para el amonio.

En cuanto a los 23 parámetros restantes, existen discrepancias en todos excepto en uno, la bilirrubina total. Observamos discrepancia en 21 parámetros que subestimaron el sesgo, debido posiblemente a que el fabricante testo hasta concentraciones de 1.000mg/dL de triglicéridos.

En 2 parámetros, creatinina y lipasa, se encontró sobrestimación del sesgo posiblemente porque el criterio del fabricante fue menos restrictivo que la especificación de calidad establecida en el laboratorio.

Conclusiones: En base a este estudio creemos que es importante adaptar a la idiosincrasia del laboratorio, los criterios de consideración de interferencia significativa ya que en ocasiones el criterio puede ser más laxo que el establecido por el laboratorio en imprecisión y exactitud.

Esto es esto especialmente importante en aquellos parámetros de los que no tenemos información por el fabricante y no sabemos cómo se comportan con dicho interferente.

Bibliografía:

- R. López Martínez 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). Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.
- Nikolac N et al. Heterogeneity of manufacturers' declarations for lipemia interference – urgent call for standardization. Clin Chim Acta 2013;426:33-40.
- Nikolac, N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. Biochemia Medica,(2014) 24 (1), 57-67.

PRUEBAS A CABECERA DEL PACIENTE (POCT)

504
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA DETERMINACIÓN DE GLUCOSA Y ELECTROLITOS EN ANALIZADORES COBAS® 6000 Y GASÓMETROS ABL90 FLEX

T. De La Cera Martinez, J.M. Blasco Mata, M.R. Secades Romero, M.B. Prieto García.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: Los equipos a la cabecera del paciente (POCT) para el estudio de gasometrías permiten obtener información sobre el estado de oxigenación y equilibrio ácido-base del paciente, además de informar sobre otros metabolitos (glucosa, iones, etc.). Entre las alteraciones metabólicas, el desequilibrio iónico está entre las más frecuentes en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) y emergencias. Estas determinaciones se realizan en analizadores automatizados en los laboratorios, sin embargo, determinadas unidades críticas del hospital como UCI o quirófanos, disponen de equipos POCT para la medición de estos parámetros de forma inmediata con el fin de tomar decisiones con tiempos inferiores al del laboratorio.

Objetivos: Estudiar la correlación y transferibilidad de resultados de glucosa, ión sodio y potasio obtenidos mediante el analizador Cobas® 6000 (Roche Diagnostics SL) y gasómetros ABL90 FLEX (Radiometer Ibérica SL) localizados en UCI de nuestro hospital.

Material y método: Se analizaron 40 muestras de sangre venosa periférica recogida en tubos con heparina de litio, de pacientes de UCI de nuestro hospital. Fueron analizadas en el Cobas® 6000 (glucosa: método enzimático de hexoquinasa; iones: potenciometría indirecta); simultáneamente se procesaron muestras de sangre total recogida en jeringa de heparina de litio balanceada de los mismos pacientes, analizadas en ABL90 Flex (glucosa: amperometría; iones: potenciometría directa). El estudio estadístico siguió las recomendaciones de la SEQC, comparando ambos métodos mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r), análisis de diferencias (Bland-Altman) y el método no paramétrico de regresión Passing-Bablok, con el programa estadístico MedCalc® versión 20.104 (MedCalc Software Ltd.).

Resultados: Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla:

	Bland-Altman	Passing-Bablok
Glucosa	Diferencia = -1,35 IC 95%: -3,35 a 0,65	y = -7,64 + 1,04x IC 95% A: -14,39 a -2,00 IC 95% B: 1,00 a 1,09
Sodio	Diferencia = -1,50 IC 95%: -2,10 a -0,90	y = -1,00 + 1,00x IC 95% A: -1,00 a 22,67 IC 95% B: 0,83 a 1,00
Potasio	Diferencia = 0,09 IC 95%: 0,05 a 0,12	y = 0,10 + 1,00x IC 95% A: -0,67 a 0,10 IC 95% B: 1,00 a 1,20

A = ordenada en el origen. B = pendiente.

Conclusión: El estudio de correlación proporcionó resultados de concordancia excelentes (r ≥0,95). El análisis Bland-Altman nos señala que la diferencia de medias no es significativa (intervalo de confianza incluye el cero) para glucosa; aunque, no se puede confirmar ausencia de diferencias estadísticamente significativas para electrolitos, no siendo intercambiables ambos métodos por presentar un error sistemático proporcional. El estudio de regresión lineal de Passing-Bablok nos informa de que la ordenada en el origen (A) para la glucosa es significativamente diferente de 0 y que ambos métodos difieren al menos en una cantidad constante posiblemente causados por efecto de la matriz de la muestra y por diferencias de especificidad de los métodos de medida; por el contrario, la pendiente (B) no es significativamente diferente de 1, no existiendo ninguna diferencia proporcional entre ambos métodos. Respecto a los electrolitos no existe error sistemático de tipo constante, ni proporcional entre los procedimientos evaluados.

Bibliografía:

- Altman DG. and Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. Statiscian 32, 1983, 307-317.
- Passing H. and Bablock. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 21, 1983, 709-720.

505
ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HBA1C) EN ANALIZADORES HPLC D-100 Y ANALIZADOR POCT COBAS B 101

T. De La Cera Martínez, J.C. Fernández Fernández, M.R. Secades Romero, J.M. Blasco Mata, M.B. Prieto García.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: Existen numerosos estudios que evidencian que el uso de HbA1c POCT, tanto en atención primaria como especializada, tiene una repercusión clínica positiva para el paciente por la obtención de resultados de forma inmediata, mejor control glucémico. Sin embargo, la ADA continúa no recomendando su uso para diagnóstico, aunque plantea considerar métodos certificados por NGSP y participar en programas de intercomparación. Por tanto, este tipo de determinaciones tienen que llevarse a cabo dentro de una estructura organizada de POCT liderando su gestión desde el laboratorio, cuya estrategia se basa en el aseguramiento de la calidad, la formación certificada e identificación del personal responsable del manejo de dichos dispositivos y la conectividad, clave para su monitorización diaria desde el laboratorio y su integración en la historia clínica del paciente. En nuestro hospital existen 3 equipos de HbA1c POCT en consultas de Endocrinología de adultos y pediátricos, por lo que resulta crucial que los resultados sean comparables con la metodología HPLC de referencia del laboratorio.

Objetivos: Estudiar la correlación y transferibilidad de resultados de HbA1c obtenidos mediante el analizador HPLC D-100 (Biorad) del laboratorio y Cobas B 101 (Roche

Diagnostics SL) localizados en consultas de Endocrinología de nuestro hospital, diseñado para la determinación cuantitativa de la HbA1c en % (DCCT/NGSP) y en mmol/mol (IFCC) en sangre capilar.

Material y método: Se analizaron 78 muestras de sangre total recogida en tubos con EDTA K3, procedentes de pacientes ambulatorios de consultas de Endocrinología. Fueron analizadas en el analizador HPLC D-100 (Biorad) (HPLC por intercambio iónico); de forma simultánea se procesaron muestras de sangre capilar depositada directamente en disco de los mismos pacientes, que fueron analizadas en un analizador Cobas B 101 (fotometría de transmisión) en la propia consulta. El estudio estadístico siguió las recomendaciones de la SEQC, comparando ambos métodos mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r), el análisis de las diferencias o método de Bland-Altman y el método no paramétrico de regresión de Passing-Bablok, con el programa estadístico MedCalc® versión 20.109 (MedCalc Software Ltd.).

Resultados: Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla:

	Pearson	Bland-Altman	Passing-Bablok
HbA1c	r = 0,984 P<0,0001 IC 95% 0,975 a 0,990	Diferencia = -0,004 IC 95%: -0,055 a 0,047	y = 0 + 1,00x IC 95% A: 0 a 0,411 IC 95% B: 0,944 a 1,000

A = ordenada en el origen. B = pendiente.

Conclusión: El estudio de correlación proporcionó resultados de concordancia excelentes, con una r ≥0,97. El análisis de la diferencia de medias mediante Bland-Altman nos señala que la diferencia de medias no es significativa (el intervalo de confianza incluye el cero) por lo que los resultados de ambos métodos son intercambiables. El estudio de regresión lineal de Passing-Bablok nos informa de que la ordenada en el origen (A) contiene el valor cero no existiendo error sistemático constante y la pendiente (B) contiene el valor 1 y, por tanto, no existe ninguna diferencia proporcional entre los dos métodos.

Bibliografía:

- Altman DG. and Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. Statiscian 32, 1983, 307-317.
- Passing H. and Bablock. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 21, 1983, 709-720.
- Oliver Sáez P. Glucosa y HbA1c en el laboratorio y como Point-of-care-testing en diferentes entornos clínicos. Sociedad Española de Medicina del Laboratorio (SEQC). 39-40.

506
COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE BILIRRUBINA TOTAL EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS

A. Pascual Fernández, B. Beteré Cubillo, K. Sidak, S. Molina Blas, A. Blanco Hernández, M. Barrionuevo González, J.M. Gasalla Herráiz.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: La determinación de bilirrubina total (BT) tiene gran importancia en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de diversas patologías hepáticas, hematológicas y metabólicas. En nuestro laboratorio es posible cuantificarla en dos sistemas: el analizador de química clínica Dimension EXL-200 (DX) y los gasómetros, como parte de las pruebas POCT (*point of care testing*).

El método TBI utilizado en el DX es una prueba de diagnóstico in vitro para suero y plasma que se basa en el método de referencia Doumas (adaptado a su vez del método diazo de Jendrassik y Grof). El método de medición de la BT en la mayoría de los gasómetros, ideado para la determinación de bilirrubina neonatal, se basa en espectrometría a diferentes longitudes de onda, que posteriormente se corrige por el hematocrito. Nos preguntamos si la determinación de valores normales de BT (bajos, en lugar de los valores propios de un neonato) puede determinarse adecuadamente por un gasómetro.

Objetivos: Comparar los resultados de la determinación de BT de una muestra de pacientes adultos en un gasómetro ABL800 FLEX (Radiometer) con los obtenidos por el DX (equipo de referencia) y averiguar si podrían considerarse métodos equivalentes.

Material y métodos: Se seleccionaron 56 muestras de plasma (heparina de litio) de pacientes adultos de urgencias, que como requisito debían ir acompañadas de una muestra de gasometría que se procesó al mismo tiempo, a lo largo del mes de febrero de 2022. Las gasometrías eran en su mayoría de sangre arterial (42 muestras, 75,00%). La comparación de los resultados se realizó mediante un análisis de regresión Passing-Bablok, el método gráfico de Bland-Altman y el coeficiente de correlación r de Spearman con el programa estadístico Method validator.

Resultados: El valor mínimo de BT en mg/dL fue de 0,1 por ambos métodos, mientras que el valor máximo obtenido por gasometría fue de 10,4 mg/dL, y por DX fue de 11,15 mg/dL. La mediana de los valores del gasómetro fue de 1,2 mg/dL (rango intercuartílico: 1,45), y en el caso del DX fue de 0,6 mg/dL (rango intercuartílico: 1,34).

Los resultados de la comparación se expresan en la tabla 1.

Passing-Bablock		***Bland-Altman***	***Coeficiente de correlación r de Spearman (IC95%)***
Ordenada en el origen (IC95%)	**Pendiente (IC95%)**	**Media de las diferencias (IC95%)**	
-0,093 (-2,52 – 0,026)	1,018 (0,879 – 1,129)	-0,0996 (-0,255 – 0,0562)	0,957

Conclusión: A partir del análisis estadístico se observa que, a priori, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos métodos: el intervalo de confianza

de la pendiente incluye el valor de 1 y el de la ordenada contiene el valor 0. Además, el coeficiente de correlación de Pearson es cercano a 1. Sin embargo, se aprecia que en valores bajos (los más frecuentes en adultos) los resultados difieren más entre sí que en aquellos valores más cercanos a los de los neonatos (>7 mg/dL). No obstante, se trata únicamente de una aproximación, y sería necesario reunir una muestra mayor de determinaciones, con un rango más amplio de valores, para poder sacar conclusiones fiables.

Bibliografía:

- Mikulcik P. Análisis Rapid - gases en sangre y algo más. Siemens Healthcare Diagnostics. 3ªEd. 2007.

507
ESTUDIO COMPARATIVO DE DIFERENTES ANALIZADORES PARA LA MEDIDA DE LACTATO EN MUESTRAS PLASMÁTICAS *VS* SANGRE TOTAL

L. Maceda García, M.D.L.C. Herráiz López, A. Blanco Hernández, S. Lapeña García, F. Prieto Cruz, N. Tabero García, T. López Blanco, A. Corcho Robleda.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: Los pacientes con niveles de lactato elevados necesitan un tratamiento eficaz sin demora. La medición de estos niveles proporciona información útil sobre el avance de la enfermedad y la eficacia del tratamiento.

En una revisión realizada por Kruse et al, concluyeron que los niveles de lactato venoso periférico están altamente correlacionados con los niveles de lactato en gasometría, estableciendo así que se puede utilizar cualquier método. En general, las muestras deben procesarse en los primeros 30 minutos para evitar niveles de lactato falsamente elevados y mantenerse en hielo si se procesan posteriormente.

Objetivos: Intercomparación de resultados de lactato entre muestras de sangre total y plasmáticas, a través de diferentes analizadores de gasometría y bioquímica.

Material y métodos: Se procesaron en paralelo 56 muestras de pacientes remitidas al laboratorio de Urgencias en las que se solicitaba la medida de lactato en plasma y en frío, con anticoagulante de fluoruro y el análisis en gasometría anticoagulada con heparina-litio a temperatura ambiente, en un espacio de tiempo inferior a 10 minutos desde la extracción. La medición de lactato en plasma se realizó en el autoanalizador Dimension EXL-200 (Dx) (Siemens®). Por otro lado, la medición de lactato en sangre total en muestra de gasometría, se realizó a través de dos gasómetros de diferentes casas comerciales; uno de ellos fue el analizador Rapid Point-500 (RP) (Siemens®) y el otro fue el ABL-800 Flex (ABL) (Radiometer®).

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar el tipo de distribución de los datos. Se procedió a la comparación de resultados mediante un análisis de regresión Passing-Bablock, método gráfico de Bland-Altman y coeficiente de correlación r de Spearman con el programa estadístico Method-validator®. El análisis de los datos se realizó entre el autoanalizador DX con los dos gasómetros por separado, así como ambos gasómetros (RP y ABL) entre sí.

Resultados: Tras la realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se obtuvo un p<0,05; concluyendo que no siguen una distribución normal. El resto de resultados se expresan en la tabla 1.

Tabla 1.

	Passing-Bablock		**Bland-Altman**	**Coeficiente correlación (IC95%)**
	Ordenada origen (IC95%)	Pendiente (IC95%)	Media diferencias (IC95%)	
DX-RP	0,269 (0,073-0,443)	0,884 (0,782-1,020)	0,0893 (-0,0277-0,206)	0,922
DX-ABL	0,415 (0,300-0,569)	0,923 (0,808-1,000)	0,267 (0,164-0,369)	0,940
RP-ABL	0,098 (-0,13-0,332)	1,034 (0,919-1,154)	0,177 (0,0908-0,264)	0,946

A partir de los estudios estadísticos, se observa que existen diferencias estadísticamente significativas entre las muestras procesadas por el analizador DX y ambos gasómetros. El intervalo de confianza de la pendiente incluye el valor 1, pero la ordenada en el origen no incluye el 0, por lo tanto, existe un error sistemático constante. Por otro lado, los coeficientes de correlación r son inferiores a 0,975.

Cabe destacar, que ambos gasómetros sí son intercomparables entre sí (pendiente incluye 1 y ordenada incluye 0).

Conclusiones: Por todo lo expuesto, se puede concluir que el presente trabajo muestra que la medición de lactato no es intercomparable entre los analizadores de estudio. Se sugiere por este motivo, realizar un estudio con mayor número muestras para corroborar si realmente ambos métodos no presentan diferencias estadísticamente significativas.

Bibliografía:

- Jones, AE. Determinación del efecto del tiempo in vitro, la temperatura y el uso de torniquetes en las concentraciones de lactato en sangre venosa en el punto de atención. Medicina de emergencia académica: publicación oficial de la Sociedad de Medicina de Emergencia Académica. julio de 2007; 14 (7):587–591.
- Lars W, A. *Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels*. Mayo Clin Proc2013 Oct;88(10):1127-40.
- Cosmin Boteanu, C. Review of critical values determined in Point–of–Care Testing units. Eselvier. Vol. 2. Núm. 2. páginas 94-98 (Abril - Junio 2009).

508
ESTUDIO COMPARATIVO DE RESULTADOS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA ENTRE UN ANALIZADOR POINT OF CARE Y UN EQUIPO DE LABORATORIO

C. Cueto-Felgueroso Ojeda, A. González Quintana, A. Fernández Del Pozo, F. Calvo Boyero, S. Díaz Díaz, I. Liria González, E.A. López Jiménez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La diabetes mellitus (DM) agrupa un conjunto de enfermedades metabólicas de diversa etiología, caracterizadas por hiperglucemia crónica, derivadas de defectos en la secreción y/o acción de insulina. A pesar de

su heterogeneidad, los pacientes con cualquier forma de DM están en riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como retinopatía, nefropatía, neuropatía y alteraciones cardiacas.

La valoración del control glucémico se realiza principalmente a través de la glucosa y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Históricamente estas determinaciones se han llevado a cabo en el laboratorio clínico, pero los avances tecnológicos y la incorporación de microtecnología en instrumentos de reducido tamaño han hecho posible su acercamiento al paciente.

Las pruebas a la cabecera del paciente o *Point of Care Testing* (POCT) se definen como aquellas magnitudes biológicas que se determinan fuera del laboratorio, en un entorno próximo al lugar de asistencia al paciente, y que son realizadas por personal ajeno al mismo. Este tipo de pruebas tiene una especial importancia en las áreas de cuidados de pacientes críticos, urgencias y consultas de pacientes crónicos.

La naturaleza crónica del paciente diabético y la existencia de nuevos modelos de analizadores POCT para la valoración del control glucémico resultan la combinación perfecta para valorar nuevas opciones analíticas en entornos extrahospitalarios.

Objetivos: Evaluar la concordancia entre los resultados de HbA1c obtenidos en el equipo POCT Lab001 (electroforesis capilar) y el analizador HA-8180V (HPLC), ambos de ARKRAY®.

Material y método: Se analizaron 41 muestras de sangre total, extraída en tubos con anticoagulante EDTA, paralelamente por ambos equipos. Las muestras fueron seleccionadas específicamente para cubrir el intervalo de concentraciones de interés clínico (4 -14 % o 21-130 mmol/mol) y para valorar la presencia de hemoglobinopatías.

El análisis de los datos se realizó con el programa Medcalc donde se llevó a cabo el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson, el análisis de las diferencias a través del diagrama de Bland-Altman y el análisis de regresión lineal a través de la regresión no paramétrica de Passing-Bablock.

Resultados:

Passing-Bablock		Bland-Altman	Coeficiente de correlación de Pearson
a: ordenada en el origen (IC 95%)	b: pendiente (IC 95%)	Media de las diferencias absolutas (IC 95%)	
-0,04615 (-0,3583 a 0,2000)	-1,0385 (1,0000 a 1,0833)	-0,2171 (-0,2887 a -0,1455)	0,9949

Como el intervalo de confianza del 95% (IC95%) contiene el valor 0 para la ordenada en el origen (a) y el valor 1 para la pendiente (b), se considera que: no existen diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,05$) entre ambos equipos, no existe error sistemático constante ni proporcional, los resultados proporcionados son intercambiables.

Además, ambos equipos fueron capaces de diagnosticar las hemoglobinopatías presentes.

Conclusiones: El uso de analizadores POCT para el control glucémico de pacientes diabéticos determinados puede favorecer la resolución de procesos asistenciales en un acto único aportando beneficios organizativos tanto para el sistema sanitario como para el paciente.

Este tipo de determinaciones tienen que llevarse a cabo dentro de una estructura de POCT organizada, donde la estrategia de aseguramiento de la calidad y la formación adecuada del personal responsable es crucial.

Bibliografía:

- Oliver Sáez P. Guía sobre las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia al paciente (POCT). Rev Lab Clin. 2016;9(2):60-80.
- Prada de Medio E. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. Rev Lab Clin. 2014;7(1):17-24.
- Oliver Sáez P. Glucosa y HbA1c en el laboratorio y como point-of-care testing en diferentes entornos clínicos. Monografía SEQC. 2019.

509
ESTUDIO COMPARATIVO PARA EL ANÁLISIS DEL HEMOGRAMA ENTRE EL POCT DXH520 DE BECKMAN COULTER® Y EL ANALIZADOR ADVIA 2120I DE SIEMENS®

P. Torralbo Martín, A. Arroyo Arcos, J. Martín Padrón, M.J. Rodríguez Espinosa, J.V. García Lario.

Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

Introducción: El uso de los POCT (*point of care testing*) sigue una tendencia alcista, no sólo por la rapidez en la obtención de los resultados, sino también, por la gran variedad de magnitudes que se pueden determinar. Estos dispositivos deben generar unos resultados comparables a los obtenidos con los analizadores del laboratorio central.

Objetivo: El presente estudio se basa en la comparación de los resultados del hemograma obtenidos mediante dos analizadores diferentes: en primer lugar, el POCT DxH520 de Beckman Coulter ® que se basa en la metodología de la impedancia eléctrica, y, en segundo lugar, el equipo Advia 2120i de Siemens® por citoquímica y citometría de flujo óptica. Con este fin se estudiaron los siguientes parámetros: recuento de leucocitos, hematíes, plaquetas y hemoglobina.

Material y método: Las muestras de sangre completa se analizaron dentro de las ocho horas posteriores a su extracción, siendo seleccionadas de forma aleatoria y sin ningún criterio de exclusión, salvo el propio del análisis hematológico (muestra coagulada, contenedor inadecuado). Se han analizado un total de 133 especímenes de sangre total recogidas en contenedores de EDTA.

Para el estudio estadístico se siguieron las recomendaciones de la SEQC, comparando ambos métodos mediante diagrama de diferencias o de Bland Altman, regresión lineal de Passing Bablok y obteniéndose el coeficiente de correlación; utilizando para ello el software de estadística R Studio® versión 4.2.0.

Resultados: En la siguiente tabla se recogen los resultados obtenidos al realizar el análisis estadístico, asumiendo una distribución normal de los datos.

	Diferencia de las medias	P	Ordenada	Pendiente	R de Pearson
Leucocitos	0.061 (-0.102 a 0.192)	0.462 (NS)	-0.014 (-0.198 a 0.192)	0.994 (0.965 a 1.184)	0.994
Hematíes	0.008 (0.063 a 0.8326)	0.833 (NS)	0.179 (-0.257 a -0.085)	1.023 (1.00 a 1.042)	0.894
Plaquetas	2.733 (-2.875 a 8.340)	0.337 (NS)	1.3 (-5.017 a 8.776)	1.00 (0.961 a 1.044)	0.967
Hemoglobina	0.008 (0.063 a 0.782)	0.002 (S)	0.680 (-0.894 a -0.480)	1.066 (1.046 a 1.085)	0.919

En el caso del recuento de leucocitos y plaquetas se puede observar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos equipos, por lo que se comportan como un "equipo virtual único. Sin embargo, en los valores obtenidos de hematíes existe un error de tipo sistemático constante, por lo que el POCT aporta cifras superiores a las obtenidas en el laboratorio. También se produce un error de tipo sistemático proporcional en la determinación de la hemoglobina, sobrevalorándose con el POCT con el consiguiente riesgo de no detectar anemia en pacientes con cifras en el límite inferior de la normalidad.

Conclusión: Se concluye que ambos equipos son comparables para el análisis de la serie blanca y plaquetas, pero los resultados no son intercambiables cuando se quiere determinar la serie roja. Por este motivo, se deberá indicar que metodología, y, por consiguiente, que analizador se ha empleado en el diagnóstico de la serie eritrocitaria con el fin de minimizar el sesgo entre ambos equipos.

Bibliografía:

- Pérez de Algaba I, Estadística Básica Aplicada al Laboratorio Clínico, Ed Cont Lab Clín; 30, 2017: 71 - 76.
- Prada de Medio E, Verification of the interchangeability of patient results between duplicate equipment, Revista del Laboratorio Clínico;Vol. 7, Nº1,2014: 17 - 24.

510
ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE DOS ANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DEL HEMOGRAMA

P. Torralbo Martín, A. Arroyo Arcos, J. Martín Padrón, M.J. Rodríguez Espinosa, T. De Haro Muñóz.

Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

Introducción: La determinación del hemograma es uno de los exámenes del laboratorio más solicitado ya que nos ofrece una orientación diagnóstica del paciente, con el fin de detectar enfermedades como la anemia, infecciones, leucemias o problemas de coagulación relacionados con las plaquetas. El uso de los POCT nos ayuda a dar una respuesta precoz en el lugar de asistencia, facilitando de resultados en situaciones de carácter urgente.

Objetivos: El presente trabajo trata de evaluar la intercambiabilidad entre los resultados obtenidos mediante dos analizadores: el POCT de Horiba ABX Micros ES 60 ® mediante el método de la variación de la impedancia eléctrica y el equipo Advia 2120i (Siemens®) por citoquímica y citometría de flujo óptica.

Material y método: Se han analizado un total de 78 muestras de plasma-EDTA K_3. Las muestras se procesaron en primer lugar por el analizador de Horiba® y, posteriormente, se recogieron los datos del sistema informático del laboratorio habiendo sido procesadas por el analizador Advia.

Para el estudio estadístico de los datos se siguieron las recomendaciones de la SEQC, comparando ambos métodos mediante análisis de diferencias o de Bland Altman, regresión lineal de Passing Bablok y coeficiente de correlación; utilizando para ello el programa MedCalc® Statistical Software versión 20.104.

Resultados: Al realizar el análisis estadístico de los datos se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 1. Diagrama de diferencias o diagrama de Bland-Altman.

	Media de diferencias	IC 95%	P
Leucocitos	-0,1938	-0,8914 a 0,5037	0,5816
Hematíes	0,04154	-0,04986 a 0,1329	0,3683
Hemoglobina	-0,1821	-0,3564 a -0,007719	0,0409
Plaquetas	1,0769	-3,5390 a 5,6928	0,6435

Tabla 2. Regresión no paramétrica de Passing-Bablock y coeficiente de correlación:

Parámetro	Ordenada	IC 95%	Pendiente	IC 95%	Coeficiente de correlación
Leucocitos	0,1158	-0,1811 a 0,4152	0,9406	0,9069 a 0,9730	0,800
Hematíes	-0,2127	-0,3315 a -0,09490	1,0495	1,0196 a 1,0775	0,939
Hemoglobina	-0,1631	-0,6000 a 0,1000	1,0238	1,0000 a 1,0556	0,952
Plaquetas	-1,5672	-9,1860 a 5,6579	1,0057	0,9699 a 1,0413	0,970

Si analizamos estadísticamente el conjunto de los datos, observamos que existen diferencias entre ambos métodos. Se observa un error de tipo sistemático constante para los valores de hematíes, viéndose infraestimados si los comparamos con el equipo Advia. Además, existen errores de tipo sistemático proporcional para el recuento de leucocitos (infraestimados) y hematíes (infravalorados) con respecto al analizador de referencia.

Conclusión: Podemos concluir que los dos métodos no son comparables o intercambiables, y que para minimizar los errores en el diagnóstico o seguimiento de los pacientes será necesario establecer unos valores de referencia de acuerdo a la metodología aplicada.

Bibliografía:

- Pérez de Algaba I, Estadística Básica Aplicada al Laboratorio Clínico, Ed Cont Lab Clín; 30, 2017: 71 - 76.
- Prada de Medio E, Verification of the interchangeability of patient results between duplicate equipment, Revista del Laboratorio Clínico;Vol. 7, Nº1,2014: 17 - 24.

511
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD EN LA MEDICIÓN DE LA GLUCOSA ENTRE UN EQUIPO A CABECERA DEL PACIENTE Y UNO DE LABORATORIO

P. Duarte García, C. Cueto-Felgueroso Ojeda.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Las pruebas de laboratorio a cabecera del paciente o POCT (Point-of-care testing) pueden definirse como aquellas magnitudes biológicas determinadas fuera del laboratorio por personal ajeno al mismo, en un entorno próximo al lugar de asistencia al paciente.

Los POCT incorporan microtecnología en instrumentos de reducido tamaño, teniendo únicamente sentido su implantación cuando sustituyen o complementan con ventajas a los laboratorios: simplificación de la fase pre-analítica, menor volumen de muestra necesario, mayor velocidad en la detección de situaciones críticas...

En este caso vamos a estudiar el sistema POCT de análisis de sangre total GEM Premier 5000 de la casa comercial Werfen en un hospital de tercer nivel.

Objetivos: Estudiar el grado de correlación entre la determinación de niveles de glucosa en sangre total mediante sensores amperométricos en el equipo GEM Premier 5000 y la determinación del mismo parámetro en plasma en el laboratorio mediante espectrofotometría en el equipo Roche Cobas c701.

Material y método: Se emplearon 60 muestras sanguíneas de diferentes pacientes. Para el GEM la extracción se realizó en una jeringa de plástico heparinizada, mientras que en el Cobas las muestras analizadas fueron conservadas en tubos con heparina de litio.

Los resultados obtenidos se compararon empleando el programa estadístico MedCalc (versión 18.9.1). Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y se realizó un análisis de regresión de Passing Bablok y el análisis de diferencias porcentuales de Bland Altman.

Resultados:

Coeficiente de correlación de Pearson	0,9954 (IC 95%: 0,9922 a 0,9972)	
Bland Altman	0,1 (IC 95%: -12,8 a 13)	
Passing Bablok	Ordenada en el origen	5,1250 (IC 95%: 1,6364 a 7,7908)
	Pendiente	0,9471 (IC 95%: 0,9163 a 0,9886)

Tabla 1. Resultados estadísticos de la comparación entre ambos métodos.

El resultado del coeficiente de correlación indica una buena asociación entre los valores de glucemia arrojados por ambos ensayos.

En el caso del análisis de diferencias porcentuales mediante Bland Altman, el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para la media de las diferencias incluye el valor 0, lo cual excluye la presencia de diferencias sistemáticas proporcionales.

Sin embargo el análisis de regresión por Passing Bablok refleja un error sistemático constante, ya que el IC 95% de la ordenada en el origen no contiene el valor 0. Además la no inclusión del 1 en el IC para la pendiente de la recta de regresión indica la existencia de un error sistemático proporcional.

Conclusión: Teniendo en cuenta que los equipos comparados emplean diferentes técnicas para la determinación de los niveles de glucosa, y que en el GEM Premier 5000 se cuantifica en sangre total mientras que en el Cobas c701 la cuantificación es en plasma, resulta esperable la no intercambiabilidad de ambos métodos.

Sin embargo los resultados obtenidos sí que permiten considerar al equipo de Werfen una buena opción de tecnología POCT para una primera aproximación a la glucemia de los pacientes, pudiendo tratar rápidamente a aquellos más críticos. No obstante sigue siendo necesario el laboratorio para la confirmación del diagnóstico.

Bibliografía:

- Giménez Alarcón ML. Evolución de las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia del paciente (POCT). Ed. Cont. Lab. Clin 33, 2018: 64 - 73.
- 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.

512
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD EN LA MEDICIÓN DE LA HEMOGLOBINA ENTRE UN EQUIPO A CABECERA DEL PACIENTE Y UNO DE LABORATORIO

P. Duarte García.

Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Las pruebas de laboratorio a cabecera del paciente o POCT (Point-of-care testing) pueden definirse como aquellas magnitudes biológicas determinadas fuera del laboratorio por personal ajeno al mismo, en un entorno próximo al lugar de asistencia al paciente.

Los POCT incorporan microtecnología en instrumentos de reducido tamaño, teniendo únicamente sentido su implantación cuando sustituyen o complementan con ventajas a los laboratorios: simplificación de la fase pre-analítica, menor volumen de muestra necesario, mayor velocidad en la detección de situaciones críticas...

En este caso vamos a estudiar el sistema POCT de análisis de sangre total GEM Premier 5000 de la casa comercial Werfen en un hospital de tercer nivel.

Objetivos: Estudiar el grado de correlación entre la determinación de niveles de hemoglobina en sangre total mediante espectrofotometría en el equipo GEM Premier 5000 y la determinación del mismo parámetro en el laboratorio de hematología mediante un contador Coulter en el equipo DxH 690T de Beckman Coulter.

Material y método: Se emplearon 60 muestras sanguíneas de diferentes pacientes. Para el GEM la extracción se realizó en una jeringa de plástico heparinizada, mientras que en DxH las muestras analizadas fueron conservadas en tubos con EDTA tripotásico.

Los resultados obtenidos se compararon empleando el programa estadístico MedCalc (versión 18.9.1). Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y se realizó un análisis

de regresión de Passing Bablok y el análisis de diferencias porcentuales de Bland Altman.

Resultados:

Coeficiente de correlación de Pearson	0,4909 (IC 95%: 0,2707 a 0,6623)	
Bland Altman	-2,4 (IC 95%: -9,0 a 4,2)	
Passing Bablok	Ordenada en el origen	1,2868 (IC 95%: 0,2833 a 3,7438)
	Pendiente	0,8467 (IC 95%: 0,6250 a 0,9259)

Tabla 1. Resultados estadísticos de la comparación entre ambos métodos

Un coeficiente de correlación de 0,4909 indica una mala asociación entre los valores arrojados por ambos ensayos.

En el caso del análisis de diferencias porcentuales mediante Bland Altman, el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para la media de las diferencias incluye el valor 0, lo cual excluye la presencia de diferencias sistemáticas proporcionales.

Sin embargo el análisis de regresión por Passing Bablok refleja un error sistemático constante y uno de tipo proporcional, ya que el IC 95% de la ordenada en el origen no contiene el valor 0 ni el IC para la pendiente de la recta de regresión incluye el 1 respectivamente.

Conclusión: El equipo GEM Premier 500 y el DxH 690T no resultan intercambiables para la determinación de los niveles de hemoglobina en sangre total. En parte, los resultados obtenidos podrían deberse a las diferencias existentes en la homogeneización de las muestras previa a su análisis: mientras que el laboratorio posee equipamiento automatizado para ello, en los POCT este pretratamiento es manual y en muchas ocasiones cae en manos de personal poco cualificado.

No obstante serían necesarios futuros estudios para confirmar los resultados obtenidos.

Bibliografía:

- Giménez Alarcón ML. Evolución de las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia del paciente (POCT). Ed. Cont. Lab. Clin 33, 2018: 64 - 73.
- 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.

513
ESTUDIO DE TRANSFERIBILIDAD ENTRE UN ANALIZADOR POCT Y EL LABORATORIO CENTRAL PARA DETERMINACIÓN DE IONES

M.J. Pastor Camacho, M.A. Martín Alcolea, D.T. Jerónimo Guerrero, A.B. García Ruano, A.Ú. Muñoz Colmenero.

Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén.

Introducción: El sodio, el potasio y el cloruro forman parte del grupo de iones más importantes desde el punto de vista fisiológico y son los electrolitos que se analizan más frecuentemente. Están implicados en casi todas las funciones metabólicas del organismo, por ejemplo, ayudan a equilibrar el agua en nuestro cuerpo, equilibrar el nivel ácido/base (pH), transportar nutrientes, eliminar desechos y en el funcionamiento de nervios, músculos, corazón y cerebro. Sus niveles en una persona sana deben ser: Na 136-145 mEq/L, K 3,5-5,1 mEq/L y Cl 98-107 mEq/L.

A nivel hospitalario e incluso ambulatorio, pueden darse circunstancias en las que un temprano resultado de estos parámetros bioquímicos es crucial para el paciente. Por ello, la disponibilidad de un sistema que permita sus determinaciones de forma inmediata y en el lugar del paciente, puede ser de gran utilidad a la hora de tomar decisiones por parte del clínico.

Objetivo: Valorar la transferibilidad de los resultados de Na, K, y Cl obtenidos en un analizador de gases en sangre (POCT) y un analizador convencional del laboratorio clínico.

Material y métodos: Se ha utilizado como guía el documento de la sociedad española de medicina del laboratorio (SEQCML) "Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante comparación de procedimientos de medida ", publicado en el documento de procedimientos de la SEQC del 2011.

Durante 3 días alternos se procesaron 50 muestras de suero en tubos con gel separador y otras 50 muestras de sangre total en jeringas con heparina de litio. En las muestras de suero, los iones Na, K y Cl, se analizaron en el instrumento de bioquímica COBAS 8000 mediante la técnica de potenciometría; y en las muestras de sangre total, se analizaron con el gasómetro RADIOMETER ABL90Flex, también por la técnica de potenciometría. El análisis en sangre total se llevó a cabo en menos de 30 minutos después de la extracción y el análisis de las muestras en suero, en menos de una hora tras la extracción.

El tratamiento estadístico para comprobar la equivalencia de ambos analizadores consistió en el uso del test de Passing Bablok.

Resultados: Para el Na, la intersección con el eje de ordenadas (α) es 0 (IC95% -17,937 a 24,140) y la pendiente (β) es 0,824 (IC95% 0,929 a 1,125). Para el K, α es -0,200 (IC95% -0,765 a 0,500) y β es 1,166 (IC95% 1,000 a 1,303). Para el Cl, α es 11,566 (IC95% -2,500 a 23,750) y β es 0,866 (IC95% 0,75 a 1,00).

Estos resultados muestran que no existen diferencias sistemáticas ni proporcionales entre ambos analizadores ya que la intersección con el eje de ordenadas contiene el valor 0 y la pendiente contiene el valor 1.

Conclusión: Se comprueba así que ambos analizadores muestran transferibilidad para la determinación de iones y proporcionan mediciones estadísticamente equivalentes, lo cual puede ser una gran ventaja clínica en una situación de urgencia ya que podemos dar resultados de iones de forma inmediata y a pie del paciente.

Bibliografía:

- Hamm LL, DuBose TD. Disorders of acid-base balance. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 16.
- Oh MS, Briefel G, Pincus MR. Evaluation of renal function, water, electrolytes, and acid-base balance. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 15.

514
ESTUDIO ESTADÍSTICO PARA LA COMPARACIÓN DEL ANALIZADOR ADVIA 2120I DE SIEMENS® E ICON-5 DE NORMA INSTRUMENTS®

A. Arroyo Arcos, J. Martín Padrón, P. Torralbo Martín, L. Garre Morata, M.D.S. López Vélez.

Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

Introducción: El hemograma es una prueba de laboratorio utilizada para evaluar el estado de salud y detectar una amplia variedad de enfermedades incluidas la anemia, leucemia e infecciones. Las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia (POCT) no reemplazan a las obtenidas en el laboratorio centralizado pero ofrecen resultados en el acto permitiendo una atención médica más rápida y eficiente. Cuando se quiere implantar un nuevo analizador, es necesario realizar estudios estadísticos que aseguren la fiabilidad e intercambiabilidad de los resultados obtenidos.

Objetivos: El objetivo del siguiente estudio es comparar los resultados obtenidos de leucocitos, hematíes, hemoglobina y plaquetas en dos analizadores: ICON-5 de Norma Instruments® y ADVIA 2120i de Siemens®.

El analizador ICON-5 utiliza citometría de flujo basada en láser con detección de luz dispersada hacia adelante y método de medición de impedancia volumétrica. El analizador ADVIA 2120i de Siemens® utiliza citoquímica y citometría de flujo óptica.

Material y método: Para el estudio comparativo, se han analizado 121 muestras aleatorias recibidas en contenedores con EDTA como anticoagulante durante un periodo de 3 meses. Se han analizado las muestras en paralelo en ambos analizadores realizando una comparación de los siguientes parámetros: leucocitos, hematíes, hemoglobina y plaquetas.

El análisis estadístico de los datos se ha llevado a cabo empleando el programa MedCalc® Statistical Software versión 20.104 realizándose un estudio descriptivo de la muestra, así como un análisis de diferencias (Bland Altman) y de regresión lineal Passing-Bablock.

Resultados:

Tabla 1. Análisis de diferencias (diagrama de diferencias o diagrama de Bland-Altman):

	Media de diferencias	IC 95%	P
Leucocitos	0,1153	0,02861 a 0,2020	0,0096
Hematíes	0,0312	-0,03760 a 0,1001	0,3707
Hemoglobina	-0,1069	-0,2541 a 0,04039	0,1534
Plaquetas	16,3836	7,6722 a 25,0951	0,0003

Tabla 2. Regresión no paramétrica de Passing-Bablock y coeficiente de correlación:

Parámetro	Ordenada	IC 95%	Pendiente	IC 95%	Coeficiente de correlación de Pearson
Leucocitos	0,1125	-0,1135 a 0,3339	0,9720	0,9476 a 0,9954	0,989
Hematíes	-0,1965	-0,2753 a - 0,0800	1,0294	1,0000 a 1,0493	0,948
Hemoglobina	-0,4000	-0,6938 a - 8,8818	1,0370	1,0000 a 1,1290	0,950
Plaquetas	-6,3191	-16,6304 a 1,7595	0,9574	0,9114 a 1,0054	0,923

Conclusión: Evaluando los datos estadísticos, podemos afirmar que para los leucocitos el analizador ICON-5 presenta un error sistemático proporcional con respecto al equipo de referencia, ADVIA 2120i, siendo los resultados del analizador ICON-5 inferiores.

En el caso de los hematíes y la hemoglobina, el equipo ICON-5 presenta un error sistemático constante con respecto al equipo de referencia. Los valores aportados por el analizador ICON-5 presentan una diferencia constante inferior para ambos parámetros con respecto al analizador ADVIA 2120i.

El único parámetro que es comparable por ambos analizadores son las plaquetas. En este caso, no existen diferencias significativas siendo ambos métodos intercambiables considerándose un equipo virtual único.

Bibliografía:

- Clinical and Laboratory Standards Institute. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline. Third Edition. Document EP9-A3. CLSI, Pennsylvania; 2013.
- Pineda Tenor D, Métodos Estadísticos Comparación de Equipos. Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. Asociación Española de Biopatología Médica. Versión 2.2., 2013.

515
EVALUACIÓN DEL ANALIZADOR DE GASES EN SANGRE GEM® PREMIER™ 5000

M. Santés Bertó, E. Morgado Sánchez, S. Sánchez Asís, F. Berga Montaner, B. García García, M.Á. Elorza Guerrero, A.R. Pons Mas, D. Morell García.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: La sustitución de los gasómetros disponibles actualmente (GEM®Premier™4000) por los nuevos gasómetros GEM®Premier™5000 hace necesario evaluar las prestaciones de este modelo y compararlo con el equipo actual.

Los nuevos equipos disponen de un control de calidad integrado CVP para validación del cartucho de reactivos, sistema automático del control de calidad basado en el análisis de 2 soluciones que tienen cantidades conocidas de los analitos que analiza y evalúa automáticamente.

Material y métodos: Los parámetros estudiados fueron pH, pCO_2, pO_2, potasio y calcio iónico.

Se evaluó la imprecisión calculando el coeficiente de variación (CV) intraserial de una muestra procesada 10 veces y el interserial procesando, en diez series distintas, las soluciones de verificación de los equipos: GEM Evaluator™ solution. La inexactitud se evaluó calculando el Error Total (ET) en seis meses del control externo de la SEQC.

Para el estudio comparativo de los sistemas analíticos se utilizaron 30 muestras de pacientes de nuestro hospital, procesadas en ambos equipos y se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y la prueba de regresión no paramétrica de Passing-Bablok con análisis de diferencias Bland-Altman.

Resultados: *Imprecisión*: Todos los parámetros estudiados cumplieron las especificaciones de calidad basadas en la variabilidad biológica (según criterios de

Tonks publicados*) a efectos del CV, siendo similar al del equipo anterior.

Inexactitud: Para el ET, todas las magnitudes cumplieron las especificaciones de calidad declaradas por el fabricante (CLIA 1988). Respecto al control externo (SEQC septiembre2021-febrero2022), cumplió las especificaciones de calidad basadas en variabilidad biológica y especificaciones del fabricante.

Correlación de medidas: Los resultados obtenidos en la regresión de Passing-Bablok muestran que no hay diferencias en la medida de pH, pO_2, Potasio y Calcio iónico, mientras que existen diferencias significativas proporcionales y constantes en la medida del pCO_2, aunque en el análisis de diferencias se aceptó la correlación lineal [(-)5,38-4,21].

Medida	CV(%) [Aceptación]	ET(%) [Aceptación]	Pendiente	IC 95%	Intersección	IC 95%
pH	0,07[<0,18]	0,03[<0,04]	1,000	0,889-1,077	0,02	(-)0,55–0,82
pCO_2	2,7[<5,5]	5,1[<8,0]	0,86	0,81–0,90	6,3	4,3–9,1
pO_2	1,9[<16,9]	6,0[<10,0]	1,07	1,00–1,14	2,6	0,0–5,0
Potasio	1,7[<3,0]	2,3[<7,0]	1,00	0,94–1,05	0,1	(-)0,02–0,10
Calcio iónico	1,83[<4,64]	3,3[<10,0]	0,98	0,90–1,07	0,01	(-)0,43–0,43

La correlación fue r > 0,975 en todas las magnitudes analizadas (p<0,05).

Practicabilidad: La principal diferencia entre ambos equipos reside en los consumibles, el equipo actual no integra las dos soluciones de validación del cartucho (CVP), mientras que el nuevo equipo lo integra en un único cartucho. Respecto al control interno, el nuevo sistema sigue disponiendo de un sistema de gestión automático basado en las especificaciones de calidad de la CLIA que obliga a sustituir el cartucho si no cumple especificaciones.

Conclusiones: El analizador GEM®Premier™5000 cumple con las especificaciones de calidad declaradas por el fabricante en cuanto al ET y respecto al estudio de imprecisión los CV obtenidos son similares a los equipos actuales.

La principal ventaja de los nuevos equipos reside en la automatización de la gestión del control interno de validación de cartuchos (CVP) y la reducción de consumibles.

Bibliografía

- (*)Terrés Speziale AM. Six Sigma: determinación de metas analíticas con base en la variabilidad biológica y la evolución tecnológica. *Rev Mex Patol Clin.* 2007;54(1):28-39.

516
HEMOSTASIA EN COVID-19: ANÁLISIS DE LA COAGULOPATÍA A TRAVÉS DE TROMBOELASTOMETRÍA ROTACIONAL

I. Rodríguez Martín, M. Santana Morales, D. Nuñez Jurado, J.M. Guerrero Montávez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: Además de los síntomas respiratorios típicos, COVID-19 se asocia con anomalías de la coagulación que conducen a complicaciones tromboembólicas.

Objetivo: Realizar un estudio retrospectivo que nos permita conocer las alteraciones hemostáticas desarrolladas en los casos graves de COVID-19, utilizando para ello test clásicos de coagulación y técnicas viscoelásticas como la tromboelastometría rotacional (ROTEM).

Material y métodos: Estudio retrospectivo que incluye 84 pacientes con neumonía grave (criterios National Institute for Health and Care Excellence) ingresados en nuestro centro hospitalario, en un periodo de tiempo de 16 meses (julio 2020-octubre 2021). Los pacientes han sido divididos en dos grupos. El grupo 1 está formado por los pacientes que presentaron neumonía grave por SARS-Cov-2 confirmada mediante PCR, a los que se les realizó hemograma (analizador XN-10, Sysmex Europe GmbH, Alemania), pruebas clásicas de coagulación (dispositivo CS-5100, Sysmex Europe GmbH, Alemania) y tromboelastometría rotacional (ClotPro System, Munich Germany). El grupo 2 está formado por pacientes que presentaron neumonía grave de diferente etiología, a quienes se les realizó hemograma y pruebas básicas de coagulación (en los mismos dispositivos de laboratorio).

Los datos clínicoshan sido recogidos de la historia clínica (Estación Clínica Diraya) y los datos de laboratorio del sistema informático de laboratorio Smartlis 1.46.

Nuestro estudio comparó los datos relacionados con la hemostasia (hemoglobina, recuento de plaquetas y test clásicos de coagulación) entre ambos grupos y también los cambios producidos en los parámetros de coagulación en los pacientes del grupo 1, a su ingreso (T0) y diez días después (T10), así como en los parámetros de tromboelastometría.

Todo el análisis se realizó con el programa IBM® SPSS® statistics v24.

Resultados: Participaron 84 pacientes en nuestro estudio. Los pacientes del grupo 1 y 2 presentaron resultados similares en test clásicos de coagulación, sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el recuento de dímeros-D, muy elevados en los pacientes del grupo 1 (2442.11 ng/ml vs 370 ng/ml, p=0.03). Igualmente concluimos un aumento de los niveles de los mismo durante la estancia hospitalaria (T0= 2442.11 ng/ml vs T10= 8564.39 ng/ml, p=0.000). Por último, los pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 exhibieron perfiles en tromboelatometría hipercoagulantes, caracterizados principalmente por una máxima firmeza del coágulo elevada. El análisis ROTEM mostró una media normal de CT tanto en INTEM como en EXTEM. Los tiempos medios de coagulación o CT fueron de 163.41 segundos en INTEM, y de 68.74 segundos en EXTEM. Los valores de Máxima Firmeza del Coágulo también se encontraban dentro del rango de normalidad, aunque más cercanos al rango superior de normalidad, sobre todo en el caso de FIBTEM, el cual representa el recuento/polimerización del fibrinógeno. Así, los pacientes del grupo 1 mostraron un MCF medio de 62 mm en EXTEM (valores de normalidad: 53-63 mm), de 60.3 mm en INTEM (valores de normalidad: 49-66 mm) y de 24.9 mm en FIBTEM (valores de noralidad: 12-28 mm).

Conclusiones: Los resultados observados en nuestro estudio apoyan la hipercoagulabilidad en un estado inflamatorio severo, más que un estado de Coagulopatía por consumo (CID).

Bibliografía:

- van Veenendaal N, Scheeren TWL, Meijer K, van der Voort PHJ. Rotational thromboelastometry to assess hypercoagulability in COVID-19 patients. Thromb Res. 2020;196:379-381. doi:10.1016/j.thromres.2020.08.046.
- Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb. Res. 2020;191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
- Helms J., Tacquard C., Severac F. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020;46:1089–1098.
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood J Am Society Hematol. 2020;135(23):2033–2040.

517
IMPORTANCIA DE LA GASOMETRÍA DE CUERPOS CAVERNOSOS PARA UN DIAGNÓSTICO PRECOZ DE PRIAPISMO ISQUÉMICO

M. Ormazabal Monterrubio, N.H. Cahuana Santamaria, R.J. García Martínez, P. Martín Audera, I. San Segundo Val, R.A. Arrieta, A.B. Martínez González, D.M. Rotaeche Zubillaga.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: El priapismo se define como una erección persistente del pene que no está relacionada con el interés o el deseo sexual. Fundamentalmente existen dos tipos de priapismo: isquémico (venooclusivo o de bajo flujo) y no isquémico (arterial o de alto flujo). Mientras que el priapismo arterial está casi siempre en relación con un traumatismo en las horas o días previos, el venooclusivo puede estar causado por la administración de fármacos (anticoagulantes, antihipertensivos, antidepresivos, tratamiento de la disfunción eréctil,…), enfermedades hematológicas (anemia de células falciformes, leucemia, mieloma múltiple y talasemias), alcohol y drogas…

El priapismo isquémico representa más del 95% de los casos, en los que una disminución o ausencia de flujo sanguíneo en las arterias del pene provoca una rigidez con dolor.

Aunque la duración del cuadro de priapismo isquémico es variable, existe una correlación directa entre el tiempo de isquemia y el riesgo de daño permanente en el tejido, como fibrosis y alteración permanente de la función eréctil. Es decir, si el priaprismo se mantiene durante más de 4 horas, el riesgo de isquemia permanente se eleva considerablemente, por lo que estas situaciones son consideradas en su mayoría urgencias médicas y requieren de una rápida respuesta tanto por parte del clínico como por parte del laboratorio en la obtención de resultados.

Exposición del caso: Varón de 38 años de edad, con antecedentes personales de disfunción eréctil, sin otros antecedentes personales de interés en tratamiento con Tadalafilo 5 mg diario y actualmente cada 3 días. El paciente refiere no haber tomado hoy Tadalafilo 5 mg. Afirma haber presentado algún episodio aislado de erección prolongada, de no más de 2-3 horas, que cedieron tras la toma de benzodiacepinas (Diazepam 2,5mg).

El paciente acude a Urgencias por erección dolorosa de 4 horas de evolución tras mantener relaciones sexuales, que no cede tras administración de 2,5 mg de Diazepam oral. Tras consultar el caso con Urología, y no mejorar la cínica después de administrar Diazepam 10 mg y Mepivacaína 2%, se toma una gasometría de cuerpos cavernosos con el fin de evaluar posible isquemia. En la gasometría destaca:

- **pH: 6,7** (VR: < 7)
- **pCO_2: 148 mmHg** (VR > 100 mmHg)
- **pO_2: 22 mmHg** (VR < 10 mmHg)

Los resultados obtenidos son compatibles con priapismo isquémico, por lo que se decide la administración intracavernosa de adrenalina, evidenciándose detumescencia peneana.

Discusión: Determinar el tipo de priapismo puede ser posible con la historia y la exploración física, pero en la mayoría de los pacientes son necesarios estudios adicionales siendo la gasometría de cuerpos cavernosos el medio más útil.

El priapismo se considera una urgencia médica en la que el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado son vitales para preservar la función normal, ya que el retraso en el diagnóstico del priapismo isquémico puede provocar daños irreversibles en el tejido del pene y disfunción eréctil permanente.

Bibliografía:

- Silberman M, Stormont G, Hu EW. Priapism. 2022 Feb 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29083574.

518
INFLUENCIA DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO EN LA INTERPRETACIÓN DE TEST VISCOELÁSTICO DE COAGULACIÓN DURANTE CIRUGÍA CARDÍACA: CASO CLÍNICO

J.L. Rubio Prieto, R. Mondéjar García, P. Lesmes-García Corrales, J.Á. Noval Padillo.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: El control de hemostasia durante las cirugías cardíacas vía ensayo viscoelástico a la cabecera del paciente permiten optimizar el uso de hemoderivados, mejorando el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, tienen como inconveniente no ser sensibles a la pérdida de función plaquetaria. A continuación, exponemos un caso en el que un volumen plaquetario medio alto podría haber afectado a la hemostasia con un test viscoelástico normal.

Exposición del caso: Mujer de 68 años de edad derivada a nuestro hospital por deterioro de prótesis de válvula mitral y anemia hemolítica para someterse a cirugía de sustitución de válvulas mitral y aórtica, con control de hemostasia mediante test viscoelástico ClotPro®. Antes de comenzar la cirugía llamó la atención el hemograma de la paciente, con 172000 plaquetas/µL y sin resultado en el parámetro de volumen plaquetario medio y antiagregada con ácido acetil salicílico.

En quirófano, durante el periodo de bypass cardiopulmonar, se solicita pool de plaquetas para trasfundir a la paciente debido a sangrado activo, antes de entregar muestra al personal de laboratorio para el estudio de tromboelastometría a la salida de circulación extracorpórea. Junto a este ensayo se realiza hemograma en el quirófano, obteniéndose una concentración de plaquetas de 104000/µL y alarma por volumen plaquetario alto pero, a pesar de este hallazgo y del sangrado activo, las firmezas máximas del coágulo en FIB-Test y HI-Test fueron de 19 y 59 milímetros respectivamente (valores de referencia: 12-27 y 51-67).

Tras administración de protamina y transfusión de un pool de plaquetas, la concentración de plaquetas en el hemograma pasó a 155000/µL con volumen plaquetario medio no calculable y firmezas máximas del coágulo en FIB-Test e IN-Test de 16 y 59 milímetros. A pesar de la ausencia de sangrado al término de la cirugía y de parámetros tromboelastométricos dentro de intervalos de referencia, la paciente presenta una evolución tórpida, con reintervención en las primeras horas en U.C.I. y necesidad de transfusión guiada por tests viscoelásticos realizados en Urgencias.

Discusión: Este caso es un ejemplo de la importancia que tiene conocer las limitaciones de un determinado test viscoelástico como apoyo a la guía transfusional. Aunque hay analizadores con ensayos que permiten evaluar función plaquetaria, ClotPro carece de esta clase de pruebas, lo que puede derivar en un resultado de coagulación no patológico a pesar de existir una alteración de la hemostasia primaria en el paciente que derive en sangrado, más necesidad de hemoderivados y peor pronóstico.

En este caso, el historial de nuestra paciente mostraba un ascenso progresivo del volumen plaquetario medio junto con la anemia hemolítica derivada de su problema valvular. Extrapolando a otras situaciones, este parámetro del hemograma podría permitirnos detectar rápidamente un problema de función plaquetaria subyacente en caso de test viscoelástico con valores dentro de sus respectivos intervalos de referencia.

Bibliografía:

- Bartozsko, J.; Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass; Journal of Thrombosis and Haemostasis; volumen 19, número 3, 2021, págs. 617-632.

519
INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS ENTRE ABL 90 FLEX Y ABL 90 FLEX PLUS EN DISPOSITIVOS POINT-OF CARE TESTING (POCT)

T. De La Cera Martínez, M.B. García Méndez, M.B. Velasco Rozada, M.R. Secades Romero, J.M. Blasco Mata, M.B. Prieto García.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: El laboratorio debe liderar la gestión de los dispositivos POCT, ya que cuenta con la experiencia de todos los aspectos relacionados con la medición de magnitudes de laboratorio; lo que contribuirá claros beneficios para el paciente y la organización. En nuestro hospital existe una red POCT y se va a realizar una modificación de equipo en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Objetivos: Estudiar la correlación y transferibilidad de resultados de parámetros en sangre entre los gasómetros ABL90 FLEX y ABL90 FLEX PLUS (Radiometer Ibérica SL).

Material y método: Se analizaron 46 muestras de sangre total recogida en jeringa de heparina de litio balanceada, analizadas simultáneamente en ABL90 FLEX y ABL90 FLEX PLUS. El estudio estadístico siguió las recomendaciones de la SEQC, comparando ambos métodos mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r), el análisis de las diferencias (Bland-Altman) y el método no paramétrico de regresión de Passing-Bablok, con el programa estadístico MedCalc® versión 20.109 (MedCalc Software Ltd.).

Resultados: Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla:

	Bland-Altman	Passing-Bablok
pH	Diferencia = 0,001 IC 95%: -0,0001 a 0,002	y = 0,12 + 0,98x IC 95% A: -0,00 a 0,27 IC 95% B: 0,96 a 1,00
pCO2	Diferencia = 0,050 IC 95%: -0,127 a 0,228	y = -0,50 + 1,01x IC 95% A: -1,44 a 0,29 IC 95% B: 0,99 a 1,03
pO2	Diferencia = -1,863 IC 95%: -2,670 a -1,055	y = -0,43 + 1,03x IC 95% A: -1,56 a 0,09 IC 95% B: 1,02 a 1,05
Potasio	Diferencia = -0,024 IC 95%: -0,069 a 0,022	y = 0,00 + 1,00x IC 95% A: 0,00 a 0,00 IC 95% B: 1,00 a 1,00
Sodio	Diferencia = 0,000 IC 95%: -0,242 a 0,242	y = 0,00 + 1,00x IC 95% A: 0,00 a 0,00 IC 95% B: 1,00 a 1,00
Cloro	Diferencia = 0,261 IC 95%: 0,129 a 0,393	y = 0,00 + 1,00x IC 95% A: 0,00 a 0,00 IC 95% B: 1,00 a 1,00
Calcio	Diferencia = 0,004 IC 95%: -0,003 a 0,013	y = 0,00 + 1,00x IC 95% A: -0,04 a 0,03 IC 95% B: 0,97 a 1,04
Glucosa	Diferencia = -3,630 IC 95%: -4,894 a -2,367	y = -0,92 + 1,02x IC 95% A: -3,65 a 3,00 IC 95% B: 1,00 a 1,04
Lactato	Diferencia = -0,030 IC 95%: -0,058 a -0,002	y = 0,00 + 1,00x IC 95% A: 0,00 a 0,00 IC 95% B: 1,00 a 1,00

A = ordenada en el origen. B = pendiente.

Conclusión: El estudio de correlación proporcionó resultados excelentes (r >0,97). El análisis Bland-Altman señala que la diferencia de medias no es significativa para pH, pCO2, potasio, sodio y calcio aunque, no se puede confirmar ausencia de diferencias estadísticamente significativas para pO2, cloro, glucosa y lactato, presentando un error sistemático proporcional. El estudio de regresión lineal de Passing-Bablok no revela error sistemático ni diferencia proporcional; excepto para la pO2, por lo que esta diferencia proporcional podría deberse al tiempo excedido entre ambos procesamientos utilizando la misma muestra.

Bibliografía:

- Altman DG. and Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. Statiscian 32, 1983, 307-317.
- Passing H. and Bablock. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 21, 1983, 709-720.

520
INTERCOMPARACIÓN DE DOS ANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE IONES Y GLUCOSA EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS

S. Molina Blas, L. Maceda García, S. Lapeña García, M.J. Ruíz Álvarez, M. Barrionuevo González, C. Tenreiro González-Llanos, A. Rodriguez Martín, J.M. Gasalla Herraiz.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: Tanto los iones como la glucosa son determinaciones solicitadas en prácticamente todas las peticiones que llegan al laboratorio de urgencias, por lo que resulta conveniente disponer de un método alternativo al que recurrir ante la necesidad de verificar resultados o en caso de avería del analizador de química clínica central. Las pruebas Point of Care, entre las que se encuentran los analizadores de gases en sangre, aumentan la disponibilidad, accesibilidad y asequibilidad de las pruebas diagnósticas, minimizando la variabilidad y el tiempo de preanalítica, así como el volumen de sangre necesario para el análisis.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio es comprobar si los resultados de sodio, potasio, cloro (Na/K/Cl) y glucosa obtenidos mediante el analizador de química clínica Dimension EXL-200 (DX) (Siemens®) son comparables con los adquiridos a través del analizador de gases en sangre ABL-800 FLEX (ABL) (Radiometer®).

Material y métodos: Se han estudiado 56 muestras de plasma con heparina-litio procedentes de pacientes de la urgencia de nuestro hospital acompañadas de sus correspondientes gasometrías, siendo 43 de sangre arterial (76,8%) y 13 de sangre venosa (23,2%). Las concentraciones de Na/K/Cl (mmol/L) y glucosa (mg/dL) se determinaron en el analizador DX y en el analizador de gases ABL.

Para realizar el tratamiento de los datos, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar si los datos obtenidos seguían una distribución normal. A continuación, se procedió a la comparación de resultados mediante un análisis de regresión Passing-Bablock, método gráfico de Bland-Altman y coeficiente de correlación r de Pearson para Na, Cl y glucosa y rho de Spearman para K. Todo ello se hizo con el programa estadístico Method validator®.

Resultados

La tabla 1 recoge los resultados obtenidos entre DX y el analizador de gases ABL para cada analito.

Tabla 1.

	Passing-Bablock		Bland-Altman	Coeficiente correlación (IC95%)
	Ordenada origen (IC95%)	Pendiente (IC95%)	Media diferencias (IC95%)	
Sodio	0 (-27,400 – 9,200)	1 (0,933 – 1,200)	-0,333 (-1,030 – 0,367)	0,840
Potasio	0 (-0,870 – 0,000)	1 (1,000 – 1,222)	-0.009 (-0.0781 – 0,060)	0,846
Cloro	1 (0,750-1,200)	-4 (-26,600 – 23,500)	-4,6 (-5,570 - -3,630)	0,796
Glucosa	-1 (-7,200 – 4,000)	1,03 (1,000 – 1, 080)	6,25 (2,090 – 10,4)	0,959

Conclusiones: Los resultados sugieren que no existen diferencias estadísticamente significativas en la determinación de sodio, potasio y glucosa entre los dos analizadores, dado que el intervalo de confianza de la pendiente incluye el valor 1 y el de la ordenada en el origen el valor 0. En el caso del cloro, la ordenada en el origen no incluye el 0, lo que sugiere la presencia de un error sistemático constante.

El coeficiente de correlación de la glucosa es muy próximo a 1 (0,959), no siendo así para el sodio, potasio y cloro: 0,840; 0,846; 0,796; respectivamente. Estos resultados sugieren la necesidad de realizar más estudios con un mayor número de muestras.

Bibliografía:

- López, A. Concordancia de los iones y anión GAP obtenidos mediante gasometría vs laboratorio estándar en cuidados críticos. Medicina Intensiva. 2019;43(9),521527.
- Ehrenkranz J. Pointof-Care Endocrine Diagnostics. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2017;43(6):621623.
- Indrasari N. Comparison of point-of-care and central laboratory analyzers for blood gas and lactate measurements. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2019;33(5):12.

521
MANEJO DE LA COAGULOPATÍA ASOCIADA A TRAUMATISMO (CAT): DIAGNÓSTICO DE HIPERFIBRINOLISIS MEDIANTE TROMBOELASTOMETRÍA

P. Lesmes-García Corrales[1], M.A. El Hadi Barghout[2], J.L. Rubio Prieto[1], J.M. Guerrero Montávez[1].

[1]Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; [2]Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción, La Línea de Concepción.

Introducción: La tromboelastometría rotacional (TEM) es un método dinámico que utiliza las propiedades viscoelásticas de la formación del coágulo sanguíneo para determinar la hemostasia en sangre total. Es un método rápido y muy útil en el sangrado perioperatorio que reduce la tasa de transfusiones y gasto económico.

Una de sus principales ventajas es poder visualizar la cinética del las diferentes etapas de la coagulación, incluidas las fases de propagación, estabilización y disolución del coágulo. Se considera el *gold standar* en el diagnóstico de estados de hiperfibrinolisis, que puede verse fácilmente a través del característico gráfico generado.

Exposición del caso: Varón de 58 años que ingresa en UCI por traumatismo craneoencefálico moderado secundario a caída accidental desde escenario (1,5m altura). Presenta hemorragia subaracnoidea de bajo grado, hematoma subdural, múltiples focos intraparenquimatosos y hemorragia intraventricular. Totalmente consciente a su llegada, hemodinámicamente estable aunque con tendencia a hipertensión arterial y respiratoriamente eupneico.

Entre los antecedentes personales destaca hepatopatía crónica de origen enólico.

A su ingreso, en las pruebas complementarias se observa: hemoglobina 10,6g/dL (VR: 13,0-17,5g/dL), trombocitopenia (plaquetas 74 x10^3/µL; VR130-450x10^3/µL), tiempos de coagulación alargados: INR 1,41 (VR:0,8-1,2) y TTPAratio 1,37 (VR:0,8-1,2) e hipofibrinogenemia (170 mg/dL; VR:200-500mg/dL).

Durante las primeras 48h, presenta evolución favorable. Al quinto día de ingreso, descenso del nivel de conciencia de inicio súbito hasta GCS 3/15, empeoramiento radiológico de las lesiones cerebrales junto con inestabilidad hemodinámica, sangrado activo en arterias intercostales con shock hemorrágico y fallo multiorgánico. En control analítico destaca:

- Anemización severa (hemoglobina 5,2g/dL)
- Trombocitopenia (plaquetas 87x10^3/µL)
- Aumento de los tiempos de coagulación de ambas vías (INR 2,37), ($TTPA_{ratio}$ 1,88)
- Hipofibrinogenemia (fibrinógeno 134 mg/dL)
- Creatinina (1,53mg/dL; VR:0,90-1,30mg/dL).
- Hiperbilirrubinemia(BT 3,02 mg/dL; VR <1,20mg/dL) (BD 2,34mg/dL; VR<0,30mg/dL).
- Hipertransaminasemia (ALT 68U/L;VR:20-40 U/L), (GGT 332U/L;VR:10-50U/L).
- PCR (23,9 mg/L; VR 0-5mg/dL).
- Acidosis metabólica (pH 7.28, lactato 12 mmol/L, $calcio_{iónico}$ 0,89 mmol/L).

Ante la situación de shock hemorrágico, se solicita estudio de tromboelastometría(TEM)(ClotPro®) que evidencia situación de hiperfibrinolisis: tiempos de coagulación alargados en ambas vías junto con aumento de la lisis máxima del coágulo:CT(EX-test=118s; VR 37-84s), CT(IN-test=243s; VR 96-224s), ML(EX-test=97%; VR 2-12%) y ML(IN-test=97%; VR 1-11%)], iniciándose tratamiento con ácido tranexámico, plasma, fibrinógeno y vitamina K. Un segundo control de TEM refleja que la hiperfibrinolisis se corrigió.

Discusión: La hiperfibrinolisis inducida por traumatismo es poco frecuente pero está asociada a una mala evolución, aumento de sangrado, altos requerimientos transfusionales y mortalidad elevada, por lo que resulta fundamental establecer un diagnóstico temprano. La hemorragia crítica es la principal causa de muerte evitable después de un traumatismo.

En el caso presentado, gracias a la realización del estudio de tromboelastografía se observó un gráfico muy característico con una lisis del coágulo del 100% antes de los 30minutos, que corresponde a estados de hiperfibrinolisis. Pudo instaurarse tratamiento precoz y valorar su efecto mediante un segundo control. Existen otras pruebas de laboratorio que evalúan la actividad fibrinolítica de forma indirecta (detección de productos de degradación de fibrina y dímerosD) pero tienen menor sensibilidad y especificidad. Además, sus resultados se demoran más tiempo.

Bibliografía:

- López, MS. "Thromboelastography and thromboelastometry for monitoring treatment in patients with bleeding in different clinical scenarios". *IV CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH*. 2018. 278-291.
- Alonso Díaz, R., et al. " Tromboelastometría: ¿determinación centralizada en el laboratorio o prueba a la cabecera del paciente? Experiencia en nuestro hospital como test centralizado. *Laboratorio Clínico.* 10(2). 2017. 65-71.
- Veigas, PV., et al. " A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients". *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine.* 24(1). 2016. 1-14.

522
TEST RÁPIDO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: LA IMPORTANCIA DEL TEST DE HOESCH EN URGENCIAS

M. Palomino Alonso, R.J. Coloma Gutiérrez, S. Díaz Díaz.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Las porfirias son un grupo de enfermedades raras derivadas de la alteración biosintética del grupo hemo. La porfiria intermitente aguda es la más común de las porfirias agudas, causada por mutaciones de herencia autosómica dominante en el gen *HMBS*. Se caracterizan por la presencia de crisis que pueden desencadenarse por diversos factores: alteraciones hormonales, estrés, fármacos (metamizol, antibióticos),... Se manifiestan con clínica neurológica (sobre todo dolor abdominal), asociada a acumulación tóxica de precursores (5-amino-levulinato(ALA) y Porfobilinógeno(PBG)).

Exposición del caso: Mujer 21 años, presenta desde hace una semana dolor abdominal y diarrea. Acude a urgencias, siendo diagnosticada de gastroenteritis aguda. Inicia tratamiento con sueroterapia, butilescopolamina y metamizol, cesando la diarrea, pero empeora el dolor abdominal.

Ante la persistencia del dolor abdominal, acude a otro servicio de urgencias. Sin síntomas miccionales, salvo orina algo más oscura, tampoco fiebre ni alteraciones en la conducta o el ánimo. Se valora la posibilidad de crisis porfírica, realizándose en el laboratorio el test de Hoesch resultando intensamente positivo. Comienza tratamiento con hemina intavenosa.

Se atribuyen como posibles desencadenantes los cambios hormonales previos a la menstruación. Además, la sintomatología inicial empeoró tras la administración de metamizol.

En la analítica no hay hallazgos patológicos destacables, manteniendo el sodio en 137mEq/L. En el estudio de orina (Tabla 1), tras la positividad del test de Hoesch que confirma un ataque de porfiria aguda, se cuantifican los precursores ALA y PBG, encontrándose elevados más de 5 veces el límite superior de referencia. El análisis de las porfirinas totales en orina mediante cromatografía líquida de alta eficacia refleja elevación a expensas de las fracciones uro y coproporfirinas.

	Valores referencia	Resultado
Screening porfobilinógeno (test Hoesch)	Negativo	Positivo
Ácido delta-aminolevulínico (ALA)(mg/L)	<=7.50	41.10
Porfobilinógeno (PBG)(mg/L)	<=3.40	135.40
Screening porfirinas totales(mg/L)	<=200	2771.00
Creatinina(mg/dL)	28.00–217.00	148.40
Coproporfirinas(µg/gr creatinina)	<=150.00	1379.00
Uroporfirinas(µg/gr creatinina)	<=30.00	1392.00

Tabla 1. Estudio en orina. Durante la crisis presenta test de Hoesch positivo con concentración elevada tanto de precursores (ALA y PBG) como de porfirinas.

El estudio se completa con la determinación de porfirinas en plasma, determinación de porfirinas en heces y análisis genético de mutaciones asociadas.

La confirmación bioquímica junto con el hallazgo de mutación en el gen *HMBS*, confirman el diagnóstico de porfiria aguda intermitente. La paciente es derivada a consulta especializada en porfirias para seguimiento.

Discusión: El diagnóstico precoz de porfiria aguda es clave cuando se está produciendo una crisis, porque si no se instaura tratamiento a tiempo, el desenlace puede ser fatal. Una prueba sencilla, rápida y barata es el test de Hoesch, que determina cualitativamente la presencia de exceso de PBG en orina. Puede realizarse en el laboratorio o a la cabecera del paciente, pero no se solicita tanto debido a la baja consideración de esta patología por su escasa incidencia.

Ante la presencia de dolor abdominal no filiado, es importante realizar el test de Hoesch como una prueba de cribado más, que descarta o confirma una crisis de porfiria aguda, evitando pruebas y tratamientos innecesarios que pueden empeorar la situación clínica del paciente.

Bibliografía:

- To Figueras J. Porfirias. Ed Cont Lab Clín 2007;11:1-8.
- Panizo Santos C, González Hernández A, Alegre Martínez E, Monreal Marquiegui I, Mugueta Uriaque C, Restituto Aranguíbel P, et al. Síntesis y degradación del hemo. Porfiria. Hiperbilirrubinemia. En: González Hermández A, editor. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 81-90.
- Gómez Abecia S, Enríquez de Salamanca R. Diagnóstico en el laboratorio de las porfirias. Programa de formación continuada a distancia. Madrid: AEFA. 2013.

523
TÍTULO: RELACIÓN DEL TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE DE DONANTES EN ASISTOLIA CON MANEJO DE HEMOSTASIA MEDIANTE TEST VISCOELÁSTICO POCT EN TRASPLANTE HEPÁTICO

J.L. Rubio Prieto, D. Fatela Cantillo, J. Montenegro Martínez, H.C. Macher Manzano, J.Á. Noval Padillo.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: El uso de hígados provenientes de donación tras muerte circulatoria (DCD) ha ido en aumento durante la última década. En hospitales de tercer nivel, la tasa de supervivencia ha aumentado hasta compararse con la de donación tras muerte encefálica (DBD). Además, la DCD ha sido identificada como una de las áreas con mayor margen de mejora en España.

En este contexto, la cirugía de trasplante hepático con algoritmo de tromboelastometría podría reducir la pérdida de sangre y transfusiones, mejorando así el pronóstico de los pacientes. El tiempo de isquemia caliente prolongado tiene un valor pronóstico negativo en el trasplante hepático utilizando injertos obtenidos después de la muerte circulatoria (DCD).

Objetivo: El propósito del siguiente estudio retrospectivo fue analizar la influencia de los resultados de tiempo de isquemia caliente sobre la evolución del injerto en receptores de trasplante ortópico hepático (TOH) divididos según origen del injerto: extraído tras muerte encefálica (DBD) y tras parada cardíaca (DCD); y evaluar su asociación con el manejo perioperatorio de la hemostasia mediante test viscoelástico POCT.

Materiales y métodos: El análisis incluyó seguimiento de pacientes durante los años 2020 y 2021. Las variables principales de estudio de los pacientes (edad, sexo, puntuación MELD, clasificación Child, diagnóstico, retraspante, exitus, y líquido de preservación) fueron recogidos en una hoja de datos. El consentimiento informado de todos los pacientes fue solicitado previamente. Todos los pacientes fueron monitorizados en el periodo de implantación del injerto con un algoritmo para la transfusión en tres tiempos diferentes con un ensayo POCT ClotPro® (Enicor GmbH, Munich, Germany), analizador de tromboelastometría, donde se midieron varios parámetros utilizados habitualmente en la práctica clínica: EX-Test (CT, CFT, A5, A10, MCF y ML) y FIB-Test (CT, A5, A10, MCF y ML) en tres tiempos distintos: fase de disección o preanhepática; fase anhepática y fase tras reperfusión. Las variables cualitativas de ambos grupos se compararon mediante test $\chi 2$ de Pearson o exacto de Fisher según procediera y las cuantitativas con U de Mann-Whitney; la relación entre el tiempo de isquemia caliente y los parámetros viscoelásticos se evaluó mediante correlación de Spearman. Todo el análisis estadístico se ha realizado utilizando el Software Statistical Packed for the Social Sciences (SPSS version 19.0, Chicago, IL, USA).

Resultados: Un total de 119 receptores de TOH fueron incluidos en el estudio: 97 con injerto proveniente de DBD y 22 con órgano extraído tras CDC. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni correlación entre las distintas variables evaluadas en ambos grupos.

Conclusión: Los resultados obtenidos indican que el tiempo de isquemia caliente del órgano no difiere significativamente entre los grupos objeto de estudio ni afecta al manejo de la hemostasia durante el trasplante hepático. Se hace necesario aumentar el tamaño muestral de los receptores de órganos procedentes de asistolia con el objeto de aumentar la potencia estadística y corroborar o desmentir estos resultados, así como buscar otros marcadores que nos permitan seguir mejorando el pronóstico de estos pacientes.

Bibliografía:

- Smart, L.; Rotational Thromboelastometry or Conventional Coagulation Tests in Liver Trasplantation: Comparing Blood, Loss, Transfusions, and Cost. Annals of Hepatology, volumen 16, nº 6, 2017; págs. 916-923.

524
VALORACIÓN DE LA OSMOLALIDAD PROPORCIONADA POR UN EQUIPO DE "POINT OF CARE TESTING"

R. Coca Zúñiga[1], A. Babinou El Khadari[2], A.B. García Ruano[3], A. González Raya[4], J.J. Pérez Guerrero[1].

[1]Hospital de Baza, Baza; [2]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; [3]Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén; [4]Hospital Costa del Sol, Marbella.

Introducción: La osmolalidad es la cantidad de partículas osmóticamente activas disueltas en un 1 kilogramo

de solvente (Osm/Kg). Su determinación proporciona información sobre el balance hídroelectrolítico, el estado hiperosmolar, el grado de hidratación/deshidratación, el balance ácido-base y la función de la hormona antidiurética (ADH). Los equipos de "point of care testing" (POCT) son dispositivos muy utilizados en la práctica clínica debido a su rapidez, fiabilidad, pequeño tamaño y facilidad de uso. Entre los equipos de POCT más extendidos se encuentran los equipos para la determinación de gases sanguíneos.

Objetivos: Comparar y valorar si la determinación de osmolalidad proporcionada por los equipos de POCT es comparable con el valor de osmolalidad obtenido a partir de los parámetros bioquímicos de glucosa, urea, sodio y potasio obtenidos en suero/plasma.

Materiales y métodos: A través del sistema informático del laboratorio (SIL), Modulab (Werfen), se recopilaron de forma retrospectiva (6 meses) los datos de aquellos pacientes a los que les solicitó de forma conjunta gasometría venosa y analítica bioquímica con glucosa (Glu), urea (Ure), sodio (Na) y potasio (K). Las muestras fueron procesadas en paralelo en un equipo de gases ABL 90 Flex (Radiometer) y Alinity c (Abbot). El parámetro de osmolalidad obtenido a través de los equipos ABL 90 Flex es un parámetro calculado que no tiene en cuenta la urea. La fórmula de la osmolaridad calculada por el SIL y que se ha empleado para determinar la osmolaridad teórica de los pacientes a partir de los datos bioquímicos fue: (1.98*Na)+(Glu/18)+(Ure/6)+9

Los datos han sido analizados calculando los coeficientes de correlación lineal y mediante el método de regresión de Passing-Bablok con el programa MedCalc versión 19.

Resultados: Se estudiaron 588 pacientes, inicialmente se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson asumiendo distribución normal y de Sperman (distribución no normal) obteniendo 0,619 y 0,436 respectivamente. La osmolalidad calculada a partir de la bioquímica se asignó como variable "x" y la osmolaridad obtenida por el equipo POCT como variable "y". Los datos obtenidos con su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95% fueron:

Recta de regresión: y = 92,157258 + 0,661290 x

Ordenada Origen: 92.16 (IC 95%: 71,1 a 112,0)

Pendiente: 0,66 (IC 95%: 0,59 a 0,73)

El IC para la ordenada en el origen no incluye el cero ni el IC de la pendiente incluye el uno, lo cual indicaría la existencia de error sistemático. con un pobre coeficiente de correlación lo cual ya indica que no es necesario realizar.

Conclusiones: Los resultados muestran que no existe correlación entre el valor proporcionado por el equipo de POCT y el valor teórico calculado. Debido a que estos equipos se utilizan en lugares críticos y alejados del laboratorio se debería desactivar esta determinación en el informe ya que puede conducir a errores en la valoración del paciente. Las mayores diferencias entre resultados se han encontrado en aquellas muestras con valores de urea mayor de 100 mg/dL donde la diferencia entre ambos valores es del 10% de media.

Bibliografía:

- Documento de consenso: Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML).Daniel Pineda Tenor, Enrique Prada de Medio y Santiago Prieto Menchero. 2013.
- https://www.samiuc.es/osmolalidad-plasmatica/#:~:text=La%20osmolaridad%20plasm%C3%A1tica%20es%20la,a%201%20Kg%20de%20agua.

FÁRMACOS, TÓXICOS Y DROGAS DE ABUSO

525
A PROPÓSITO DE UN CASO: INTOXICACIÓN POR MAGNESIO EN PACIENTE CON ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

E. Juárez López, T. Dorta Ramos, T. Hernández Lemes, C. Tapia Artiles, N. Andrés Miguel, H.M. Cabrera Valido, G.D. García Aguilar, M.J. Cuesta Rodríguez.

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

Introducción: El magnesio (Mg^{2+}) es el segundo catión intracelular más abundante del organismo. Interviene en gran número de procesos enzimáticos y metabólicos destacando su papel en la estabilización de las membranas, la conducción nerviosa, el transporte de iones y la actividad de los canales de calcio.

En condiciones normales, la concentración sérica de Mg^{2+} oscila entre 1,7-2,2 mg/dL (0,75-0,95 mmol/L) y su regulación depende principalmente de la absorción gastrointestinal y de la excreción renal. Concentraciones en sangre superiores a 2,43 mg/dL establecen un diagnóstico de hipermagnesemia.

La principal causa de hipermagnesemia es el consumo de productos con alto contenido en Mg^{2+} y los síntomas varían en función de la concentración pudiendo ser leves, como náuseas y vómitos o, en situaciones más graves, depresión respiratoria o, incluso, la muerte.

Entre los tratamientos para la hipermagnesemia tenemos la suspensión de la administración de magnesio, el aumento de su excreción a través de diuréticos, una adecuada hidratación y la administración de sales de calcio para proteger el miocardio. En los casos más graves será necesaria una terapia renal sustitutiva para disminuir rápidamente los niveles de magnesio a límites no tóxicos.

Exposición del caso: Se recibe en el Servicio de Urgencias de nuestro Complejo Hospitalario una paciente de 61 años de edad, derivada desde Atención Primaria, que refiere vómitos de 48 horas de evolución asociado a dolor abdominal que se localiza en el mesogastrio, estreñimiento y ausencia de fiebre.

Entre los antecedentes de la paciente destacan diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía reumática y, en la actualidad, se encuentra en tratamiento quimioterápico por cáncer de colon.

En la exploración física se observa abdomen globuloso, dolor con palpación profunda en hemiabdomen inferior sin signos de irritación peritoneal, y hemiplejia residual izquierda. En la analítica solicitada destaca un valor de Mg^{2+} de 11,1 mg/dL con un GFR CKD-EPI estadio 2.

Ante los datos del laboratorio se reevalúa a la paciente que admite un aumento en el consumo de laxantes ante el agravamiento de su estreñimiento asociado al inicio del tratamiento oncológico.

El diagnóstico definitivo es dolor abdominal y síndrome emético secundario a intoxicación por Mg^{2+}.

El tratamiento efectuado fue: administración de un enema, furosemida 80 mg 40/40 y gluconato cálcico IV.

La paciente evoluciona favorablemente siendo dada de alta tras la corrección hidroelectrolítica.

Discusión: El uso de laxantes de tipo osmótico está ampliamente extendido entre los pacientes con estreñimiento crónico. Dentro de los laxantes osmóticos podemos encontrar las sales de Mg^{2+} que no requieren prescripción médica, por lo que son de fácil acceso para los pacientes. Esto puede llevar a una falsa sensación de seguridad y al abuso de su consumo provocando casos de intoxicación cuyas manifestaciones varían encontrándonos ante situaciones con síntomas leves o con cuadros más graves que pueden concluir con la muerte del paciente.

Por todo esto, se hace necesario valorar esta posible causa siempre que la clínica sea compatible con un caso de intoxicación por Mg^{2+}.

- **Bibliografía:**
- Karahan MA, Acute respiratory and renal failure due to hypermagnesemia, induced by counter laxatives in an elderly man. J Clin Diagn Res, 2015, Vol. 9(12):UL01,
- Kala J, Magnesium: an overlooked electrolyte. J Emerg Med 2017; Vol. 52(5):741-3.
- Torregrosa JV, Alteraciones del metabolismo del calcio, del fósforo y del magnesio. En: Farreras Rozman. Medicina Interna. XVII Ed. Elsevier España; 2016. pp. 799-807.

526
ACIDOSIS LÁCTICA ASOCIADA A METFORMINA: A PROPÓSITO DE UN CASO

A.M. Cerón Moreno, P.J. Sánchez Carretero, M. Caparrós Guerrero, V. Martínez Pina, M. Navarro Rey, M. Arnaldos Carrillo, D. Antón Martínez, I. Cebreiros López.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción: La metformina es una biguanida usada como terapia de primera línea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (1). La acidosis láctica es un efecto adverso descrito en relación con su uso terapéutico y sobredosis, de muy baja incidencia (8 casos/100.000 pacientes tratados/año), pero asociado a una alta mortalidad (20-50%).

El síntoma más frecuente de intoxicación con metformina es el malestar gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida del apetito), apareciendo letargo, disnea, hipotensión e inestabilidad hemodinámica en caso de acidosis láctica. Ésta puede ser debida a la acumulación del fármaco por insuficiencia renal o deshidratación, a eliminación deficiente del ácido láctico en daño hepático o a sobreproducción del mismo en los tejidos hipóxicos en fallos respiratorios y circulatorios (2).

Exposición del caso: Paciente varón de 77 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, anemia ferropénica y hernia de hiato. Se encuentra en tratamiento con metformina y sulfato ferroso. Acude al servicio de urgencias por hematemesis de 24 horas de evolución, dolor abdominal, astenia y pérdida de apetito. En la exploración se halla taquicárdico, hipotenso y con baja saturación de oxígeno, la sonda nasogástrica productiva en aspecto de posos de café, indicando hemorragia digestiva alta.

En la analítica sanguínea solicitada al laboratorio destaca la existencia de una acidosis láctica grave [pH 7,30 (7,35-7,45), bicarbonato 19,8 mmol/L (21-28), anión GAP 25,3 mmol/L (8-16)y lactato de 13,3 mmol/L (0-3)]. Por su parte,

la endoscopia muestra las mucosas esofágica y gástrica inflamadas, eritematosas y hemorrágicas.

Ante la sospecha de una posible intoxicación aguda por metformina se toma una muestra sanguínea para determinación de los niveles plasmáticos por cromatografía líquida de alta resolución, obteniéndose una concentración de 10,44 mg/L (valores terapéuticos: 1,0-2,0 mg/L y tóxicos: >5,0 mg/L). Se instaura tratamiento con hemodiafiltración venovenosa continua, no obstante, el paciente fallece a las pocas horas, con diagnóstico de choque refractario con acidosis láctica por metformina.

Discusión: La acidosis láctica asociada a metformina es difícil de diagnosticar por su cuadro clínico inespecífico y el impacto potencial de otras patologías y fármacos que pueden predisponer al paciente a sufrir esta condición. Es importante considerar como posibilidad una intoxicación por la biguanida si esta forma parte del tratamiento del enfermo y existe acidosis metabólica con lactato elevado junto a síntomas digestivos. La confirmación diagnóstica corre a cargo del laboratorio, con la demostración de concentraciones superiores a las terapéuticas y acidosis láctica asociada. En el caso presentado, la elevación del fármaco pudo haber ocurrido por una acumulación a causa de la deshidratación ocasionada por los vómitos y la hemorragia digestiva alta observados.

Bibliografía:

1. Sánchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. Diabetología [Internet]. 60(9), 2017, 1586–93.
2. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism [Internet]. 65(2), 2016, 20–9.

527
ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LAS DETERMINACIONES DE ÁCIDO VALPROICO EN LOS EQUIPOS: INDIKO® PLUS Y AU 5800®

L. López Verde, E. Martínez González, C. Pérez Leiva, S. Montero Perdiguero, L. Arruti Garate, C. Álvarez Castilla, N. Del Amo Del Arco, M. Espinoza Paredes.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: El Ácido Valproico (AV) es un fármaco anticonvulsivante que actúa aumentando los niveles cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y disminuyendo los de aminoácidos excitadores.

La monitorización de AV en suero es útil para valorar la adherencia al tratamiento, lograr el rango terapéutico y detectar toxicidades farmacológicas.

Objetivos: Evaluar la concordancia de los resultados de AV obtenidos en el INDIKO® PLUS (Thermofisher) con el AU 5800® (Beckman Coulter).

Material y método: Se recogieron 49 muestras de suero en tubos vacuette®. Fueron procesadas en el INDIKO® PLUS para la determinación de la concentración de AV mediante enzimoinmunoensayo homogéneo (método actualmente empleado en nuestro laboratorio para la cuantificación de AV).

Se analizaron a continuación en el AU 5800® mediante enzimoinmunoensayo homogéneo. En este equipo las muestras se procesaron dos veces, manteniendo la cadena de frío entre las distintas determinaciones.

El análisis estadístico se llevó a cabo realizando coeficiente de correlación intraclase, un análisis de regresión con Passing-Bablok y las diferencias entre métodos mediante Bland-Altman con el programa estadístico MedCalc®.

Resultados: El coeficiente de correlación intraclase de la comparación de ambos métodos es de 0,968 indicando muy buena concordancia.

Ecuación de la recta obtenida en la regresión de Passing-Bablok:

Y= 4,433 + **0,990**x (IC 95% de la pendiente de 0,936 a 1,050).

Indica que no existen diferencias estadísticamente significativas de tipo proporcional entre ambos métodos.

Ordenada en el origen: 4,433 (IC 95% de 1,818 a 7,304). Significa que existen diferencias de tipo constante.

En el gráfico de Bland-Altman la diferencia media calculada es de 4,300 (IC 95% de -4,500 a 13,100). Indica que no hay diferencias estadísticamente significativas, ni proporcionales ni constantes, por lo que los métodos pueden ser intercambiables.

El coeficiente de correlación intraclase para la comparación de las mediciones 1 y 2 en el AU 5800® fue de 0,990. Indica una concordancia muy buena entre las mediciones.

Conclusiones:

- Los métodos de determinación de AV en el INDIKO® PLUS y el AU 5800® pueden ser intercambiables.
- AU 5800® ha demostrado procesar adecuadamente las determinaciones de AV.
- La determinación de los niveles de AV en el AU 5800® supone una mejora en los tiempos de respuesta de nuestro laboratorio, reduciendo los potenciales errores técnicos y humanos que implica el uso de dos equipos en lugar de uno a la hora de hacer determinaciones bioquímicas y niveles de fármacos en suero.

Bibliografía:

- Vadillo Olmo FJ, Pato Pato A, Noya García M. Nuevos fármacos y vías en el tratamiento del status epiléptico. En: Status Epiléptico: una novedad permanente. Eds: G. Cruz-Campos, FJ. Vadillo. Ediciones Mayo SA. Barcelona. 2003:89-102.
- Weir, J. P. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association, 19(1), 2005:231-40. doi:10.1519/15184.1.
- Pérez de Algaba Fuentes I, Battikhi Vilar B. Comparación de métodos. En: Estadística básica aplicada al laboratorio clínico. Ed Cont Lab Clín; 2017: 71 – 76.

528
AUMENTO DE CASOS DE INTENTO AUTOLÍTICO POR SOBREINGESTA DE PARACETAMOL EN ADOLESCENTES EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA

M. Pascual Lorén, M.E. López Guio, S. Buendia Martínez.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Introducción: Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, se ha alertado sobre los efectos que esta tendría en la salud mental y se había previsto un aumento de las tasas de suicidio. El paracetamol es uno de los fármacos más usados en intento de autolisis debido a su fácil accesibilidad. Además, es el principal fármaco causante de fallo hepático agudo. La hepatotoxicidad del paracetamol se debe a la formación excesiva del metabolito N-acetil-p-benzoquinonaimina, por la saturación de las vías metabólicas comunes, y a la incapacidad del glutatión de neutralizar este compuesto. La hepatotoxicidad, desde el punto de vista del laboratorio, se establece con el aumento de la concentración de las transaminasas.

Objetivos:

- Estudiar si, desde el comienzo de la pandemia, se han incrementado los casos de intento autolítico por sobreingesta de paracetamol en nuestro hospital.
- Determinar cuántos de estos pacientes presentaron niveles tóxicos del fármaco y en cuántos de estos se produjo hepatotoxicidad con elevación de las transaminasas.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo en el cual se recogieron las analíticas de 76 pacientes pediátricos (14 años de media) que acudieron a la Urgencia de un hospital entre enero de 2018 y diciembre de 2021. Todos presentaban sospecha de sobreingesta medicamentosa en el cuadro de intento autolítico y se les solicitó la determinación de los niveles de paracetamol en sangre.

Las determinaciones se realizaron al menos 4 horas después de la ingesta, para asegurar la completa absorción del fármaco. Se determinaron los niveles de paracetamol mediante un inmunoensayo enzimático cuyo límite de detección es 0.12 ug/ml. Los niveles tóxicos de paracetamol, y la consecuente necesidad de emplear el antítodo (N-Acetilcisteína), se establecieron en función de las horas pasadas tras la ingesta siguiendo el nomograma de Rumack-Mattew.

Resultados:

	Paracetamol solicitado	Niveles detectables (%)	Niveles tóxicos (%)	Niveles transaminasas elevados (%)
2018	15	100	6.7	0
2019	13	69.2	15.4	0
2020	11	90.9	27.3	18.2
2021	37	89.5	18.9	5.41
Total	76	89.5	17.1	5.3

No se observó un aumento de casos durante el año de comienzo de la pandemia. Sin embargo, sí que hubo un marcado incremento en el año 2021, en el que superaron el triple de casos que el año anterior.

En alrededor de un 90% de los pacientes se observaron niveles detectables de paracetamol. El porcentaje de pacientes que presentaron niveles tóxicos del fármaco se incrementó en 2020, alcanzando un 27 %. Sin embargo, en 2021 volvió a descender hasta niveles similares a los años previos a la pandemia. De los pacientes con niveles tóxicos, solo una pequeña parte presentó elevación de las transaminasas.

Conclusiones: Los casos de intento autolítico por ingesta de paracetamol han aumentado significativamente tras la pandemia.

En la mayoría de casos en los que se detectan niveles tóxicos de paracetamol no se produce daño hepático. Esto se debe a la administración precoz del antídoto. Es por ello que es de vital importancia disponer de manera urgente en el laboratorio de los niveles de paracetamol.

Bibliografía:

- Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. Clin Liver Dis.11(3). 2007. 525-48.
- Bernal W. Acute liver failure. Lancet. 376(9736).2010. 190-201.

529
AUMENTO DE LOS CASOS DE INTENTO AUTOLÍTICO EN MENORES DE EDAD POR INTOXICACIÓN CON PARACETAMOL EN LOS AÑOS AFECTADOS POR LA PANDEMIA POR SARS-COV-2

A. Blanco Hernández, M.J. Ruiz Álvarez, A. Pascual Fernández, S. Lapeña García, S. Molina Blas, J.M. Gasalla Herraíz.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid.

Introducción: Los intentos autolíticos atendidos en el Servicio de Urgencias de los hospitales de España son provocados en gran medida por la sobreingesta de medicamentos, entre los que destaca el paracetamol. Este fármaco de libre comercialización en nuestro país, se puede obtener de forma accesible y económica, lo que facilita su uso inadecuado y abusivo.

Numerosos estudios confirman que durante la pandemia por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) declarada en marzo de 2020, se ha registrado un aumento de las ideas de autolisis en la población general, especialmente en menores de edad. Este crecimiento coincide en el tiempo con el incremento del número de mediciones de paracetamol solicitadas por los Servicios de Urgencias en pacientes con diagnóstico de sospecha de sobreingesta medicamentosa con intento autolítico.

Objetivos: Estudiar el número de casos de intoxicación por paracetamol con ideación autolítica desde mayo de 2018 a abril de 2020 y calcular el incremento porcentual que se ha dado en los años posteriores a la pandemia, de mayo del 2020 a abril del 2022.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo incluyendo de forma consecutiva todos los individuos con diagnóstico de sospecha de intento autolítico por sobreingesta de paracetamol atendidos en el Servicio de Urgencias desde el 1 de mayo de 2018 hasta el 30 de abril de 2022, divididos en 2 periodos de 24 meses. Se ha calculado el crecimiento porcentual del número de casos de un periodo a otro, estratificando a los pacientes en función de la edad. La determinación cuantitativa de paracetamol en plasma se ha llevado a cabo mediante la determinación cuantitativa de paracetamol en plasma en el analizador automático Dimension EXL (Siemens®). El estudio estadístico se realizó con Microsoft Excel 2016.

Resultados: Se recogieron un total de 85 muestras en edades comprendidas entre los 12 y 62 años, de las cuales 62 corresponden a adultos (72,9%) y 23 a menores de edad (27,1%). Se exponen los datos comparando los 2 periodos en la Tabla 1.

Tabla 1				
PERIODO	AÑO	TOTAL	ADULTOS	MENORES DE EDAD
1	2018-2020	34	29	5
2	2020-2022	51	33	18
TOTAL	2018-2022	85	62	23

A continuación, en la Tabla 2 se muestra cómo el número de casos de intento autolítico por paracetamol en menores de edad aumenta en un 260% del periodo 1 al 2, observándose un discreto incremento de 13,8%, en adultos.

Tabla 2			
	TOTAL	ADULTOS	MENORES DE EDAD
INCREMENTO (%)	50,0	13,8	260,0

Conclusión: En los años posteriores a la pandemia, se aprecia un aumento de los casos de intento autolítico por paracetamol con respecto al periodo previo, siendo este incremento especialmente significativo en menores de edad.

En definitiva, este estudio puede dar lugar a futuras investigaciones sobre el impacto de la pandemia en la intoxicación medicamentosa con finalidad autolítica en diferentes grupos poblacionales.

Bibliografía:

- Ferrer R. Pandemia por COVID-19: el mayor reto de la historia del intensivismo. Medicina Intensiva. 2020 Aug;44(6):323–4.
- Suicide mortality in Spain in 2020: The impact of the COVID-19 pandemic | Revista de Psiquiatría y Salud Mental - Journal of Psychiatry and Mental Health [Internet]. www.elsevier.es. [cited 2022 May 16]. Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-psiquiatria-salud-mental--286-avance-resumen-suicide-mortality-in-spain-in-S1888989122000246?referer=buscador.

530
CASO CLÍNICO: HIPOMAGNESEMIA E HIPOCALCEMIA SEVERA

M.F. Calafell Mas, A.C. Fernández Castro, M. Cháfer Rudilla.

Complejo Hosptial Universitario Toledo, Toledo.

Introducción: En el laboratorio de Urgencias, procesamos una analítica de un varón 49 años, procedente del servicio de Urgencias, con clínica de espasmos en miembros superiores.

Los resultados de dicha petición urgente, arrojaron dos valores críticos, motivo por el cual comentamos este caso clínico del laboratorio. El primer resultado que nos llama la atención, es la hipomagnesemia extrema, con un valor de magnesio (Mg) por debajo del límite de detección de la técnica, 0,2 mg/dl (1,9-2,5), y el segundo, la hipocalcemia severa, con una concentración de calcio (Ca) de 6,7 (8,8-10,2) mg/dl.

Exposición del caso: Varón de 49 años, con antecedentes de hipertensión y hernia de hiato, e intervenido de hernia discal cervical. Toma de forma habitual, omeprazol y diuréticos (tiazidas). Acude a urgencias por cefalea nucal, y un cuadro de contracción muscular de miembro superior izquierdo mientras conducía. En la exploración física, destaca espasticidad total en miembro superior izquierdo, mioclonías en antebrazo, y en menor medida de miembro superior derecho. El electrocardiograma no muestra hallazgos significativos. Los resultados de la analítica al ingreso fueron: niveles de Ca de 6,7 (8,8-10,2) mg/dl, Mg, debajo 0,2 mg/dl (1,9-2,5), y potasio (K) de 2,6 mmol/L (3,3-5,1). Resto de parámetros bioquímica, hemograma y estudio coagulación normales.

Con respecto a la hipocalcemia, ampliamos, desde el laboratorio, la determinación de parathormona intacta (PTH), 27,7 pg/ml (10-65), vitamina D, 16,8ng/ml (<20 ng/ml), albúmina 3,9 (3,4-4,8) g/dl y calcio iónico 3,5 mg/dl (4,9-5,40).

Durante su ingreso, se suspendió la medicación habitual, y se inició reposición, vía intravenosa de iones (Ca y Mg). Las cifras fueron aumentando hasta valores normales. En concreto el Mg, en 10 días, fue aumentando de <0,2, 0,54, 1,4, 1,74 hasta niveles de 2,1 mg/dl. El paciente evolucionó de forma favorable, persistiendo mínimas parestesias en antebrazos y manos. Fue dado de alta sin tratamiento diurético, controlando su tensión con dieta sin sal, y para la hernia de hiato se optó por la famotidina.

Discusión: Entre las causas comunes de hipomagnesemia, se encuentran, las debidas a la disminución de la ingesta (desnutrición, nutrición parenteral prolongada), redistribución (síndrome hueso hambriento, tratamiento cetoacidosis diabética), pérdidas gastrointestinales (diarrea, resección intestinal, mutación gen TRPM6 implicado en la absorción por mecanismo activo) y por pérdidas renales (alteraciones tubulares, diuréticos).

Tras el diagnóstico diferencial, la causa más probable de depleción de Mg, Ca y K, es, su tratamiento habitual. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP)alteran la absorción del Mg y Ca, por un lado, y los diuréticos contribuirían a la hipokalemia por otro.

Se trata de un caso de hipomagnesemia e hipocalcemia secundarias a IBP. Estos fármacos son utilizados desde los años 80, y a día de hoy, hay descritos muy pocos casos debidos a este efecto adverso. Tras el estudio de este caso, deberíamos añadir en el informe de laboratorio, “revisar tratamiento farmacológico”, ante un resultado de hipomagnesemia.

Bibliografía:

- Adie Viljoen, Becky Batchelor, Azad Ghuran. Woman with Hypomagnesemia and Hypocalcemia. Clinical Chemistry 61:5,2015,699-703.
- J. Cuesta Miyares, J.F. López Caleya, L.Martín Rodrigo. Hipomagnesemia e hipocalcemia asociada a la toma crónica de omeprazol. Semergen. 46(1):e1-e2,2020.

531
CETOACIDOSIS DIABÉTICA INDUCIDA POR COCAÍNA. A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Burruezo Rodríguez, M. Carretero Pérez, S. De Las Heras Florez, T. Rodríguez Sánchez, J. Rodríguez Afonso, E. Mateos Rodríguez.

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

Introducción: La cocaína es la droga estimulante ilegal que más se consume en Europa. A nivel farmacológico, tiene un efecto simpaticomimético indirecto, siendo capaz de imitar las acciones producidas por las catecolaminas y aumentar su disponibilidad en las hendiduras sinápticas. Como consecuencia, se reduce la secreción de insulina y aumenta la producción de hormonas contrarreguladoras pudiendo alterar el metabolismo de los hidratos de carbono. El exceso de catecolaminas es el responsable de la mayor parte de las complicaciones de la intoxicación aguda por cocaína como la Cetoacidosis Diabética (CAD), una complicación metabólica aguda caracterizada por la tríada de hiperglucemia, hipercetonemia y acidosis metabólica. El riesgo de CAD existe tanto en Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 como DM tipo 2.

Exposición del caso: Mujer de 43 años, hallada inconsciente en su domicilio y trasladada al Servicio de Urgencias, al que llegó en situación de coma. Como antecedentes personales, cabe destacar DM tipo 1. A su llegada a Urgencias se objetivó presión arterial 164/94 mmHg (120/80), frecuencia cardíaca 135 latidos/min (60-100), glucemia digital superior a 600 mg/dl (76-110) y se solicitaron las siguientes pruebas complementarias:

1. Gasometría arterial: destaca acidosis metabólica con pH 7,05 (7,35-7,45) y bicarbonato 2,6 mmol/L (22-26).
2. Estudio bioquímico: glucemia 1640 mg/dl (76-110), urea 155 mg/dl (10-50), creatinina 4,1 mg/dl (0,6-1), amilasa 103 UI/L (0-100), fosfatasa alcalina 161 UI/L (35-104), PCR 9,86 mg/dl (<0,5), sodio 122 mmol/L (135-150), potasio 6,85 mmol/L (3,5-5,5) y osmolalidad calculada 361 mosm/kg (285-295).
3. Sistemático de orina: glucosuria >500 mg/dl y presencia de 60 mg/dl de cuerpos cetónicos.
4. Test de drogas en orina semicuantitativo (punto de corte 300 ng/ml) mediante *TOX/See Drug Screen* de *Bio*-Rad: positivo para cocaína, negativo para el resto de drogas.

Ante los resultados de estas pruebas, la paciente es ingresada en la Unidad de Cuidados intensivos por acidosis metabólica severa láctica, se inicia tratamiento con bicarbonato e insulina con recuperación de la consciencia y mejoría progresiva hasta la resolución de la acidosis, hiperglucemia e insuficiencia renal aguda.

Al alta, se solicita valoración por el Servicio de Psicología/Psiquiatría por el consumo de tóxicos y se mantiene el seguimiento por el Servicio de Endocrinología.

Discusión: En la última década se ha descrito la cocaína como causa directa de descompensaciones diabéticas agudas. Los pacientes diabéticos consumidores presentan mayor riesgo de cetoacidosis y suelen tener buena respuesta al tratamiento. Por ello, es de vital importancia un diagnóstico precoz mediante el análisis de gases en sangre, la detección de hiperglucemia, glucosuria y cetonuria, para poder instaurar el tratamiento e impedir que los síntomas progresen hacia el edema cerebral, el coma y la muerte. También es importante conocer la causa desencadenante, en este caso mediante el test de drogas en orina, para establecer un tratamiento más dirigido.

Bibliografía:

- *Modi, A.(2017). Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. Current Diabetes Reviews, 13(3), 315-321. doi: 10.2174/1573399812666160421121307*

532
COMPARACIÓN EN LA DETERMINACIÓN DE DIGOXINA: INDIKO® PLUS VS AU5800®

C. Pérez Leiva, E. Martínez González, L. López Verde, N. Del Amo Del Arco, C. Álvarez Castilla, S. Montero Perdiguero, L. Arruti Garate, M. Martínez-Novillo González.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La digoxina es un fármaco glucósido que actúa como inhibidor de la bomba Na^+/K^+ ATPasa a nivel del cardiomiocito, provocando un aumento de Ca^{2+} intracelular que tiene como consecuencias últimas un aumento de la contractibilidad del cardiomiocito y una disminución del ritmo cardíaco, por lo que es utilizado como tratamiento para la insuficiencia cardíaca y antiarrítmico.

Debido a su complejo perfil farmacocinético y su estrecho rango terapéutico es necesaria una correcta monitorización de los niveles del fármaco en sangre para asegurar el control de la patología cardíaca y evitar posibles intoxicaciones.

Objetivos: Evaluar la concordancia de los resultados de digoxina obtenidos en el INDIKO® Plus (Thermo Fisher®) y en el Olympus AU5800® (Beckman Coulter®).

Material y método: Se determinaron las concentraciones de digoxina en 40 muestras de suero en tubos Vacuette® con gelosa. Se analizaron primero en el INDIKO® Plus por enzimoinmunoensayo homogéneo (método de referencia) y posteriormente en el AU5800® por inmunoturbidimetría competitiva. En este último las muestras se procesaron dos veces. El análisis estadístico, realizado en MedCalc®, se llevó a cabo realizando coeficiente de correlación intraclase, un análisis de regresión con Passing-Bablok y la concordancia entre métodos mediante Bland-Altman.

Resultados: El coeficiente de correlación intraclase (0,823) señala una correlación aceptable entre métodos. De la ecuación de la recta obtenida en la regresión de Passing-Bablok se observa que no existe una diferencia proporcional entre los dos métodos (pendiente de 0,912; IC95% [0,83 – 1]). Sin embargo, la ordenada en el origen es -0,163 con un IC 95% (-0,265 a -0,065), por lo que sí existen diferencias de tipo constante. Finalmente, en el análisis de Bland-Altman se obtuvo una diferencia de medias de -0,26 con un IC 95% (-0,57 a 0,04) que nos señala que los niveles de digoxina determinados por el AU5800® están infraestimados respecto a los niveles determinados por el INDIKO® Plus.

Conclusiones: Los métodos de determinación de digoxina en INDIKO® Plus y en AU 5800® pueden ser estadísticamente intercambiables.

AU 5800® ha demostrado una reproducibilidad adecuada en la determinación de digoxina.

La cuantificación de digoxina en el AU 5800® a supondría disponer antes de los resultados al ser más rápida y conllevaría beneficios para el paciente para el diagnóstico, seguimiento y la instauración de tratamientos.

Se requieren estudios adicionales para determinar si la diferencia constante encontrada entre los dos métodos analizados es significativa.

Bibliografía:

- Jiri Patocka, E. N. (2020). Digoxin: Pharmacology and toxicology-A review. *Environmental Toxicology and Pharmacology, 79*.
- Lewis R. P. (1992). Clinical use of serum digoxin con-

centrations. *The American journal of cardiology,* 69(18), 97G–107G.

533
COMPARATIVA DE LA DETERMINACIÓN DE CICLOSPORINA POR MÉTODOS DISTINTOS

P.J. Márquez González, A.J. Fulgencio González, L.L. Quintana Hidalgo, J.M. González Martín, J.M. Díaz Gil, C. Domínguez Cabrera, M.D.P. Alfonso Medina, R. Martín Alfaro.

Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canarias.

Introducción: La ciclosporina es un inmunosupresor utilizado principalmente para prevenir el rechazo al trasplante de órgano sólido, siendo el pilar básico para mantener el injerto funcionante. Sin embargo, la utilización de este fármaco no está exenta de efectos secundarios por lo que la monitorización mediante la medición de niveles en sangre es importante para mantener el equilibrio entre acción inmunosupresora y efectos no deseados.

Objetivo: Comprobar la reproducibilidad y concordancia de las determinaciones de ciclosporina por quimioluminiscencia en distintos analizadores.

Método: Se analizaron 36 muestras de pacientes en tratamiento con ciclosporina, a los que se les solicitó la determinación de niveles de ciclosporina en sangre y se realizaron por las 2 metodologías, comparando el método de Abbott diagnostic (analizador Alinity) con el de uso en nuestro laboratorio de Roche diagnostic (analizador COBAS8000). El primero es un inmunoanálisis quimioluminiscente de microparticulias y el segundo un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. El pretratamiento es el descrito por cada casa comercial.

Para el estudio estadístico se ha se ha utilizado el R Core Team 2020, versión 4.0.22. Se ha calculado el coeficiente de concordancia de Lin, la regresión de Passing-Bablok y el gráfico de Bland-Altman para comprobar la concordancia de las variables numéricas.

Resultados: Se ha obtenido un coeficiente de correlación de Lin de 0,9219 cuyo intervalo de confianza al 95% (0,8605-0,957) es decir, hay una relación moderada.

En el gráfico de Bland Altman Plot se observó que Cobas obtiene resultados superiores a Alinity, siendo, de media, 25 unidades mayor.

Conclusiones: En el caso de querer sustituir el método en uso de nuestro laboratorio, deberíamos valorar el rango de referencia, ya que hemos observado que Cobas obtiene resultados superiores a Alinity.

Bibliografía:

- Fernández AM, Monitorización farmacológica de inmunosupresores. Nefrología Sup Ext 2016;7(2):51-62 .

534
CRISIS CONVULSIVAS EN LACTANTE POR INTOXICACIÓN CON COCAÍNA

M.F. López Marín, J.Á. López Albaladejo, J. Torres Hernández, J.Á. Jiménez García, L. Navarro Casado.
Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: La cocaína produce efectos adversos sobre el Sistema Nervioso Central. En lactantes, las crisis convulsivas son la manifestación neurológica más frecuente de la intoxicación por cocaína. El tipo de exposición mayoritario suele ser pasivo o accidental. Si la madre es consumidora, hay exposición en período prenatal con posible síndrome de abstinencia así como mayor sufrimiento fetal, prematuridad, bajo peso, hemorragia subependimaria, retraso en el desarrollo y afectación neurológica.

Exposición del caso: Lactante de 9 meses de edad que presenta fiebre de hasta 38°C e irritabilidad. Se aprecia coloración pálida de piel y mucosas sonrosadas. Resto de exploración normal. A los pocos minutos, el lactante desarrolla un episodio de cianosis peribucal, por lo que se monitoriza presentando una Sat.O_2 de 88% y frecuencia cardíaca de 200 lpm. Se coloca mascarilla con FiO_2 al 60%. Inicia clonías de los 4 miembros durante unos 15 minutos, las cuales ceden con diazepam rectal (0.2 mg/kg). Para la fiebre se administra paracetamol rectal (15 mg/kg). Se ingresa para observación clínica y neurológica, así como extracción de analítica sanguínea completa y recogida de orina.

El Laboratorio recibe muestras para hemograma, bioquímica básica, gasometría venosa y orina para uroanálisis y drogas de abuso. Los resultados mostraron una ligera anemia (Hb: 10.2 g/dL) con leucocitosis, sin indicios de sepsis (Proteína C reactiva y procalcitonina normales), hiperglucemia (Glucosa: 226 mg/dL) y acidosis respiratoria severa (pH: 6.94; pCO_2: 147.3 mmHg; bicarbonato: 31 mmol/L; lactato: 28 mg/dL; calcio iónico: 1.34 mmol/L). El uroanálisis fue anodino, mientras que la determinación de drogas de abuso por inmunoensayo cualitativo (inmunocromatografía) mostró un resultado positivo a cocaína (Cut-off: 300 ng/mL). Repetimos el test con la orina proporcionada para estudio de uroanálisis y se confirma. Se contacta con Pediatría para informar los hallazgos. Se decide interrogar a la familia y repetir la recogida de orina, así como una analítica completa postratamiento (fluidoterapia, cefotaxima, que posteriormente se suspende al descartar infección bacteriana, y dieta absoluta).

El resultado de drogas de abuso sigue siendo positivo para cocaína, mientras que en la analítica de sangre se observa una mejoría, con desaparición de anemia y disminución de la acidosis respiratoria (pH: 7.31; pCO_2: 44.3 mmHg; bicarbonato: 22.3 mmol/L, calcio iónico: 1.23 mmol/L), aunque persiste la hiperglucemia. Se informa de que el inmunoensayo utilizado para la determinación de cocaína (TOX/See™. Bio-Rad®) no presenta falsos positivos, por lo que el resultado es fiable.

Finalmente, uno de los familiares dice ser consumidor de cocaína y, por tanto, pudo tratarse de una ingestión accidental.

Discusión: El laboratorio clínico tiene un papel vital en el estudio de falsos positivos en drogas de abuso, pues condiciona el tratamiento y la actitud clínica y jurídica. En este caso, no disponemos de métodos cuantitativos y ello supone una revisión de la información de la casa comercial, medicación tanto domiciliaria como hospitalaria, y artículos publicados relacionados. Por otro lado, la crisis convulsiva febril que presenta el lactante es atípica y cuadra con una intoxicación por cocaína.

Bibliografía:

- Aguilera S. Crisis epilépticas generalizadas asociadas a intoxicación pasiva por cocaína en un lactante. An. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32(3): 453-456.

• Juanena C. Exposición a cocaína en niños menores de 5 años: serie de casos. Arch Pediatr Urug. 2018; 89(6):366-373.

535
DESARROLLO DE PANCITOPENIA POR TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LARGA DURACIÓN

F. Fernández García-Prieto[1], E. Escuder Azuara[2], C. Bailén Ruiz[1], M. López Palacio[1], C. Murcia Valle[1], F. Márquez Polonio[1], M. Canal Aranda[1], A. Padrós Fluvià[1].

[1]Laboratori de Referència de Catalunya, Barcelona; [2]Hospital del Mar, Barcelona.

Introducción: La pancitopenia es la disminución simultánea por debajo de rangos normales de los valores de las tres series hematológicas, observada en un análisis de sangre periférica. La causa principal son los trastornos de la médula ósea, sin embargo puede tener otros orígenes. Podemos citar a modo de ejemplo infecciones, desnutrición, tratamientos oncológicos, exposición a sustancias químicas o la toma de medicamentos.

Exposición del caso: Mujer de 46 años, con antecedentes de hipertensión arterial, obesidad e hipotiroidismo, intervenida quirúrgicamente por enfermedad pelviana inflamatoria grado III (ingreso de 2 semanas en Febrero de 2022). En Hospitalización Domiciliaria completando ciclo de antibioterapia endovenosa con piperacilina/tazobactam (duración prevista del tratamiento: 4 semanas). Evolución favorable hasta la tercera semana, con aparición de fiebre, náuseas y vómitos. Se decide derivar a Urgencias e ingreso hospitalario. Durante el ingreso se realizan analíticas periódicas donde al quinto día se constata agravamiento de la fiebre y desarrollo de pancitopenia (ver Tabla, IR: intervalo de referencia).

	Hemoglobina (g/dL) (IR:12,0-15,0)	Leucocitos (10^3 u/uL) (IR:4,00-10,00)	Neutrófilos (10^3 u/uL) (IR:2,00-7,00)	Plaquetas (10^3 u/uL) (IR:150-410)
Día 1 (ingreso)	11,6	5,52	4,19	256
Día 2	11,9	4,04	2,38	228
Día 3	10,6	4,31	3,11	175
Día 4	9,8	2,06	1,14	138
Día 5	9,7	0,90	0,41	101
Día 6	10,8	6,03	4,52	106
Día 7	11,6	5,56	3,37	133
Día 8	11,3	6,30	3,50	167

En frotis se objetiva leucopenia, trombopenia y hematíes hipocromos, sin otras alteraciones morfológicas destacables. La paciente refiere la toma de metamizol en su domicilio desde intervención quirúrgica por dolor muscular y que continuó durante ingreso. Se decide retirada de metamizol, cambio de la antibioterapia a meropenem/vancomicina por posibilidad de toxicidad hematológica por betalactámicos e inicio de filgastrim (factor estimulante de colonias de granulocitos) para la neutropenia. Se solicita estudio citomorfológico en sangre periférica. La paciente recupera cifras normales de leucocitos y neutrófilos a las 24 horas del cambio de tratamiento (sexto día) y de plaquetas a las 72 horas (octavo día). El estudio citomorfológico descarta enfermedad oncohematológica.

Discusión: En el caso de la paciente, dado que la pancitopenia se desarrolla durante su ingreso hospitalario, se debe buscar explicación en causas diferentes a una hemopatía primaria. La concomitancia de un proceso infeccioso más un efecto farmacológico era la causa más probable.

La toxicidad medular de betalactámicos como piperacilina/tazobactam es un efecto secundario frecuente y ampliamente conocido, pudiéndose desarrollar leucopenia en caso de tratamientos prolongados a dosis altas. Los efectos secundarios descritos del metamizol incluyen leucopenia, anemia aplásica y pancitopenia, sin embargo son menos frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas) y hay menos datos disponibles. Los efectos combinados de ambos medicamentos pudieron potenciar y acelerar el desarrollo de la pancitopenia en tan pocos días, siendo igualmente rápida la resolución tras la retirada.

Tras permanencia de cinco días afebril sin medicación antibiótica y franca mejoría clínica, la paciente fue dada de alta con tratamiento de hierro y probióticos para la anemia.

Bibliografía:

• Gómez J., et al., “Los betalactámicos en la práctica clínica”. Rev. Esp. Quimioter., 2015; 28(1): 1-9.
• Vlahov V., et al, “Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol”. Pharmacogenetics, 1996; 6:67-72.
• Peralta F.G. et al., “Incidence of neutropenia during treatment of bone-related infections with piperacillin-tazobactam”. Clin. Infect. Dis., 2003; 37(11):1568-1572.

536
DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE POR FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS ORALES EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO

B. Martinez Fernandez, A. Sanchez Moya, M. Molina Siles, A. Viudez Martinez, R. Alfayate Guerra.

Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción: Las formas farmacéuticas líquidas orales son utilizadas con mucha frecuencia en la terapéutica neonatal porque permiten la individualización de la dosis de medicamento a administrar según el peso. Por lo general, presentan una osmolalidad alta, provocando una agresión gastrointestinal que favorecería el desarrollo de enterocolitis necrotizante neonatal. El conocimiento de su osmolalidad va a ser de gran valor y va a permitir establecer pautas de dilución a fin de reducir el posible daño.

Objetivos: El objetivo de este estudio es desarrollar una herramienta de trabajo que facilite la prescripción de formas farmacéuticas líquidas orales en recién nacidos pretérmino, permitiendo conocer de antemano si se supera la osmolalidad máxima aconsejada en esta población (500 mOsm/kg H_2O).

Material y método: Se identificó el conjunto de medicamentos empleados por vía oral en la unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatal, clasificándolos en fórmula magistral (n=15) o presentación comercial (n=13) y elaborando una tabla identificativa en la que se especificaran criterios de para su correcta conservación, así como su osmolalidad. Asimismo, se determinó la osmolalidad de los vehículos empleados como diluyentes de medicamentos en la UCI neonatal: leche materna, leche materna fortificada y una fórmula comercial.

La determinación de la osmolalidad se realizó mediante doble medición con un osmómetro basado en descenso crioscópico (Advanced Instruments, TECIL®). El sistema se configuró con una calibración a 3 puntos (50, 850 y 2000 mOsm/Kg). Las muestras que superaron los 2000 mOsm/Kg fueron diluidas con agua para inyectables y su osmolalidad se calculó posteriormente.

El desarrollo de la herramienta de trabajo se llevó a cabo utilizando un software de hojas de cálculo (Excel®, Microsoft).

Resultados: De los medicamentos empleados, 13 fórmulas magistrales (87%) y 12 preparados comerciales (92%) presentaron una osmolalidad superior a 500 mOsm/kg H_2O. Por otro lado, los vehículos empleados como diluyente mostraron valores inferiores: leche materna (286 mOsm/kg H_2O), leche materna fortificada (387 mOsm/kg H_2O) y fórmula comercial (294 mOsm/kg H_2O).

Con los datos obtenidos se elaboraron tablas dinámicas empleando hojas de cálculo que permiten conocer: identidad del paciente, peso (kg), fármaco prescrito, dosis (mg/kg), cantidad de ingesta oral permitida por toma (ml/kg) y diluyente, lo que proporciona automáticamente información sobre el volumen de medicamento y diluyente necesarios a administrar y la osmolalidad resultante.

Por otro lado, se identificaron 3 principios activos (hidroclorotiazida, espironolactona y ácido ursodesoxicólico) que contaban con 2 formulaciones magistrales cada uno, las cuales diferían en concentración pero presentaban prácticamente la misma osmolalidad. Con intención de prevenir errores de pauta, elaboración o administración, se eliminaron de la cartera de servicios las fórmulas magistrales de menor concentración, puesto que restringen, en mayor medida, el volumen de diluyente a utilizar para obtener una osmolalidad resultante inferior a 500 mOsm/kg H_2O.

Conclusión: El desarrollo de una herramienta de cálculo para conocer la osmolalidad resultante de la dilución de formas farmacéuticas líquidas empleadas por vía oral en la UCI neonatal aumenta la seguridad a la hora de administrar tratamientos, minimizando el riesgo de desarrollo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino.

Bibliografía:

- The Risk of Necrotizing Enterocolitis following the Administration of Hyperosmolar Enteral Medications to Extremely Preterm Infants. Latheef F et al. Neonatology. 2021.
- Osmolalidad de las formas farmacéuticas orales líquidas en un hospital para su aplicación en neonatos. Fernández Polo A et al. Farm Hosp. 2007.

537
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UNA INTOXICACIÓN POR EL LABORATORIO DE TOXICOLOGÍA

A. Arroyo Arcos, F.J. Rodríguez Palomo, J. Martín Padrón, A. Pla Martinez, M.J. Rodríguez Espinosa.

Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

Introducción: Las intoxicaciones agudas en los servicios de urgencias constituyen un problema de salud por su potencial riesgo vital.

El isopropanol es un alcohol de uso doméstico empleado como desinfectante de manos, limpiadores de equipos electrónicos o como insecticida. La vía habitual de intoxicación es la ingesta y la clínica es muy parecida a la intoxicación por etanol, siendo el isopropanol más potente ya que produce un coma profundo a menor concentración.

En la intoxicación por isopropanol es característica la ausencia de acidosis metabólica y la normalidad del *anión-gap,* lo que constituye un importante dato en el diagnóstico diferencial de la intoxicación por metanol o etilenglicol, con las que comparte un aumento del *osmol-gap*.

Otro elemento característico es la presencia de cetonuria y cetonemia, sin hiperglucemia, debido a sus metabolitos: acetona y beta-hidroxibutirato.

Exposición del caso: Mujer de 29 años, encontrada inconsciente por los servicios de emergencia, es ingresada en la unidad de cuidados intensivos por coma arreactivo sin conocer la causa. En una primera valoración, la paciente presenta Glasgow 3, pupilas mióticas reactivas e incontinencia de esfínteres. En una primera analítica se obtienen los siguientes resultados: pH 7,23, pCO2 66 mmHg (41-54), pO2 mmHg 26 (35-44), HCO3 21 mmol/L (22-26), glucosa 116 mg/dL y láctico 3,8 mmol/L. Se administra naloxona y flumazenilo sin obtener ninguna respuesta.

La historia clínica refleja que se trata de una paciente con antecedentes de abuso de alcohol. Ante la sospecha de un coma de probable origen etílico, se solicita a laboratorio la determinación de etanol, realizada en sangre total, mediante cromatografía de gases acoplada a un módulo “espacio de cabeza HS” y detector de ionización de llama. Como patrón interno se usa el n-propanol.

El cromatograma obtenido nos muestra un pico a un tiempo de retención de 2,63 minutos. Este tiempo de retención no corresponde con el tiempo de retención del etanol, por lo que se ensayan otros compuestos:

Compuestos	Tiempo de retención (minutos)
Etanol	2,69
Metanol	2,53
Isopropanol	2,63
n- propanol (patrón interno)	3,38

El tiempo de retención es usado como un parámetro de identificación ya que éstos son característicos de cada compuesto. Comparando estos tiempos de retención con la muestra problema, hallamos una coincidencia para el isopropanol, siendo este agente el causante de la intoxicación.

Se realiza una curva patrón del isopropanol, obteniendo

una concentración en la muestra problema de 0,9 g/L, siendo las concentraciones tóxicas superiores a 0,5 g/L y las potencialmente mortales por encima de 1,50 g/L.

Discusión: La acidosis metabólica que presenta la paciente no es característica de las intoxicaciones por isopropanol. Esta acidosis podría justificarse con una cetoacidosis alcohólica debido a una disminución brusca de la ingesta calórica, común en pacientes que abusan del alcohol de forma crónica.

El laboratorio es una pieza clave para realizar el diagnóstico diferencial de la intoxicación por isopropanol de otras intoxicaciones, ya que la combinación de una intoxicación por isopropanol con cetoacidosis alcohólica, sin realizar las pruebas pertinentes, podría ser mal diagnosticada como intoxicación por etanol, metanol o etilenglicol.

Bibliografía:

- Nogué S. Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. 2010. Página 425.
- Dávila, M. Intoxicación aguda no intencional grave con alcohol isopropílico en el Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. A propósito de tres casos clínicos. Archivos de Pediatría del Uruguay 91(4). 2020. 225-230.

538
ESTABLECIMIENTO DE RANGOS DE REFERENCIA DE URACILEMIA EN DÉFICIT PARCIAL DE DPD POR HPLC

B.A. Lavín Gómez, A.R. Guerra Ruiz, A. Ibáñez Adán, E. Gómez Palomo, P. Lafuente Nalda, C. Fernández Sobaler, Y. Robles López, M.T. García Unzueta.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: En mayo de 2020 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una Nota de Seguridad[1] en el que se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) en pacientes candidatos a tratamientos quimioterápicos con dihidropirimidinas como el 5-Flúor-Uracilo, ante el riesgo de reacciones adversas muy graves con déficit parcial de DPD e incluso mortalidad si déficit completo. La prevalencia estimada de déficit parcial en la población es de 1/20 (3-8%) y para el completo es 1/400 (0.01-0.50%).

La determinación del fenotipo se realiza principalmente con la determinación del nivel de uracilemia por tecnología LCMS, considerándose deficiencia: parcial con valores >16.0ng/mL, o completa si >150.0ng/mL.

Objetivos: Establecer rangos de referencia (cut-off) de deficiencia parcial en la determinación de uracilemia basados en tecnología HPLC-UV/VIS[2,3].

Material y método: Se recogieron 83 muestras de suero de pacientes candidatos a tratamiento con dihidropirimidinas por neoformación, se transportaron y centrifugaron en frío en menos de 30 minutos, y se decantaron en 2 alícuotas que se congelaron hasta análisis. Se determinó la uracilemia por tecnología LCMS y simultáneamente por HPLC-UV/VIS [método de Dèporte/BenFredj modificado, en HPLC de Chromsystems (Teknokroma-Analítica)]. Se correlacionaron las uracilemias por LCMS frente a las determinadas por HPLC, en MedCalc_v11 (coeficiente correlación Pearson, Bland-Altman).

Resultados: 79 de los 83 resultados tuvieron una uracilemia ≤16.0ng/mL por tecnología LCMS. Todos los valores por LCMS dentro de normalidad tuvieron un valor en HPLC inferior a 29.0ng/mL. El grupo sin déficit mostró una mediana: de 5.8ng/mL con rango-IC (1.5-10.1), valor máximo 15.9 ng/mL en LCMS; y de 8.9ng/mL con rango-IC (4.6-13.2), valor máximo 28.9 ng/mL en tecnología HPLC.

4 pacientes tuvieron uracilemias en rango de déficit parcial con los siguiente valores: 18.2, 29.2, 65.1 y 76.7ng/mL por LCMS, con la siguiente correspondencia por HPLC: 46.9, 65.2, 193.0 y 223.0ng/mL, respectivamente. No hubo en la serie ninguno con déficit total según LCMS.

Existe una correlación entre los valores por ambas tecnologías por debajo del cut-off de 16.0ng/mL ($y=0.7356x+4.4592$; $r=0.5810$; $p<0.0001$), aunque ésta no es buena. Existe un error sitemático en este grupo de valores de 2,7ng/mL según el analisis de concordancia por Bland-Altman. Los 4 puntos obtenidos en rango de déficit parcial tienen una mejor correlación ($y=3.1617x– 17.535$; $r=0.9965$, $p=0.0035$).

Discusión-Conclusión: Aunque existe una diferencia sistemática entre ambas determinaciones la clasificación de los sujetos de acuerdo al cut-off propio de cada metodología es satisfactoria. La determinación de uracilemia por LCMS está al alcance de muy pocos laboratorios debido al alto coste de la tecnología. Existen diferentes publicaciones validadas para el análisis de uracilemia por tecnología HPLC, al alcance de mayor número de hospitales. Sin embargo, los puntos de corte de uracilemia por LCMS han de ser trasladados a HPLC, proponiendo nuestro grupo el valor de 29.0ng/mL para el de déficit parcial por HPLC.

Se necesita un mayor número de determinaciones para establecer una potencial correlación entre los resultados obtenidos por ambas técnicas, por encima y por debajo de los puntos de corte establecidos para LCMS.

Bibliografía:

1. Nota seguridad de la AEMPS para uso de Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. Fecha de publicación 11 de mayo de 2020. Categoría: medicamentos de uso humano, farmacovigilancia. Referencia: MUH(FV), 8/2020. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/.
2. Déporte R, Amiand M, Moreau A, Charbonnel C, Campion L. High-performance liquid chromatographic assay with UV detection for measurement of dihydrouracil/uracil ratio in plasma. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006;13;834(1-2):170-7. doi: 10.1016/j.jchromb.2006.02.046. PMID: 16545990.
3. Ben Fredj R, Gross E, Ben Ahmed S, Hassine H, Saguem S. The dihydrouracil/uracil ratio in plasma, clinical and genetic analysis for screening of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil. Pathol Biol (Paris). 2009;57(6):470-6. doi: 10.1016/j.patbio.2008.05.001. PMID: 18619742.

539
ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN ORINA DE CONCENTRACIONES DE COCAÍNA, ANFETAMINAS Y OPIÁCEOS A TEMPERATURA AMBIENTE

E. Albuerne Suárez, P. Rey Ochoa, R. Piqueras Picón, R.A. Torrado Carrión, L. Ballesteros Díaz, M. Macías Luque, A. Siguín Gómez.

Eurofins Megalab S.A., Madrid.

Introducción: En la actualidad existe una clara tendencia a centralizar la fase analítica en laboratorios que reciben muestras de diferentes centros periféricos más o menos alejados del laboratorio. Es importante conocer la estabilidad de las magnitudes en las condiciones en las que se procesan las muestras en estos laboratorios centralizados. Se define la estabilidad de una magnitud como el período de tiempo en que la magnitud mantiene su valor dentro de unos límites establecidos, conservando el espécimen en el que se determina en unas condiciones específicas.

Objetivos: El objetivo del estudio es evaluar la estabilidad a temperatura ambiente en orina de las concentraciones de cocaína, anfetaminas y opiáceos.

Material y método: Se estudiaron los siguientes tiempos: 24, 48, 72 y 96 horas con muestras de concentración superior o alrededor de sus respectivos puntos de corte en el autoanalizador Architect c16000 (Abbott). El estudio se realizó a temperatura ambiente, siendo esta temperatura la más crítica que se puede alcanzar durante la obtención, transporte y recepción en el laboratorio centralizado.

Los datos se analizaron según los criterios de la SEQC.

Se calculó la estabilidad (EST) según la fórmula: EST = 1, 65∗coeficiente de variación analítico (CVA).

Se tomaron como datos de CVA los coeficientes obtenidos en el control interno del laboratorio de concentración superior al punto de corte, en el periodo de 30 días hábiles consecutivos.

Para cada magnitud y cada tiempo se calculó la diferencia porcentual (DP) observada respecto a la muestra de referencia (1º día) según la fórmula:

$DP = (100/n)*\sum ((Y_i - X_i)/ X_i)$ para i = 1, 2, . . . n

Siendo Y_i el resultado de la muestra i en los diferentes tiempos y X_i su correspondiente valor de referencia.

Se considera que, para un determinado tiempo, la magnitud estudiada deja de ser estable cuando, para ese tiempo, |DP| > EST.

Resultados:

Magnitud	N	CVA (%)	EST	DP 24h (%)	DP 48h (%)	DP 72h (%)	DP 96h (%)
Cocaína	35	4.12	6.80	-0.44	-0.72	0.16	0.20
Anfetaminas	41	5.12	8.46	1.62	0.34	2.45	3.18
Opiáceos	32	2.34	3.87	0.48	0.113	1.61	1.69

Conclusión: Para las tres magnitudes no se superó el límite de estabilidad en ninguno de los tiempos analizados, considerándose estables hasta 96 horas.

La determinación de estas magnitudes en laboratorios centralizados puede realizarse durante este periodo de tiempo ya que se mantienen las prestaciones analíticas.

Bibliografía:

- A. Aniel-Quiroga Rodríguez et al. Estudio de estabilidad de las concentraciones de cortisol, 25-hidroxivitamina D y corticotropina (ACTH). Revista del Laboratorio Clínico. 2012;5(2):68-74.
- Alsina MJ, Alvarez V, et al. Comisión de Calidad Analítica. Protocolo para el estudio de la estabilidad de las magnitudes biológicas. Quim Clin. 2006;25:6-89.
- Cruz Carlos LM, et al. Estabilidad de las magnitudes bioquímicas. Quim Clin. 2002;21:52-61.

540
ESTUDIO DE LAS MUTACIONES GENÉTICAS DE LA DIHIDROPIRIMIDINA DESHIDROGENASA (DPD) EN PACIENTES TRATADOS CON DERIVADOS DE DIHIDROPIRIMIDINAS EN NUESTRO HOSPITAL

M.R. Amiar, Á. García De La Torre, A.M. Fernández Ramos, A. Hachmaoui Ridaoui.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: La deficiencia de DPD es un trastorno metabólico que se hereda de manera autosómica recesiva en el que hay una actividad disminuida o ausente de esta enzima, que esta implicada en el metabolismo de bases pirimidínicas (timina y uracilo).

Este déficit puede producir una reacción tóxica grave y potencialmente fatal a los fármacos anticancerosos pertenecientes al grupo de las dihidropirimidinas, que son necesarios para tratar varios tipos de tumores. Por ello es importante el estudio de mutaciones responsables de la disminución de la actividad de esta enzima y así poder buscar alternativas adecuadas para estos pacientes.

Objetivos: Estudio de las mutaciones más destacadas que puedan disminuir la actividad de la DPD y su implicación clínica en pacientes tratados con derivados de dihidropirimidinas.

Material y métodos: Se analizan las muestras de 319 pacientes de nuestro Hospital para realizarles el estudio de mutaciones que afecten a la enzima DPD.

La muestra se obtiene por punción venosa en un tubo con ácido etiliendiaminotetracético como anticoagulante (tubo de hemograma de tapón violeta).

El análisis genético para la detección de estas mutaciones se realizó mediante la amplificación completa por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los exones del gen DPD situado en el brazo corto del cromosoma 1, y su posterior secuenciación.

Se realizan pruebas de genotipo para detectar las cuatro variantes principales del gen que codifica la DPD: c.2846A>T; c.1679T>G; c.1905+1G>A; c.1236G>A/HapB3.

Resultados y discusión: De los pacientes analizados, trece mostraron resultados positivos para alguna de las mutaciones estudiadas lo que implica una actividad disminuida y mayor sensibilidad a las dihidropirimidinas en un 4.075% de los casos.

En estos pacientes, la administración de este tipo de fármacos está contraindicada ya que supone un riesgo importante de reacciones adversas graves como la estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas graves; y en los casos de deficiencia completa, se puede producir incluso la muerte.

Por todo esto, el análisis de las mutaciones de esta

enzima en pacientes que necesiten tratamiento con alguno de estos compuestos derivados de las dihidropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, flucitosina) es necesario antes de su administración para evitar estas reacciones adversas graves además de las que ya presentan los tratamientos antitumorales.

También es importante comentar que hay otro tipo de prueba para estudiar la posible deficiencia de DPD, que es mediante pruebas de fenotipo, donde se identifican los pacientes de riesgo alto con la determinación de uracilo endógeno en plasma antes del inicio del tratamiento.

Conclusiones: Diversos estudios sugieren que hasta el 8% de la población mundial tiene alguna deficiencia parcial de la enzima DPD, y el uso de los derivados de las dihidropirimidinas para tratar diversos tipos de tumores está muy extendido, por lo que resulta muy importante realizar un análisis genético de esta enzima en los pacientes que vayan a recibir este tipo de tratamiento.

Bibliografía:

- García-González X et al. New DPYD variants causing DPD deficiency in patients treated with fluoropyrimidine. Cancer Chemother Pharmacol. 2020 Jul;86:45-54. doi: 10.1007/s00280-020-04093-1. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32529295.
- Loriot MA, Ciccolini J et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines. 2018 Apr;105(4):397-407. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.02.001.
- Meulendijks D et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):1639-50. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00286-7. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26603945.
- Wigle TJ et al. *DPYD* and Fluorouracil-Based Chemotherapy: Mini Review and Case Report. Pharmaceutics. 2019 May 1;11(5):199. doi: 10.3390/pharmaceutics11050199. PMID: 31052357.

541
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MONITORIZACIÓN DE TACRÓLIMUS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

L. Maceda García, S. Lapeña García, M.D.L.C. Herráiz López, B. Beteré Cubillo, M.B. Martín Fradejas, E.M. Merino Rivera, Á. Ahufinger Yegler.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: El tacrolimus (TAC) es un fármaco inmunosupresor utilizado en el tratamiento de distintas patologías como trasplante renal, hepático o cardiaco. Además, es utilizado en ciertas enfermedades inflamatorias autoinmunes como la miastenia gravis y la enfermedad inflamatoria intestinal. Su concentración plasmática supone el mejor valor predictivo de eficacia y toxicidad.

No existen intervalos terapéuticos establecidos para el TAC en sangre total. La complejidad del estado clínico, las diferencias entre pacientes en cuanto a la sensibilidad inmunodepresora y los efectos nefrotóxicos, la administración conjunta de otros inmunodepresores, el tipo de trasplante, hacen que varíen las concentraciones óptimas en sangre.

El proceso de monitorización del TAC ha logrado reducir la incidencia de efectos adversos graves y de muertes relacionadas con altas concentraciones de este fármaco en plasma.

Objetivo: Realizar un estudio retrospectivo de las solicitudes de niveles de TAC recibidas en nuestro laboratorio desde su implantación en 2020 hasta la actualidad (20 meses), en función de las variables sexo, edad y clasificación desde la unidad peticionaria (consulta *vs* hospital).

Material y métodos: La determinación de TAC se realiza en el analizador Dimension EXL-200 (Siemens®) mediante una técnica de inmunoensayo donde se separa el conjugado anticuerpo-enzima unido al TAC y libre mediante partículas magnéticas.

A partir del Sistema Informático de Laboratorio Servolab® se obtuvo una base de datos de todas las peticiones analizadas. Los datos se agruparon en función del servicio peticionario, del sexo, edad y ubicación (consultas *vs* hospitalización).

Resultados: Durante los 20 meses analizados se recibieron 281 solicitudes de niveles de TAC correspondientes a 90 pacientes. En las siguientes tablas se muestra su clasificación según las categorías anteriormente mencionadas:

Tabla 1.

	Nº solicitudes	%	Nº pacientes	%
Hombres	172	61,2	56	62,2
Mujeres	109	38,8	34	37,8
Totales	281	100	90	100

Tabla 2.

Servicios	Nº solicitudes	%	Nº pacientes	%
Nefrología consulta	206	73	62	69
Neurología consulta	7	2,5	6	7
Digestivo consulta	3	1,1	1	1
Reumatología consulta	1	0,5	1	1
Medicina interna consulta	1	0,5	2	2
Nefrología hospitalización	63	22,4	19	20
Totales	281	100	90	100

De los 90 pacientes analizados, se observa que predomina el sexo masculino con un 62%.

En cuanto a la edad, la media observada se encuentra a los 61 años.

En lo referente a las patologías de nuestros pacientes, las solicitudes de nefrología consultas constituyen el 73% de las peticiones y el 69% de los pacientes, seguido de las solicitudes de nefrología de pacientes hospitalizados con un 22,4% de peticiones y el 20% de pacientes. Esto nos llama la atención, debido a que se observa un incremento considerable en las peticiones de nefrología consulta, así como en las peticiones de hospitalización del mismo servicio.

Conclusiones: Los valores de TAC individuales junto con la evaluación clínica completa del paciente, se pueden utilizar para realizar ajustes del régimen del tratamiento. Por este motivo, la determinación de niveles de TAC en nuestro Laboratorio permite dar una respuesta rápida al clínico ante

una posible intoxicación o infradosificación en los casos de pacientes hospitalizados.

Bibliografía:
- Halloran, PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. N. Engl. J. Med. 2004; 351:2715-2729
- Burtis, CA.Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 5th edition, Elsevier Inc. Philadelphia, PA. 2012: 145-162
- Oellerich, M. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Clin Biochem. 1998;31(5):309-316.

542
EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA INTRODUCCIÓN DE LA MEDIDA DE ETILGLUCURÓNIDO EN UNA UNIDAD DE CONDUCTAS ADICTIVAS

J. Timón Zapata, A. Espuch Oliver, R. Urrea Moreno, M. Maiques Camarero, J.L. Martín Calderón, F. Bustos Guadaño, M.T. Gil Ruiz.

Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina.

Introducción: El abuso del alcohol supone un problema de gran importancia a nivel socio-sanitario, debido al gran impacto que tiene tanto a nivel de mortalidad (>23.000 muertes directamente relacionadas con el alcohol en 2011) como a nivel de costes sociales relacionados. El uso de marcadores de consumo con una ventana amplia de detección resulta de gran importancia, especialmente en pacientes con conductas adictivas, donde la abstinencia sigue siendo la terapia recomendada, siendo fundamental para el manejo, por tanto, la monitorización y la detección de transgresiones.

El etilglucurónido (Etg) es un metabolito directo del etanol que se forma por la vía no oxidativa (≈0.1% del etanol se metaboliza por esta vía). Además, es soluble, no volátil y se puede detectar en varios tejidos así como en pelo, sudor y orina, siendo su ventana de detección en este caso de 3-5 días, mejorando a la determinación de etanol (8-12 horas).

Objetivos: El objetivo del estudio es valorar el impacto que tiene la introducción del Etg en orina como indicador del consumo reciente de alcohol para monitorizar la adherencia al tratamiento en una Unidad de Conductas Adictivas (UCA).

Material y método: Entre enero de 2019 y noviembre de 2021 se recopilaron los resultados de pacientes de la UCA de nuestro hospital a los que se había estado siguiendo con etanol y/o con Etg en muestra de orina. Las determinaciones se realizaron usando los reactivos DRI de Thermofisher, que emplean alcohol deshidrogenasa para el etanol y anticuerpos específicos para el Etg. Además, fueron seleccionados 205 pacientes que habían sido seguidos con ambos métodos, con al menos 3 determinaciones para cada uno de ellos.

Resultados: Durante el periodo de estudio se hizo seguimiento a 1060 pacientes mediante 9131 determinaciones de etanol (entre enero de 2019 y septiembre de 2020) y 7603 determinaciones de Etg (entre septiembre de 2020 y noviembre de 2021). El número de positivos para etanol (cut-off 100 mg/dL) fue de 141 (1.54%), mientras que para el Etg (cut-off 500 ng/mL) fue de 2296 (30.20%).

En los 205 pacientes seguidos con ambos métodos, 97 casos (47.32%) obtenían resultados negativos con ambas pruebas (buenos cumplidores), sin embargo, aquellos con positivos en ambas pruebas (n=19, 9.27%) tenían una mayor frecuencia de positivos con Etg (10.59% de positivos con etanol frente a 45.30% con Etg). Solo un 1.46% de los pacientes (n=3) dio positivo con etanol en alguna ocasión siendo negativos en los seguimientos con Etg, meintras que 86 pacientes (41.95%) fueron negativos en los seguimientos con etanol y positivos con Etg, con una tasa de positivos del 29.24%.

Conclusión: La introducción del Etg como marcador de consumo de alcohol resulta de gran utilidad ya que, al ampliar la ventana de detección, permite una mejor monitorización de los pacientes aumentando la tasa de detección, y ayuda a que algunos pacientes mejoren el cumplimiento de la abstinencia.

Bibliografía:
- Cabezas J. Biomarkers for monitoring alcohol use. Clinical liver disease, vol 8, nº3, Septiembre 2016. 59-63.
- Pulido J. Estudios poblacionales en España sobre daños relacionados con el consumo de alcohol. Revista Española de Salud Pública, vol 88, nº4, 2014. 493-513.
- Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clinical Liver Disease*. 2012;16(4):667-685.

543
FALSO POSITIVO A FENCICLIDINA EN ORINA: REACTIVIDAD CRUZADA CON ALCALOIDES DEL AGUA DE COCCIÓN DE ALTRAMUCES. A PROPÓSITO DE UN CASO

Á.C. López Regueiro, P. Duarte García, C. Amil Manjón, A. Fernández Del Pozo.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La intoxicación por consumo de agua de cocción de altramuces es una entidad poco frecuente que se produce por la ingesta de alcaloides de esta leguminosa. Los efectos adversos más habituales se originan por la presentación de un síndrome anticolinérgico, que también se produce por diferentes drogas como antihistamínicos, antipsicóticos, antiespasmódicos o antidepresivos. En la mayoría de pacientes con sospecha de intoxicación resulta fundamental realizar un cribado de tóxicos.

Exposición del caso: Paciente de 44 años con antecedentes de episodios con desorientaciones puntuales y ansiedad acude a Urgencias por un episodio de mareo sin giro de objetos, visión borrosa, boca seca y vómitos. A su llegada se le realiza un análisis bioquímico y un hemograma sin alteraciones significativas. Ante la sospecha de intoxicación, se le realiza un cribado de drogas en orina, en el que se obtienen los resultados de la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados del test de screening de drogas de abuso y sus metabolitos en muestra de orina.

Barbitúricos	Negativo
Metilendioximetanfetamina	Negativo
Metadona	Negativo
Benzodiacepinas	Negativo
Anfetamina	Negativo
Opiáceos	Negativo

Cannabis	Negativo
Cocaína	Negativo
Fenciclidina	Positivo
Antidepresivos Tricíclicos	Negativo
Metanfetamina	Negativo
Oxycodona	Negativo

Tras observar un positivo en fenciclidina, el clínico se pone en contacto con el laboratorio para corroborar la veracidad del resultado. Asimismo, en la entrevista al paciente, este refiere haber consumido una infusión de agua de cocción de altramuces tras recomendación de sus familiares para tratamiento del COVID-19. Debido a la similitud de la estructura química de los alcaloides presentes en los altramuces y la fenciclidina se confirma el falso positivo en fenciclidina y se diagnostica un síndrome anticolinérgico agudo secundario a la toma de agua de cocción de altramuces.

Se inicia tratamiento con sueroterapia intravenosa intensiva para favorecer la eliminación del tóxico, persistiendo la sensación de mareo y la midriasis arreactiva. Tras más de 24 horas de observación hospitalaria, ante la ausencia de afectación analítica y electrocardiográfica, mejoría clínica paulatina y más de 6 horas asintomático, se decide dar de alta al paciente.

Discusión: Los altramuces contienen entre un 1% y un 2% de lupinina, un alcaloide quinolizidínico típico de las leguminosas. Presenta anillos condensados de piperidina, estructura química que comparte con la fenciclidina, una droga psicoactiva y alucinógena piperidínica que forma parte de los denominados anestésicos disociativos. Es razonable pensar que la diana del test de drogas sea el anillo de piperidina, explicando por tanto un falso positivo en fenciclidina al detectar la lupinina del agua de cocción de altramuces.

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 los posible la existencia de falsos positivos y negativos.

Bibliografía:

- Vivancos MJ, Intoxicación por "agua de cocción de chochos", Rev Esp Nutr Comunitaria 2014;20(1):35-36.
- Lorente C, Intoxicación por agua de cocción de "chochos" o altramuces, Revista Sanitaria de Investigación; 2021.

544
FALSO POSITIVO EN TEST DE DROGAS INMUNOCROMATOGRÁFICO POR EL FÁRMACO MEBEVERINA

I. Báscones García, E. Salgado Barbado, I. Mateos Jaime.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: En el laboratorio de urgencias se utilizan inmunocromatografías para muestras de orina con el objetivo de determinar la presencia de drogas de abuso. Es un método rápido y barato, pero puede presentar reactividad cruzada con otros analitos, pudiendo causar falsos positivos en los resultados. Esto puede llevar a diagnósticos incorrectos, retrasar el tratamiento adecuado o estigmatizar al paciente. Es interesante conocer estas posibles interferencias para poder hacer una buena interpretación de resultados, y en caso necesario, confirmar los resultados mediante otros métodos analíticos.

Caso clínico: Paciente mujer de 84 años que acude acompañada a urgencias derivada de Atención Primaria por desorientación. Presenta alucinaciones visuales y auditivas de personas en varias ocasiones desde hace una semana, sin episodios previos. Refiere despistes en los últimos días que previamente no presentaba. Lenguaje desorganizado, sin recordar exactamente por qué está en el hospital.

Se decide realizar un test de drogas a la paciente. Se utiliza la inmunocromatografía nal von minden Drug-Screen(R) Multi Test para la determinación cualitativa de drogas en muestras de orina, que resulta positivo para benzodiacepinas y metilendioximetanfetamina (MDMA). Este resultado positivo llama la atención, por lo que se decide investigar los antecedentes clínicos y tratamientos de la paciente.

Entre los fármacos que tiene prescritos encontramos benzodiacepinas, que justifican su resultado positivo, y además mebeverina, un antiespasmódico musculotrópico que actúa sobre el músculo liso del tracto gastrointestinal y se utiliza en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

Discusión: La mebeverina es un principio activo que se metaboliza en el organismo en un alcohol y ácido verátrico, proceso que ocurre por la hidrólisis del grupo éster. El alcohol de mebeverina continúa metabolizándose y produce diferentes compuestos, entre los que encontramos derivados de anfetaminas como PMA (p-metoxianfetamina) y PMEA (p-metoxietilanfetamina). Estos dos metabolitos son también drogas de abuso. Se han descrito casos en los que el screening de drogas de abuso ha sido positivo para anfetaminas en pacientes que tomaban mebeverina debido a la presencia de este tipo de metabolitos.

Por eso es importante la interpretación y validación de resultados en el contexto de cada paciente, teniendo en cuenta que las inmunocromatografías para la determinación de drogas de abuso pueden interferir con numerosos tratamientos farmacológicos dando lugar a falsos positivos. En caso de que existan dudas con algún resultado, debería confirmarse con algún otro método analítico de referencia.

Bibliografía:

- Bedussi, F., Acerbis, E., Noseda, R., Demagistri, D., Zamprogno, E., & Ceschi, A. (2021). False-positive urine screen test for MDMA in a patient exposed to mebeverine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *87*(5), 2397-2398.
- Elliott, S., & Burgess, V. (2006). Investigative implications of the instability and metabolism of mebeverine. *Journal of analytical toxicology*, *30*(2), 91-97.
- Dasgupta, A. (2010). *Beating Drug Tests and Defending Positive Results: A Toxicologist's Perspective*. Springer Science & Business Media.

545
FILIACIÓN DE ELEVACIÓN PERMANENTE DE TRANSAMINASAS

M.C. Lorenzo-Lozano, M.F. Calafell Mas, R. Palma Fernández, E. Martin Torres, M. Torres, L. Cervera Palou, S. Torres Mateos, P. Picazo Perea.

Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo.

Introducción: En Medicina de Laboratorio es frecuente encontrar una analítica con una alteración de la función hepática. En primer lugar, se recomienda ampliar el estudio básico completando las pruebas que puedan orientar un diagnóstico. En el informe de laboratorio se pueden indicar los estudios ampliados y el despistaje de otras pruebas en función de la sospecha clínica. Si la elevación de enzimas hepáticas se mantiene en el tiempo, se debe hacer un diagnóstico diferencial, incluyendo peticiones analíticas complementarias menos frecuentes y de forma escalonada.

Exposición del caso: Se trata de una paciente de 60 años que acude a la Consulta de Medicina Interna por mal control de tensión arterial y presencia de temblores, malestar general, pérdida de apetito y peso y un aumento de deposiciones. Se le solicita una analítica general con pruebas de cribado. Los resultados alterados fueron perfil lipídico, ALT elevada con ampliación de perfil hepático por parte del laboratorio, perfil férrico con elevación de ferritina y VCM elevado, resto en rango de normalidad. Al mes continúan elevadas las mismas pruebas y sin mejoría la paciente.

Se amplían pruebas complementarias: proteinograma, serología hepatitis, hepatopatía autoinmune, alfa1-antitripsina, anticuerpos anticélulas parietales, estudio de celiaquía, hemocromatosis y vitamina D. Siendo todas las pruebas negativas, salvo anticuerpos anticélulas parietales. Y pruebas radiológicas: Electromiograma, colonoscopia, ecografía abdominal, RMN hepática y biopsia hepática que refleja enfermedad crónica de hígado graso. Indican que es imprescindible establecer correlación clínico-patológica.

Se consulta a la paciente por consumo de alcohol, negándolo.

Recibimos interconsulta al laboratorio para evaluar opciones y comentar sospecha de hábitos tóxicos.

Los datos relevantes hasta el momento se reflejan en la tabla: Se calcula el cociente de Rittis y se contempla el resultado positivo anticuerpos de células parietales.

Prueba (VR)	Analítica1	Analítica2	Analítica3	Analítica4
AST (0-37 UI/L)	130	94	132	170
ALT (0-41 UI/L)	96	64	87	99
I.Ritis	1.35	1.47	1.52	1.72
GGT (7-50 UI/L)	900	780	1283	1307
ALP (44-120 UI/L)	121	125	131	164
VCM (80-100 fl)	99	100.5	101.8	103.2

La revisión en el laboratorio de los datos sugiere toxicidad hepática por hábito de consumo de alcohol u otros tóxicos. Se amplía la transferrina carbohidrato deficiente (CDT) en suero y etilglucurónido en orina. El valor de etilglucurónido por inmunoensayo fue >2000.0 ng/mL (VR:Hasta 500 ng/mL) y se confirmó por cromatografía líquida-tándem-masas. Reflejando en el informe de laboratorio: Resultados compatibles con consumo crónico de alcohol.

Discusión: En casos de elevación persistente de transaminasas en un paciente, se debe realizar una reorientación diagnóstica para su filiación. El laboratorio debe tener un papel principal. En el paciente estudiado, los valores de perfil hepático y su VCM son característicos de pacientes con consumo de alcohol. Las pruebas ampliadas se relacionan con consumo reciente en el caso de la CDT o agudo o crónico con el etilglucurónido, que obtuvo un valor muy elevado como prueba de cribado, confirmándose después. La interconsulta al laboratorio ha permitido realizar un enfoque más eficiente en la selección de pruebas y su reorientación diagnóstica confirmando la sospecha de consumo de alcohol.

Bibliografía:

- Dahl, H. (2002). Comparison of urinary excretion characteristics of ethanol and ethyl glucuronide. *Journal of analytical toxicology*, *26*(4), 201-204.
- Paull, P. (2018). Evaluation of a novel method for the analysis of alcohol biomarkers: ethyl glucuronide, ethyl sulfate and phosphatidylethanol. *Alcohol*, *67*, 7-13.
- Botros, M. (2013). The de ritis ratio: the test of time. *The Clinical Biochemist Reviews*, *34*(3), 117.

546
FRECUENCIA DE APARICION DE ANTICUERPOS ANTI INFLIXIMAB Y ANTI ADALIMUMAB

M. Sagredo Del Rio[1], E. Martín Torres[1], J. García Redondo[2], M.S. Diaz Merino[1], M.M. Jarabo Bueno[2], A. Velasco Romero[2], A. Rubio Peral[2].

[1]Hospital Universitario de Toledo, Toledo; [2]Hospital la Mancha Centro, Alcazar de San Juan.

Introducción: Los fármacos biológicos, son a su vez anticuerpos monoclonales, es decir, inmunoglobulinas modificadas específicamente para actuar frente a dianas terapeúticas concretas. EL infliximab y el adalimumab actúan inhibiendo el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa). Estos fármacos se utilizan en el tratamiento de enfermedades digestivas (Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), en enfermedades reumatológicas (Artritis reumatoide y Espondilitis anquilosante) y en dermatología para determinados pacientes con psoriasis, entre otras patologías.

Objetivo: Hay que destacar que los fármacos biológicos al tratarse de estructuras moleculares complejas de naturaleza proteica, son inherentemente inmunogénicos. El objetivo del estudio es calcular el porcentaje de pacientes que no responden a este tipo de terapias biológicas, creando anticuerpos contra alguno de los dos fármacos (IFX y ADA).

Material y métodos: Se lleva a cabo el análisis del fármaco biológico demandado en el equipo Quantum Blue mediante enzimoinmunoanálisis en fase sólida. Si el valor del fármaco es menor de un umbral (<0,4ug/mL) para el

infliximab y (< 1,3ug/mL) para el adalimumab se envían al laboratorio externo para procesar los anticuerpos anti-fármaco correspondiente.

Resultados: Se hizo un estudio retrospéctivo de los años 2020 y 2021 para obtener el número de peticiones de fármacos biológicos. Después se seleccionaron los pacientes con un nivel de fármaco por debajo de un valor umbral. De este grupo se estudiaron los pacientes que presentaban anticuerpos positivos frente a los que no habían creado anticuerpos.

Se procesaron un total de 313 Infliximab y 203 Adalimumab durante los dos años, 2020- 2021. Se obtuvieron 33 pacientes con anticuerpos anti-IFX positivos y 18 pacientes con anticuerpos anti- ADA positivos.

Decir que algunas de las muestras enviadas con valores bajos de fármacos, no presentaron anticuerpos positivos, a estos pacientes se les reviso el ajuste de la dosis y la frecuencia de administración para mantenerlos en un rango terapeútico adecuado.

Conclusiones: En nuestro estudio encontramos un 10% de pacientes tratados con Infliximab que presentaron anticuerpos positivos y un 9% de pacientes tratados con Adalimumab que presentaron anticuerpos positivos. Se realizo el cálculo por separado para cada año y los resultados fueron muy similares. Concluimos que la aparición de anticuerpos no es demasiado alta, por lo cual la terapia es efectiva.

Bibliografía:

- García Ruiz de Morales JM, Pascual-Salcedo D, Llinares Tello F, Valor Méndez L. Tratamiento con fármacos anti-TNF: utilidad de la monitorización de niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en la práctica clínica. Med Clin (Barc). 2016; 147(9): 410-6.

547
HALLAGZOS DE LABORATORIO EN UNA INTOXICACIÓN POR ETILENGLICOL

L. Garre Morata, A. Perojil Jiménez, F.J. Rodríguez Palomo, C. Aldana Garzón, M.D.S. López Vélez.

Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

Introducción: El etilenglicol se utiliza como anticongelante en motores de combustión y en líquido de frenos. Es el alcohol más frecuentemente implicado en intoxicaciones, produciéndose una elevada morbimortalidad debido a que se produce una acidosis metabólica severa, necrosis tubular aguda con fallo renal agudo, compromiso neurológico y disfunción cardíaca.

Su diagnóstico es complejo y suele ser siempre clínico y apoyado en hallazgos de laboratorio. La demora diagnóstica disminuye significativamente la supervivencia del enfermo.

Exposición del caso: Paciente de 21 años de edad, estudiante universitario y sin antecedentes de interés, es llevado a servicio de Urgencias Hospitalarias por familiar, quien refiere haberlo encontrado inconsciente en casa.

Inmediatamente se procesa ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos para iniciar terapia de reanimación. Se solicitó analítica urgente donde destacaba fallo renal agudo con creatinina de 1,94 mg/dl, acidemia metabólica con anión GAP en 30 mmol/L y ácido láctico en 9 mmol/L. Se solicitó al Laboratorio de Urgencias la determinación de tóxicos en orina, que resultaron negativos. También se solicitó la realización de alcoholemia, donde se detectó mediante cromatografía de gases la presencia de un pico correspondiente a etilenglicol.

Ante este hallazgo, se envió nueva muestra de orina al Laboratorio de Urgencias con el fin de detectar la presencia de cristales de oxalato de calcio que corraborasen el diágnostico de intoxicación por etilenglicol. El examen del sedimento urinario al microscopio óptico puso de manifiesto la existencia de una gran cantidad de este tipo de cristales. Con el diagnóstico de intoxicación por etilenglicol se decidió entonces realizar terapia con etanol, con una dosis inicial de 1,1 ml/kg en 100 GS5% en media hora y posterior perfusión de 0,1 ml/kg/h. El uso del etanol como tratamiento en este tipo de intoxicaciones se explica por el hecho de que el etanol es metabolizado por la misma enzima, la enzima alcohol deshidrogenasa, y con mucha más afinidad que el etilenglicol, produciéndose así una inhibición competitiva del metabolismo.

El paciente entró en fase de necrosis tubular aguda por lo que hubo que aumentar el aporte de diuréticos para forzar la diuresis. Durante las siguientes 48 horas se fue monitorizando la concentración en sangre de etanol y etilenglicol, así como la presencia de cristales de oxalato cálcico en el sedimento urinario. A las 72 horas, con el tratamiento instaurado, el paciente se estabilizó hemodinámicamente con reversión de la acidosis metabólica y desaparición progresiva de los cristales en orina.

Discusión: La intoxicación por etilenglicol en la práctica clínica diaria es poco frecuente, sin embargo, es potencialmente letal y su tratamiento puede revertir la gravedad de la situación. Por ello, ante un cuadro clínico que curse con acidosis metabólica, anión GAP aumentado, fallo renal agudo y cristales de de oxalato cálcico en el sedimento urinario, todo el equipo clínico y diagnóstico debe sospechar de una intoxicación por este alcohol y descartarlo y/o confirmarlo con la mayor brevedad posible con el fin de instaurar el tratamiento adecuado.

548
HIPERAMILASEMIA TRANSITORIA POR CONSUMO DE COCAÍNA: A PROPÓSITO DE UN CASO

M.D.V. Romero Real, J. Sánchez Munárriz, Y. Pérez Arnáiz.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La amilasa es una metaloenzima que hidroliza los enlaces glucosídicos α-1→4 del almidón, glucógeno y otros polisacáridos, desempeñando así una función en la digestión de carbohidratos. Esta enzima se localiza en las glándulas salivales (isoenzima S) y en el páncreas (isoenzima P), fundamentalmente.

La elevación de los niveles de amilasa o hiperamilasemia suele ser, junto a los niveles de lipasa, un marcador para el diagnóstico de pancreatitis. Esta alteración pancreática produce una liberación importante de la isoenzima P con un incremento de la actividad superior a 3 veces el límite de referencia (28-100 UI/L) a las 6-8h desde el inicio de los síntomas.

Exposición del caso: Datos clínicos: Paciente varón de 46 años que acude a urgencias por intenso dolor abdominal con irradiación a pectoral izquierdo, que presenta

vómitos biliosos acompañado de intensa sudoración. Sin disnea o palpitaciones. Refiere consumo de alcohol y tóxicos (cantidad indeterminada de cocaína) la noche anterior.

Datos de laboratorio: Se le realizó una analítica con los siguientes resultados: creatinina 1.37 mg/dL (0.70 - 1.20), Proteínas Totales 8.4 g/dL (6.4 - 8.3), Albúmina 5.4 g/dL (3.5 - 5.0), **Amilasa 195 U/L (28 – 100), Lipasa 12 U/L (30 - 60)**, Proteína C Reactiva 0.60 mg/dL (0.10 - 0.50), Troponina T hs 14.8 ng/L (<= 14). Resto de parámetros bioquímicos (iones, ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina, LDH, bilirrubina, CK), gasometría, hemograma y coagulación normales.

El estudio de tóxicos en orina mostró positividad a cocaína y opiáceos, siendo negativo a anfetamina, cannabis, metilendioximetanfetamina, benzodiacepinas, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, metanfetamina, metadona, oxicodona y fenciclidina.

Evolución clínica: A nivel analítico destaca una amilasa de 195 U/L con lipasa de 12 U/L, lo que hace poco sugestivo el cuadro de pancreatitis aguda. Se descarta asimismo patología cardiaca o pulmonar con electrocardiograma, radiografía de tórax y angiotac. Se valora que el cuadro, posiblemente de origen gástrico, esté interferido y magnificado por la intoxicación.

El dolor resultó refractario a la analgesia, requiriendo finalmente 200 mg de fentanilo y 10 mg de morfina para lograr un control parcial. Tras la toma de la medicación el paciente se mantiene estable y asintomático con buen descanso nocturno y sin nuevos episodios de dolor. Ante la ausencia de síntomas de alarma, se solicita el alta para seguimiento con su MAP con la recomendación de evitar el consumo de tóxicos.

Discusión: La elevación de las enzimas pancreáticas lipasa y amilasa suele tener como etiologías más frecuentes la litiasis biliar y el alcohol, seguidas de la hipertrigliceridemia. Otras causas menos frecuentes descritas en la bibliografía incluyen el consumo de drogas como cocaína y opiáceos.

La cocaína o benzoilmetil ecgonina es un alcaloide estimulante del sistema nervioso central que se ha asociado en un bajo número de ocasiones como causante de pancreatitis. Esta baja incidencia dificulta dilucidar su fisiopatología, probablemente relacionada con vasoconstricción y microangiopatía y hace, a su vez, necesario descartar el resto de posibles causas que llevan a esta alteración enzimática.

Bibliografía:

- González Hernández A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular (2019). Elsevier. 3ª edición.
- Chapela S, Paz S, Ballesteros F. Pancreatitis induced by Cocaine. Case Reports in Gastroenterology (2017).
- Vázque-Rodríguez S, Soto S, Fernández E. Cocaine induced acute pancreatitis. Gastroenterología y hepatología (2009).

549
HIPERTRILGICERIDEMIA POR TRATAMIENTO CON PEG-ASPARAGINASA, A PROPÓSITO DE UN CASO

J.I. Sainz De Medrano Sainz, J. Julian Peña, J. Laguna Moreno, M. Rodríguez García, C. Domingo Bautista, F. Castillo Soteras, J.L. Bedini Chesa, N. Rico Santana.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: La PEG-asparaginasa es un agente antineoplásico que actúa como inhibidor enzimático de la síntesis de proteínas hidrolizando la asparagina en amoniaco y ácido aspártico. Dicha inhibición se da especialmente en células blásticas que, a diferencia de las células normales, no son capaces de sintetizar la L-asparagina y en consecuencia experimentan apoptosis.

Una de las reacciones adversas más frecuente (≥1/10) es la hipertrigliceridemia, la cual se cree que es debida a una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y al aumento en la síntesis de las lipoproteínas VLDL y quilomicrones. La hipertrigliceridemia grave puede ser causa de pancreatitis sobre todo en pacientes que presentan concentración de triglicéridos (TG) >1000 mg/dL.

Exposición del caso: Mujer de 51 años que acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por cuadro de malestar general, gingivorragias, petequias a nivel de piel y mucosas y hematomas a nivel abdominal. Como antecedentes patológicos: diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, obesidad y esteatosis hepática leve. La paciente fue diagnosticada de leucemia agua linfoblástica proB común con mutación en TP53.

Se inició tratamiento quimioterápico con Daunorrubicina, Vincristina y Peg-asparaginasa. Durante el tratamiento la paciente presentó complicaciones como descompensación diabética, neurotoxicidad y dolor en las extremidades inferiores (EEII), por lo que vuelve a acudir al Servicio de Urgencias. En la analítica de ingreso se vio una pancitopenia debida al tratamiento y se solicitó una bioquímica básica donde sólo destacaba una ligera hiponatremia de 131 mmol/L. La exploración clínica fue normal, la paciente sólo refirió un dolor intenso en EEII por lo que se le pautaron analgésicos y fue dada de alta con visita programa dos días más tarde en Hematología Hospital de Día para realizar analítica de control y seguimiento. Tras dos días, la analítica de control muestra una concentración de TG de 7.304 mg/dL. Desde el Laboratorio se avisó de estos resultados al hematólogo que lo orientó como una reacción secundaria al tratamiendo con PEG-asparaginasa.

Se suspendió la PEG-asparaginasa y la paciente inició tratamiento con gemfibrozilo para disminuir la concentración de TG. Se programó un recambio plasmático que tuvo un rendimiento del 85 % reduciendo la concentración de TG a 485 mg/dL. Dos semanas después del recambio la concentración de TG se estabilizó por debajo de 150 mg/dL.

Finalmente tras seguir con la quimioterapia la paciente recibió un trasplante de progenitores hematopoyéticos presentando neutropenia febril que se complicó con una insuficiencia respiratoria grave que terminó siendo éxitus.

Discusión: La hipertrigliceridemia causada por PEG-asparaginasa es reversible y está raramente asociada a complicaciones severas. Como factores de riesgo de reacción adversa se han descrito: obesidad, diabetes, dislipemia, uso

de corticoides o la disminución de la Apolipoproteína C-II.

Para la corrección de la hipertrigliceridemia hay varias opciones con buena respuesta como son: el recambio plasmático, uso de insulina o heparina, uso de fibratos y omega-3 o dieta inmediata.

En conclusión, es importante realizar un seguimiento desde el laboratorio de la concentración de TG en pacientes tratados con PEG-asparaginasa para evitar complicaciones asociadas, especialmente en pacientes con factores de riesgo.

Bibliografía:

- Finch, E. R., Smith, C. A., Yang, W., Liu, Y., Kornegay, N. M., Panetta, J. C., ... & Relling, M. V. (2020). Asparaginase formulation impacts hypertriglyceridemia during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, *67*(1), e28040.
- Tozuka, M., Yamauchi, K., Hidaka, H., Nakabayashi, T., Okumura, N., & Katsuyama, T. (1997). Characterization of hypertriglyceridemia induced by L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, *27*(5), 351-357.

550
HIPOMAGNESEMIA ASOCIADA A TRATAMIENTO CON CETUXIMAB

I. Mateos Jaime, M.D.P. Sanz Martín.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: El **magnesio** tiene un papel muy importante en diversas funciones del organismo. En los últimos años ha generado gran interés su estudio ya que hipomagnesemia se ha relacionado con eventos cardiovasculares, ictus, diabetes, cáncer y fracturas.

La hipomagnesemia es la concentración sérica de magnesio <1.6 mg/dL. Entre las causas de hipomagnesemia se incluyen la ingesta y la absorción inadecuada, o el aumento de la excreción secundario a hipercalcemia o al consumo de fármacos como furosemida.

Los principales mecanismos de regulación del magnesio se encuentran a nivel gastrointestinal y renal. Las pérdidas gastrointestinales se producen por vómitos, diarrea, malabsorción, fármacos, en otros. Por otro lado, las causas renales son debidas a la alteración de los mecanismos de reabsorción en los túbulos, pudiendo ser las causas de tipo hereditarias o adquiridas (por ejemplo, fármacos como el cetuximab).

Exposición del caso: Varón de 66 años, tratado con Erbitax (Paclitaxel asociado a Cetuximab semanal) por metástasis pulmonares. Éstas se diagnosticaron en un tac de control después de un año de que finalizara el tratamiento de un cáncer epidermoide de lengua.

El paciente está en tratamiento todas las semanas desde el diagnóstico con Erbitax, excepto las semanas 11 y 12 que sólo se le administró cetuximab y, entre las semanas 15 y 16, tuvo una de descanso.

Entre los efectos adversos del tratamiento, destaca la hipomagnesemia desde la semana 5 (tabla 1), a pesar de que el paciente ya tomaba suplementos orales de magnesio. Al ver que en las semanas posteriores de tratamiento no se resolvía la hipomagnesemia, se le subieron la dosis de los suplementos orales y desde la semana 7 se añadió a la quimioterapia sulmetin IV (sulfato de Magnesio).

Semana de tratamiento	Analítica (mg/dl) (Valores normales de magnesio: 1.60-2.40)
3	1.78
5	1.49
7	1.29
9	1.20
11	1.24
13	1.07
15	1.13

Tabla 1: Analíticas del magnesio.

Discusión: El cetuximab es un anticuerpo monoclonal IG1 quimérico cuyo mecanismo de acción es bloquear específicamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Uno de sus efectos adversos muy frecuentes es la hipomagnesemia. Aunque es un efecto conocido, puede ser pasado por alto debido a que ocurre en tratamientos largos y sólo es sintomático cuando se trata de una hipomagnesemia severa. No obstante, la hipomagnesemia podría ser un indicativo de que la terapia antitumoral funciona, es decir, que sería un factor positivo en el pronóstico de la enfermedad.

Todavía no se conoce bastante el mecanismo por el que el cetuximab produce esta hipomagnesemia, sin embargo, diversos estudios apuntan a que está relacionado con el canal TRPM6. Éste es el encargado de regular la absorción activa de magnesio en el intestino y en el túbulo colector distal del riñón y su función no puede ser suplida por otro canal. Su expresión génica está promovida por la activación del EGFR. Por lo tanto, el cetuximab, al bloquear el EGFR, provoca una disminución de los niveles de magnesio como los observados en nuestro paciente no lográndose alcanzar la normalidad aún con tratamiento reponedor.

Bibliografía:

- Ahmed F., Mohammed A. Magnesium: The forgotten electrolyte. A review on hypomagnesemia. Medical Sciences. (2019); 7(4):56.
- Pietropaolo G., Pugliese D., Armuzzi A., Guidi L., Gasbarrini A., Rapaccini Gian L., et al. Magnesium absorption in intestinal cells: evidence of cross-talk between EGF and TRPM6 and novel implications for cetuximab therapy. Nutrients. (2020); 12(11):3277.
- Uzawa K., Kasamatsu A., Saito T., Kita A., Sawai Y., Toeda Y., et al. Growth suppression of human oral cancer cells by candidate agents for cetuximab-side effects. Experimental cell research. (2019); 376(2):210-20.

551
IMPLEMENTACIÓN DE LA MONOTORIZACIÓN DE NIVELES DE LINEZOLID: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

S. Martin Liras, S. Blanco Conde, N. Antoranz Alvarez, R. Iglesias Garcia, P. De La Fuente Alonso.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: El linezolid es un antibiótico de la familia de las oxazolidinona con acción bacteriostática, empleado en infecciones graves por bacterias gran positivas resistentes a la meticilina y a la vancomicina. Se administra a dosis de 600 mg/12h IV u oral, en >12años sin ajuste posológico ni considerar insuficiencia renal(IR) o hepática(IH).

Presenta una elevada variabilidad intraindividual que puede comprometer su eficacia clínica o aumentar el riesgo de toxicidad (trombocitopenia y neuropatía), especialmente en poblaciones especiales.

Objetivo: Valorar la implementación de la monitorización de Linezolid en pacientes ingresados de nuestro centro. Valoración de niveles en sujetos con insuficiencia renal y hepática.

Materiales y metodos: Estudio descriptivo, retrospectivo desde diciembre2021-abril2022. Se determinaron los niveles valle de Linezolid de 32pacientes, por inmunoensayo enzimático en la plataforma DXC700AU®(Beckman-Coulter) con el reactivo ARK™Linezolid Assay, según solicitud médica. Se recopilaron datos de función renal y hepática a través del Sistema Informático del Laboratorio(SIL).

Se compararon los niveles del fármaco en pacientes con IR (CK-EPI<60mL/min/m^2)e IH (ALT>36UI/L;AST>40UI/L) con el resto de pacientes sin estas comorbilidades, empleando estadística descriptiva y de frecuencias en SPSS19.

Resultados: Fueron tratados con Linezolid 225 pacientes, de los cuales se monitorizaron niveles en 32(15%) 50% oral y 50% IV. Se realizaron 44determinaciones, excluidas las no correspondientes a pre-dosis.

La primera extracción se realizó en la mayoría de los casos a las 24h y 72h tras comenzar el tratamiento. Un 33% de las determinaciones dieron lugar a un cambio posológico, de las cuales, se realizaron sucesivos controles en un 12% con una frecuencia variable.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con IR o IH.

Conc./ determinaciones	Rango Terapéutico (2-7µg/mL)	Fuera de rango (<2 o >7µg/mL)	Total	*p-valor*
Total	**27(61.4%)**	**15(38.6%)**	**44**	0.179(NS)
IR	7(54%)	6(46%)	13	0.168(NS)
IH	5(83%)	1(17%)	6	

Conclusión: Cada vez son más los antibióticos monitorizados en los Laboratorios Clínicos, no sólo por el riesgo de toxicidad, sino también para realizar un ajuste óptimo de las dosis en función de la etiología de la infección y las características del paciente, para mejorar la efectividad terapéutica y reducir la aparición de resistencias bacterianas, cada vez más frecuentes en la práctica clínica.

El Linezolid es un antibiótico de uso hospitalario, empleado en pacientes con características complejas. No se recomienda su monitorización en ficha técnica, por lo que pocos centros la realizan; sin embargo, en estos pacientes su farmacocinética es inestable. En nuestro centro se incorporó la técnica en Diciembre del 2021, desde entonces observamos que todavía se monitorizan un reducido número de pacientes, limitándose fundamentalmente a aquellos con IR o IH, en los que vimos que la flutuación de concentraciones es independiente a estas patologías, excepto en algunos casos de IR en la que se observaron niveles>7µg/mL.

Debemos seguir trabajando en la estandarización de protocolos, especificando los tiempos recomendados de extracción, condiciones de seguimiento y resaltando la necesidad de monitorizar a todos los pacientes a tratamiento con este antibiótico para realizar un ajuste individual de la posología.

Bibliografía:

- Zoller, M. *et al.* Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* **18,** R148 (2014). https://doi.org/10.1186/cc13984.
- Rao, GG. *Et* al. On behalf of the IATDMCT Antimicrobial Scientific Committee Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Therapeutic Drug Monitoring: February 2020 - Volume 42 - Issue 1 - p 83-92 doi: 10.1097/FTD.0000000000000710.

552
IMPORTANCIA DE LA MEDIDA DE AMONIO EN EL DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATÍA ASOCIADA A VALPROATO

A.M. Cerón Moreno, M. Expósito García, V. Martínez Pina, L. Márquez González, P.J. Sánchez Carretero, M. Caparrós Guerrero, D. Antón Martínez, I. Cebreiros López.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción: El valproato es un fármaco antiepiléptico muy comúnmente usado para trastornos convulsivos. Su efecto adverso más grave es la encefalopatía hiperamonémica, aunque esta ocurre con poca frecuencia (1). Son característicos de esta complicación el aumento de los niveles séricos de amonio, sin presencia de daño hepático, y las alteraciones de estatus epiléptico en el electroencefalograma, aunque esto último no siempre sucede. Los síntomas típicos son las alteraciones de la conciencia y las crisis comiciales. El cuadro tiene buen pronóstico si se diagnostica de forma temprana, de otra forma puede ser letal (2).

Exposición del caso: Varón de 19 años, con antecedentes de epilepsia focal generalizada y hábitos tóxicos (consumidor de cocaína, heroína y tetrahidrocannabinoides), que es remitido al servicio de urgencias tras ser hallado insconsciente y con movimientos clónicos. Se encuentra en tratamiento con valproato. Durante la exploración se halla somnoliento y desorientado en espacio-tiempo, usando lenguaje reiterativo.

Los análisis de sangre y orina solicitados al laboratorio no demuestran signos de patología, destacando únicamente una elevación en los niveles de valproato [130,8 ug/mL (50-100)]. La determinación de drogas de abuso en orina es también negativa. Dada la compatibilidad de los síntomas con encefalopatía, se realiza además una tomografía computerizada, que permite descartar una patología aguda intracraneal. La resonancia magnética cerebral y el electroencefalograma son normales. A continuación, con objeto de establecer el tipo de encefalopatía (infecciosa, autoinmune o metabólica), se amplía el estudio con análisis de líquido cefalorraquídeo, que no muestra alteraciones. Las pruebas para virus neurotropos (virus de la inmunodeficiencia humana, de la hepatitis B y C), *Treponema*

pallidum, anticuerpos antineuronales, examen de bandas oligoclonales y estudio de autoinmunidad en suero resultan asimismo negativas. Tras descartar dichas causas, se sospecha posible hiperamonemia como desencadenante, lo que queda confirmado con unos niveles de amonio de 249 umol/L (0-35). La toma de valproato es la causa más probable, dada la ausencia de hepatopatía, por lo que esta es suspendida.

Se instaura tratamiento con carnitina y se interrumpe la terapia antiepiléptica, lo que logra un descenso progresivo de los niveles de amonio y una notoria mejoría clínica del paciente. Este es dado de alta a los 4 días con un valor de amonio de 3 mmol/L.

Discusión: La encefalopatía hiperamonémica inducida por valproato es fácilmente pasada por alto en la práctica clínica, lo que a menudo ocasiona un retraso en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes. Los hallazgos de laboratorio resultan fundamentales para la identificación de esta reacción adversa, ya que permiten establecer el origen de la encefalopatía y actuar en consecuencia. La medida de los niveles séricos de amonio es una prueba que debe considerarse en todo paciente con delirio de causa desconocida, ya que resulta accesible y crucial para establecer la etiología del cuadro. Su determinación a tiempo condicionará en gran parte el pronóstico final del enfermo.

Bibliografía:

1. Amanat S, Shahbaz N, Hassan Y. Valproicacid-induced hyperammonaemic encephalopathy. J PakMedAssoc. 63(1), 2013, 72–5.
2. Wu J, Li J, Jing W, Tian X, Wang X. Valproic acid-induced encephalopathy: A review of clinical features, risk factors, diagnosis, and treatment. EpilepsyBehav. 120, 2021, 107967.

553
IMPORTANCIA DE LA MONITORIZACIÓN DE MARCADORES CARDÍACOS EN INTOXICACIONES POR CO: A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Sanders Vegara, C. Alberdi García Del Castillo, E. Astobieta Madariaga, S. Pérez San Martín, M.I. Enguita Del Toro.

Hospital de Cabueñes, Gijón.

Introducción: La intoxicación por monóxido de carbono (CO) presenta una sintomatología muy diversa e inespecífica, lo que dificulta su diagnóstico clínico y hace especialmente importante el diagnóstico analítico mediante la medida de la fracción de carboxihemoglobina (FCOHb).

La carboxihemoglobina se forma por la unión del monóxido de carbono a la hemoglobina con una afinidad 240 veces mayor que la del oxígeno desplazando la curva de disociación hacia la izquierda. Además, el CO entra en las células e inhibe las rutas metabólicas oxidativas causando hipoxia tisular, acidosis y depresión del sistema nervioso central.

En condiciones normales, la FCOHb suele encontrarse en valores <1%, pudiendo aumentar en fumadores a 6-8% y neonatos a 12%. Por encima del 50% se puede llegar al coma y a la muerte del paciente.

Caso clínico: Varón de 32 años sin antecedentes de interés, que ingresa por coma de etiología no filiada.

Exploración física: Afebril; TA:107/66 mmHg; Fc:114 lpm; Glasgow 3.

Pruebas complementarias

TAC craneal multimodal: sin datos de patología aguda ni obstrucción de grandes vasos.

Ecocardioscopia: disfunción biventricular sin alteraciones valvulares significativas.

Analítica:

- Hemograma: leucocitos 24.440/µL (3.700-11.000/µL); 21.590 neutrófilos/µL (1.800-9.800/µL)
- Bioquímica: troponina 62,9 ng/L (<26,2 ng/L), PCR 2,1 mg/L (<5,0 mg/L), PCT 0,07 ng/mL (<0,5 ng/mL) y CK 151 U/L (24-195 U/L)
- Drogas en orina y etanol negativos
- Gases: pH 7,284 (7,350-7,450), pCO2 49,7 mmHg (35,0-48,0 mmHg), FCOHb 17,4% (<1,5%) y lactato 2,5 mmol/L (0,5-1,6 mmol/L)
- LCR: 1 leucocito/µL (<5 leucocitos/µL), 10 hematíes/µL (<5 hematíes/µL), ADA 0,2 U/L (<9,0 U/L) y film-array negativo

Evolución

Descartándose coma de origen infeccioso o por consumo de drogas o etanol por resultados negativos, se observa en la analítica una FCOHb elevada. Interrogando a la familia informan de la presencia de una cocina de carbón en el domicilio que presumiblemente fue la causa de la intoxicación, con lo que se diagnostica de intoxicación por CO con coma secundario y disfunción biventricular. Tras la intubación y oxigenoterapia se realiza control gasométrico:

	pH	FCOHb (%)	Lactato (mmol/L)
3h	7,370	7,1	2,2
6h	7,428	4,9	2,0
17h	7,413	0,5	0,8

La evolución neurológica del paciente fue buena, siendo posible la extubación al cabo de unas horas. La disfunción biventricular presente al ingreso podría estar en relación con la hipoxia miocárdica en el contexto de intoxicación por CO y se monitorizó mediante dos parámetros analíticos durante el ingreso:

	CK (U/L)	Troponina (ng/L)
2ºdía	3448	1214,2
3ºdía	1910	445,8
5ºdía	562	162,8

Alta al 5º día con leucocitos normales y CK y troponina en descenso.

Discusión: En los casos de intoxicación por CO, dada su inespecífica sintomatología es clave la involucración del laboratorio clínico y la rápida comunicación por parte de éste de los valores críticos de FCOHb a los clínicos.

El papel del laboratorio clínico no solo es esencial para establecer el diagnóstico, sino que también es fundamental para determinar el pronóstico del paciente. En este sentido, para evaluar el daño cardíaco secundario a la intoxicación por CO es importante monitorizar los parámetros cardíacos como la troponina y la CK.

Bibliografía:

- Karaman S, Coskun A. Risk of late appearance of acute myocardial infartion after carbon monoxide (CO)

intoxication. Rev Med Chil. 2019 Sep;147(9):1128-1135.
- Oliver P, Rodríguez O, Marín JL, *et al*. Estudio de la oxigenación e interpretación de la gasometría arterial. SEQC. 2015: 31-47.
- Yurtseven S, Arslan A, Eryigit U, et al. Analysis of patients presenting to the emergency department with carbon monoxide intoxication. Turk J Emerg Med. 2016 Mar 8;15(4):159-62.

554
IMPORTANCIA DEL LABORATORIO CLÍNICO EN LA INTOXICACIÓN POR ETILENGLICOL. A PROPÓSITO DE UN CASO

A.C. Sopena Murillo, M. Bernal Morillo, D. Queimaliños Pérez, A. Muñoz Santa, M. Font Font, L. Fraile García, A. Cumplido Portillo, M. Ibarz Escuer.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Introducción: La intoxicación por etilienglicol es una causa de intoxicación poco frecuente pero cuya gravedad requiere tratamiento urgente. Muchos casos son debidos a ingesta voluntaria pero otros son por ingesta accidental. Su efecto tóxico se debe a cuatro metabolitos: glicoaldehido, ácido glicólico, ácido glioxílico y ácido oxálico que inhiben el metabolismo oxidativo celular y dan lugar a depresión del sistema nervioso central, fallo cardiopulmonar y fallo renal.

Exposición del caso: Paciente de 61 años que acude a urgencias por ingesta de un líquido de origen desconocido que resulta ser anticongelante. El paciente llega a urgencias a las 12 horas de la ingesta refiriendo fragilidad y mal estar general. A su llegada se encuentra estable con inicio de signos de encefalopatía. Analítica dentro de la normalidad: glucosa: 85 mg/dL (74-100), urea: 34 mg/dL (19-62), creatinina: 1.08 mg/dL (0.67-1.17), sodio: 138.7 mmol/L (136.8-145.3), potasio: 4.2 mmol/L (3.6-5.2), cloro: 103 mmol/L (101-109), calcio: 10.21 mg/dL (8.8-10.8) excepto una leve acidosis metabólica con hiperlactacidemia: pH: 7.24 (7.33-7.43), pCO2: 53 mmHg (38-48) , HCO3: 22.7 mmol/L (23-27) , lactato: 6.6 mmol/L (0.5-2.2), osmolalidad: 289 mOsm/kg (280-305), anión GAP: 16.9 y Osmol GAP (medida-calculada): 289-286.38= 2.62 (< 10). Se inicia tratamiento con hemodiálisis y etanol (0.1 ml/kg/h) (no accesibilidad a fomepizol). Se determina etilenglicol en sangre (en tres ocasiones siendo negativo en las tres muestras) y etanol: 0.64 g/l (0-0.3). Durante el ingreso se remite muestra de orina donde se observan cristales de oxalato de calcio en forma de agujas que son informados por parte del laboratorio. El paciente evoluciona favorablemente y es dado de alta por buena evolución.

Discusión: La intoxicación por etilenglicol es una urgencia médica donde el diagnóstico y tratamiento precoz son de vital importancia para la supervivencia y la disminución de secuelas. El laboratorio tiene un papel vital en el diagnóstico y manejo de estos pacientes ya que hay una serie de datos de laboratorio que pueden orientar el diagnóstico especialmente cuando la causa de la intoxicación es desconocida (debe sospecharse en pacientes con estado mental alterado, acidosis metabólica con brecha aniónica y osmolar alta, hipocalcemia y cristales de oxalato de calcio en la orina):

- Niveles de etilenglicol. Su medida no suele estar disponible de forma urgente y la correlación concentraciónseveridad es baja por su rápido metabolismo.
- Acidosis metabólica con anión GAP elevado debido a los metabolitos ácidos.
- Osmolalidad plasmática y brecha osmolar (diferencia entre medida y calculada) > 10 mOsm/kg. Suele incrementarse en las primeras horas debido al efecto osmótico del etilenglicol pero no de sus metabolitos.
- Cristales de oxalato de calcio (principalmente de monohidrato con forma de aguja) e hipocalcemia.

Ningunos de estos datos son específicos de la intoxicación por etilenglicol pero su reporte en el informe puede ayudar al diagnóstico de una forma rápida y económica. Ante la presencia de una acidosis metabólica no explicada en urgencias es recomendable la información de estos parámetros y la búsqueda mediante análisis microscópico de los cristales de oxalato de calcio en orina.

Bibliografía:

- Cacelín-Garza JR, Cacelín-Miranda RS. Intoxicación por etilenglicol. Med. interna Méx. [revista en la Internet]. 2017 Abr [citado 2022 Mayo 09] ; 33(2): 259-284. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000200259&lng=es.
- Carrillo Esper R., Aguirre González DM, Villanueva Quintana LA, Lelo de la Rea E, García Bravo LF. Intoxicación por etilenglicol. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Acta medica Grupo Ángeles. Volumen 4, nº4, octubre-diciembre 2006: 243-248.

555
INFLUENCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y VARIABLES CLÍNICAS EN LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA A INFLIXIMAB EN ENFERMEDAD DE CROHN

E.J. Laserna Mendieta[1], S. Salvador Martín[2], Á. Arias[3], B. López Cauce[2], L.A. Martín Rubio[4], J. Ontañón Rodríguez[4], L.A. López Fernández[2], A.J. Lucendo Villarín[5].

[1]Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; [2]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; [3]Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan; [4]Hospital General Universitario de Albacete, Albacete; [5]Hospital General de Tomelloso, Tomelloso.

Introducción: La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal que cursa con brotes de actividad caracterizados por dolor abdominal, fiebre, diarrea y cansancio. El tratamiento con infliximab (IFX), un fármaco biológico contra el factor de necrosis tumoral α (TNFα), es una de las opciones terapéuticas para lograr y mantener la remisión de la EC moderada-grave. Sin embargo, a pesar de una respuesta favorable inicial, existen pérdidas de respuesta secundarias al IFX con el tiempo, principalmente debido a su riesgo de inmunogenicidad. Predecir qué pacientes responderán favorablemente al IFXha sido objeto de varios estudios. Recientemente, ciertos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en genes relacionados con respuesta inflamatoria (1) y la variante DQA1*05 del antígeno leucocitario humano (HLA) (2) se han asociado con pérdida

de respuesta al IFX, aunque con resultados contradictorios (3,4).

Objetivos: Analizar si ciertos SNPs y variables demográficas y/o clínicas pueden predecir la respuesta a largo plazo al IFX en una cohorte retrospectiva de pacientes con EC.

Material y métodos: Se incluyeron 131 pacientes mayores de 18 años con EC y tratados con IFX en dos hospitales, en los que se recogieron datos demográficos y clínicos y se determinaron 48 SNPs y el genotipo DQA1*05 del HLA. Se realizó un análisis univariante para analizar la asociación de las variables clínicas y los SNPs con fracaso a IFX, y posteriormente se evaluó dicha asociación entre los SNPs y variables seleccionadas en un modelo de regresión logística. También se analizó la relación con el tiempo hasta el fracaso mediante regresión de Cox.

Resultados: Entre las variables clínicas recogidas, ninguna mostró asociación con fracaso a IFX, siendo el tratamiento concomitante con inmunosupresores la más cercana a la significación (p=0,080). Entre los SNPs, en 3 de ellos hubo asociación significativa con fracaso a IFX (*SLCO1C1* rs3794271, p=0,011; *IL23R* rs10489629, p=0,023; *IL1B* rs1143634, p=0,032) y otros 3 se quedaron al borde de la significación (*ADAM17* rs2276338, p=0,052; *ADAM17* rs10929587, p=0,055; *TNFRSF1B* rs1061624, p=0,057), mientras que el HLA DQA1*05 quedó lejos de la misma (p=0,544). Para el modelo multivariante, se escogieron como variables de ajuste edad al inicio del tratamiento, presencia de comorbilidades de la EC, tratamiento inmunosupresor y cirugía previa de resección intestinal. En este modelo, 4 SNPs (todos menos *IL1B* y *TNFRSF1B*) resultaron significativos (p<0,05), siendo el rs10929587-AA/TA del gen *ADAM17* el que mostró mayor riesgo relativo de fracaso a IFX (7,8 veces) y mayor significación estadística (p=0,006). En la regresión de Cox, 4 SNPs (todos menos *IL1B* y *SLCO1C1*) y la inmunosupresión resultaron significativos en la asociación con tiempo hasta el fracaso a IFX, siendo de nuevo el modelo para el rs10929587-AA/TA del gen *ADAM17* en el que se observó mayor hazard-ratio (HR: 4,6; p=0,012) y mayor efecto protector de la inmunosupresión (HR=0,5; p=0,009).

Conclusión: En nuestros pacientes, el HLA DQA1*05 no se asoció con fracaso a IFX pero sí otros polimorfismos, entre los que destacó el rs10929587 del gen *ADAM17*, cuyo producto es una proteasa que regula la proporción entre TNFα soluble y en membrana.

Bibliografía:

1. Salvador-Martín S, et al. Genetic predictors of long-term response and trough levels of infliximab in Crohn's disease. Pharmacol Res. 2019;149:104478.
2. Sazonovs A, et al. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumabin Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology 2020;158(1):189-99.
3. Wilson A, et al. HLADQA1*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. Aliment PharmacolTher. 2020;51(3):356-63.
4. Spencer, EA. Failure to Achieve Target Drug Concentrations During Induction and Not HLA-DQA1∗05 Carriage Is Associated With Antidrug Antibody Formation in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2022;162(6):1746-8.e3.

556
INTERFERENCIA DE ANTICUERPOS ANTIDIGOXINA EN LA MEDICIÓN DE LA DIGOXINEMIA DURANTE LA INTOXICACIÓN DIGITÁLICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Zárate Bertolini, M.D.C. Esteban De Celis, M. Garcés Santos, R. Rubio Sánchez.

Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Introducción: La digoxina es un glucósido cardiotónico ampliamente prescrito en pacientes con insuficiencia cardíaca y distintos trastornos del ritmo cardíaco, fija e inhibe la Na^+/K^+-ATPasa incrementando la concentración intracelular de calcio y generando un efecto inotrópico positivo.

La toxicidad digitálica es frecuente debido a factores intrínsecos y extrínsecos del fármaco como la edad, la variabilidad de respuesta interindividual y su estrecho intervalo terapéutico (0,9-2,0 ng/mL), entre otros, por lo que el laboratorio juega un papel importante en la monitorización de los niveles plasmáticos de digoxina en sangre.

Exposición del caso: Paciente de 89 años con antecedentes de HTA, ERC estadio G3b de varios años de evolución y desde hace cuatro meses fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida e insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que deciden pautar edoxaban y digoxina. El paciente es traído a urgencias por disminución de la agudeza visual (desde hace 3 días) y, decaimiento, náuseas y vómitos (desde hace 5 días).

Es valorado por el servicio de oftalmología, quienes descartan pérdida de la visión de origen oftalmológico. A la exploración presentaba TA: 145/60mmHg, SatO2: 98%, Glasgow 15/15, palidez cutánea, discreta sequedad de piel y mucosas y latidos cardíacos arrítmicos a 39lat/min, por lo que solicitan pruebas complementarias y estrecha monitorización.

En el ECG observan FA bloqueada y en la analítica inicial creatinina, PCR aumentadas y digoxinemia de 8,2ng/mL. Con estos resultados diagnostican intoxicación digitálica por fracaso renal agudo AKIN II sobre ERC estadio G3b y fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta.

Tras 9 horas se analiza una nueva muestra evidenciando digoxinemia de 14,3ng/mL. Ante la diferencia con el valor previo se revisa la muestra y la historia clínica, donde se comprueba que le han administrado 80mg de DIGIFab (Fragmentos de anticuerpos específicos antidigoxina (AcAD)).

Tras detectar una posible interferencia con AcAD y comunicarlo al médico responsable, se envió la muestra a un laboratorio externo para la determinación de digoxina libre: 1,26ng/mL (0,6- 1,61ng/mL) siendo el cociente digoxina libre/total: 8.81% (porcentajes <50% indican interferencia por Digoxin-Like Inmunoreactive Factors (DLIF)).

Discusión: Los AcAD constituyen un tratamiento de primera línea en la intoxicación digitálica grave, ya que crean un complejo anticuerpo-digoxina libre que disminuye el nivel de digoxina circulante y, mediante un gradiente de concentración entre los tejidos y el torrente sanguíneo, fuerzan la salida del fármaco a la sangre para seguir uniéndose al anticuerpo. Son considerados DLIF exógenos, por lo que para valorar la eficacia del tratamiento es necesaria la medición de la fracción de digoxina libre. En cambio,

si se determina la fracción total se evidenciará un falso aumento de los valores, ya que el anticuerpo permanece mayoritariamente en el compartimiento vascular y moviliza la digoxina tisular que se unirá a él.

En nuestro laboratorio se determina la fracción total de digoxina empleando el analizador Cobas e701 de Roche® mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas, en el que está descrita esta interferencia. Es importante que el laboratorio reconozca este tipo de interferencias para ofrecer un valor fiable y así evitar una continuación inadecuada del tratamiento con posibles efectos secundarios.

Bibliografía:

- Dasgupta A. Therapeutic drug monitoring of digoxin: impact of endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances. Toxicol Rev. 2006;25(4):273-81.
- Ochs HR, Smith TW. Reversal of advanced digitoxin toxicity and modification of pharmacokinetics by specific antibodies and Fab fragments. J Clin Invest. 1977 Dec;60(6):1303-13.
- Pellegrino M, Garofalo M. Digoxin-specific Fab and therapeutic plasma exchange for digitalis intoxication and renal failure. Am J Emerg Med. 2019 Apr;37(4):798. e3-798.e5.

557
INTOXICACIÓN AGUDA POR HIERRO, A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Rodríguez Afonso, S. De Las Heras Flórez, G. García De La Rosa, M. Carretero Pérez, C. Burruezo Rodríguez, T. Rodríguez Sánchez.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Introducción: La intoxicación aguda por hierro es una urgencia médica muy frecuente en niños de forma accidental y en adultos relacionada con intentos autolíticos. Normalmente infravalorada pero potencialmente mortal, produce toxicidad a nivel del aparato digestivo, del aparato cardiovascular y del sistema nervioso central , aunque la gravedad del cuadro depende de la cantidad de hierro ingerido.

Exposición del caso: Paciente varón de 30 años y 80 kg, que acude al Servicio de Urgencias por intento autolítico 8 horas antes con ingestión de aproximadamente 20 comprimidos de sulfato ferroso de acción prolongada junto a alcohol. La equivalencia de la ingestión en hierro elemental es de 21 mg/kg. En la anamnesis refiere náuseas pero no vómitos. La exploración evidencia ligera hipertensión y taquicardia. Dada la estabilidad clínica del paciente y la imposibilidad de realizar la determinación de hierro sanguíneo en el laboratorio de urgencias, se extrae la muestra para valorar la evolución de los niveles y se mantiene al paciente en observación. A las 18 horas de la intoxicación se realiza nueva extracción y se determinan los niveles de hierro de ambas muestras, siendo 324 y 309 µg/dl a las 8 y 18 horas de la intoxicación respectivamente (límite superior de normalidad 150 µg/dl). Dado los niveles, se descarta el tratamiento con deferoxamina y se mantiene actitud expectante y se vuelven a determinar los niveles de hierro a las 42 horas, dando el valor de 96 µg/dl, objetivándose la normalización de la sideremia sin clínica durante el proceso y tramitándose el alta del paciente.

Discusión: El seguimiento con los niveles de sideremia es indispensable en este tipo de pacientes. La clínica de la intoxicación aguda por hierro progresa por 3 fases diferentes: una primera fase gastrointestinal, una segunda fase latente o de estabilidad relativa y una tercera de shock y acidosis metabólica como consecuencia de la toxicidad sistémica del hierro. No siempre se progresa a esta última, pero la existencia de esa fase latente dificulta conocer si es necesario tomar medidas más agresivas para evitarlo, sobre todo el tratamiento con deferoxamina, antídoto intravenoso o intramuscular para estos casos. Tanto en pacientes con clínica como sin ella, la mejor estimación de la sobredosis es la determinación de la máxima concentración sérica de hierro, que suele ser a las 6 horas de la ingestión para comprimidos normales y a las 8 horas para los de liberación prolongada como en este caso. En pacientes sin clínica, niveles de sideremia por debajo de 500 µg/dl son un buen indicador de que el paciente no desarrollará complicaciones graves y por tanto no es necesario el tratamiento con deferoxamina. En estos pacientes basta con el control del paciente y de la concentración de hierro hasta su normalización.

Dada la facilidad de acceso a preparados de hierro en la población general y la potencial gravedad de la intoxicación tanto en población adulta como pediátrica, este tipo de intoxicación plantea la posibilidad de la inclusión de la determinación sérica de hierro en el petitorio de los laboratorios de urgencias.

Bibliografía:

- Chang TP, Rangan C. Iron poisoning: a literature-based review of epidemiology, diagnosis, and management. Pediatr Emerg Care. 2011 Oct;27(10):978-85. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182302604. PMID: 21975503.
- Madiwale T, Liebelt E. Iron: not a benign therapeutic drug. Curr Opin Pediatr. 2006 Apr;18(2):174-9. doi: 10.1097/01.mop.0000193275.62366.98. PMID: 16601499.

558
INTOXICACIÓN AGUDA POR MDMA E HIPONATREMIA SEVERA SECUNDARIA

I. Molero Vilches, J. Garralda Fernández, J. Granado León, A. Romero Gómez, C. Sánchez Hernández, R.M. Lillo Rodriguez.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Introducción: El 3,4-metilendioximetilanfetamina (MDMA), también conocido como éxtasis, es un derivado sintético anfetamínico con efectos estimulantes y alucinógenos. Su principal uso es como droga recreativa ilegal debido a que causa la liberación de adrenalina y dopamina e inhibe su recaptación. Además, a diferencia de las anfetaminas tradicionales, tiene similitud estructural con la serotonina potenciando la liberación e inhibiendo la recaptación de este neurotransmisor. Como resultado, en el perfil de toxicidad encontramos hallazgos típicos de la sobredosificación por anfetaminas pero con toxicidad serotorinérgica. Las manifestaciones clínicas tras su consumo son muy variables, entre las más graves se encuentran las convulsiones, las arritmias, la hipertensión,

la hipertermia, la hepatitis tóxica y la hiponatremia.

Exposición del caso: Mujer de 22 años que acude al servicio de urgencias traída por UVI móvil por intoxicación enólica y probablemente otros tóxicos, con episodio de crisis tónico-clónica y agitación posterior.

Tras su llegada a urgencias se le realiza una analítica sanguínea dónde se destaca, a través del informe de laboratorio, la presencia de hiponatremia severa (122 mmol/L) y acidosis metabólica con hiperlactacidemia (10 mmol/L). En el cribado de drogas de abuso en orina por técnica de inmunoensayo competitivo se obtiene positividad en MDMA y paracetamol. Se llevan a cabo ECG y TAC cerebral con resultados normales.

Debido a que presenta estado de agitación incontrolable, a pesar de dosis elevadas de benzodiacepinas, precisa ingreso en UCI. Durante su ingreso se evidencia hiperckemia (642 U/L), hipertransaminasemia (ALT 162 U/L, AST 414 U/L) y elevación de reactantes de fase aguda (PCR 22.53 mg/dL, Procalcitonina 30.31 ng/mL). Tras presentar fiebre se extrae cultivo de BAS con aislamiento de *H. influenzae* y *S. aureus*.

Discusión: Durante su estancia en unidad de intensivos precisa psedoanalgesia con propofol, midazolam y fentanilo, VM con autoextubación y noradrenalina durante 48h con posterior retirada. Finalmente, la paciente regresa a su situación basal y se decide alta con control ambulatorio.

La evaluación por parte del laboratorio en la intoxicación por MDMA incluye la determinación niveles de glucosa, electrolitos, creatina quinasa, transaminasas, estudios de coagulación y cribado de drogas de abuso, entre otros. Estos parámetros ayudarán a evaluar alteraciones hidroelectrolíticas, lesión renal y hepática, rabdomiólisis, CID y descartar coingestiones frecuentes de tóxicos.

El desarrollo de SIADH por la estimulación del sistema serotorinérgico es el principal responsable de la hiponatremia por consumo de éxtasis. Otros factores que contribuyen son: la polidipsia originada por la elevada actividad física, acompañada de la pérdida de fluidos hipotónicos a causa de la hipertermia y sudoración, la pérdida de la capacidad de dilución urinaria por lesión tubular renal proximal y la reabsorción de fluidos hipotónicos desde la luz intestinal. Estas reducciones en el sodio sérico pueden conducir a manifestaciones neurológicas graves que incluyen confusión, convulsiones, edema cerebral, hernia cerebral y muerte.

Además, se observan otras alteraciones analíticas explicadas por la sobredosificación como la hipertransaminasemia por hepatatitis tóxica o la acidosis metabólica y elevaciones de creatina quinasa a causa de la hipertermia y la agitación psicomotora como consecuencia de un síndrome serotorinérgico.

Bibliografía:

- Hartung, T. K., Schofield, E., Short, A. I., Parr, M. J. A., & Henry, J. A. (2002). Hyponatraemic states following 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA,'ecstasy') ingestion. *Qjm*, *95*(7), 431-437.
- Azkarate, B., Morrondo, P., Choperena, G., Olaizola, P., Trabanco, S., & Sebastián, R. (2003). Hiponatremia y muerte cerebral secundaria al consumo de éxtasis. *Medicina intensiva*, *27*(10), 695-697.
- Aramendi, I., & Manzanares, W. (2010). Encefalopatía hiponatrémica y muerte cerebral en la intoxicación por éxtasis (3, 4-metilendioximetanfetamina). *Medicina Intensiva*, *34*(9), 634-635.

559
INTOXICACIÓN POR DIURÉTICO TRAS ANEMIZACIÓN

G. Velasco De Cos[1], A.R. Guerra Ruiz[1], A. Maiztegi Azpitarte[1], N.H. Cahuana Santamaría[1], A. Moyano Martinez[2], A. Pariente Junquera[3], I. Torres Ortiz De Urbina[1], R.A. Arrieta Cheti[1].

[1]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; [2]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; [3]Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

Introducción: La hiponatremia es un trastorno electrolítico que se define por niveles de sodio inferiores a 135mEq/L, considerándose críticos con riesgo vital para el paciente niveles inferiores a 120mEq/L. Los síntomas que presenta el paciente dependen en gran medida de la velocidad de instauración de la hiponatremia, siendo mucho más graves cuando la disminución de los niveles se produce de forma aguda en lugar de crónica. Presentamos el caso de una paciente en la que se produjo una hiponatremia secundaria a una intoxicación por hidroclorotiazida tras anemización.

Exposición del caso: Se presenta el caso de una paciente de 78 años en tratamiento con bisoprolol, pitavastatina, metformina y olmesartán- hidroclorotiazida que acude a urgencias tras sufrir una caída en su domicilio tras una pérdida de conciencia. La paciente refirió llevar varios meses con una mayor sensación de náuseas y malestar que asociaba al tratamiento con metformina. A su llegada a urgencias se realiza la reducción de la luxación que presentaba y se extrae analítica básica de sangre y orina, donde destaca una anemia macrocítica (Hb 8.9g/dL) y un sodio sérico de 110 mEq/L (135-145mEq/L), un ratio de sodio/creatinina urinario de 5.11mEq/mg (2.03-3.97mEq/mg). Las osmolalidades fueron de 242mOsm/Kg en suero y 421mOsm/Kg en orina. La paciente presentaba una Hb previa de 13.8g/dL tres meses antes. Estos resultados indican una marcada hiponatremia con concentraciones elevadas de sodio urinario lo que orienta el caso hacia un SiADH o una intoxicación con el tratamiento diurético. La paciente es ingresada en UCI donde se descarta el SiADH, se detecta déficit de B12 y se retiran las tiazidas iniciando la reposición de sodio mediante sueroterapia. A nivel neurológico la paciente no presenta daños lo que descarta un proceso agudo. Es trasladada a planta al 4o día de ingreso siendo dada de alta al décimo día de su ingreso.

Discusión: Hidroclorotiazida es una tiazida diurética que actúa en el túbulo contorneado distal renal inhibiendo la reabsorción de sodio y cloro. Su funcionamiento se basa en la disminución del volumen vascular, el gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas. La aparición de unos niveles de sodio tan bajos como los de este caso son muy infrecuentes. La farmacocinética de las tiazidas está marcada por el acúmulo del fármaco en los hematíes donde la concentración es 1.8 veces superior a la sérica, la marcada anemización de la paciente debido a sus carencias nutricionales llevó a una alteración de distribución del fármaco que desencadenó la intoxicación. En los casos en los que se observa una anemización marcada del paciente hay que valorar la distribución y dosificación de los fármacos administrados. En casos como el que presentamos, en los que la distribución del fármaco está fuertemente ligada al

hematocrito, la disminución de la concentración de fármaco unido a hematíes provoca una disminución del volumen de distribución del mismo y un incremento de la fracción libre. El laboratorio puede ayudar a prevenir casos como este revisando los tratamientos administrados en casos de anemización y previniendo al facultativo responsable de la atención al paciente.

560
INTOXICACIÓN POR FLECAINIDA: A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Alberdi García Del Castillo, S. García Castañón.

Hospital de Cabueñes, Gijón.

Introducción: El acetato de flecainida es un antiarrítmico de clase Ic, utilizado para el tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares. Después de la administración de una dosis oral de flecainida, se absorbe casi en su totalidad siendo la biodisponibilidad del 95%, aproximadamente. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan a las 2-3 horas.

La intoxicación con acetato de flecainida es rara y se asocia con una alta mortalidad. Esto suele ocurrir después de una ingestión masiva, pero también puede observarse durante una sobredosis terapéutica en pacientes con insuficiencia renal o en tratamiento con amiodarona. El pronóstico depende de los efectos hemodinámicos y rítmicos de la sobredosis, cuyo signo es el ensanchamiento de los complejos QRS. La infusión mayoritaria de bicarbonato de sodio o lactato es el tratamiento generalmente prescrito.

Exposición del caso: Mujer de 79 años que ingresa en el servicio de urgencias por fallo cardiovascular y respiratorio y tormenta de arritmias. Como antecedente remarcar la FA permanente en tratamiento con flecainida (300 mg/día), tiroiditis asociada a Amiodarona y hepatitis aguda secundaria a fármacos.

En la analítica destacaba leucocitosis 19.000/µl, hematocrito 33%, Dimero D 5002 ng/ml, creatinina 2,63 mg/dl, PCR 122,3 mg/L, Lactato 2,3 mmol/l , urea 131 mg/dl, Troponinal ultrasensible 32,2 ng/l y NT-PROBNP 17502 pg/ml.

Ante la sospecha de intoxicación por flecainida debido a las alteraciones electrocardiográficas compatibles y al cuadro de insuficiencia renal y hepática que presentaba la paciente, motivado por su sepsis, se solicitaron niveles plasmáticos de flecainida que resultaron ser de 1,4 mcg/ml (rango terapéutico 0,3–1 mcg/ml). Los niveles de flecainida fueron analizados en suero mediante Cromatografía de gases tándem masas.

Se administró bicarbonato de sodio hipertónico con mejoría de la presión arterial. No experimentó una recurrencia de hipotensión o taquicardia durante el resto de su hospitalización, acompañándose de un empeoramiento de la función renal llegando alcanzar valores de creatinina de 4, 37mg/dL y de la hemodinámica con niveles de Hb 7,8mg/dl y plaquetas de 65.000/µl. Finalmente después de siete días de ingreso en UCI la paciente fue éxitus.

Discusión: El análisis de los niveles de flecainida por parte del laboratorio resulta crucial para establecer el diagnóstico y poder establecer el origen del cuadro clínico que este caso presenta la paciente.

Hay que tener en cuenta que tanto la insuficiencia renal como hepática pueden alterar el metabolismo de la flecainida, lo que ocasiona acúmulo de la misma. Se recomienda hacer seguimiento mediante medición de la creatinina y de las pruebas hepáticas. En aquellos que estén alteradas es indispensable la vigilancia clínica, electrocardiográfica y hemodinámica, así como la monitorización de niveles plasmáticos de flecainida.

Bibliografía:

- Courand, P.-Y. N., Sibellas, F., Ranc, S., Mullier, A., Kirkorian, G., & Bonnefoy, E. (2013). Arrhythmogenic effect of flecainide toxicity. Cardiology Journal, 20(2), 203–205.
- López M., Ballesteros M.A.: Intoxicación por flecainida: a propósito de un caso. An Med Interna 2005; 22: pp. 451-452.

561
INTOXICACIÓN POR METFORMINA

C. Armendáriz Brugos, E. Barbón Alonso, M. Luquin Irigoyen, M. Ordoñez Marina, M. Irañeta Poyo.

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Introducción: La acidosis láctica se caracteriza por una elevada concentración de lactato sanguíneo (>45 mg/dL o 5 mmol/L) asociada a una acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado, y cuya etiología se debe a un aumento de la producción (tipo A) o a una disminución de la utilización (tipo B) del ácido láctico.

La acidosis láctica tipo A se produce por déficit de oxígeno, usualmente debido a una alteración de la oxigenación/perfusión; mientras que la acidosis tipo B se observa cuando se compromete el metabolismo del lactato en ausencia de hipoxia, habitualmente por una acumulación de fármacos o drogas (metformina, etanol, salicilatos, etilenglicol, etc.).

La acidosis láctica que aparece durante el tratamiento con metformina tiene una incidencia baja (8 casos por 100.000 pacientes tratados/año), una mortalidad elevada (del 42 al 50%), un comienzo sutil y unos síntomas inespecíficos, como malestar, mialgias, disnea, somnolencia o molestias abdominales (diarrea, náuseas, vómitos y distensión o calambres abdominales).

El principal factor de riesgo para que ocurra acidosis láctica por metformina es la lesión renal que acompaña al paciente diabético.

Descripción del caso: Varón de 75 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Metformina + vidagliptina.

Acude a urgencias por deterioro del estado general y alteración del nivel de consciencia. En la analítica se evidencia fracaso renal agudo severo asociado a acidosis metabólica grave.

	Resultados	VR
Creatinina	10.97 mg/dL	0.72-1.25
Urea	214 mg/dL	10-50
pH	6.9	7.35-7.45
Anión GAP	36 mmol/L	<11
Bicarbonato	4 mmol/L	23-27
Lactato	40 mmol/L	0.5-2.2
Osmolaridad	334 mOsm/kg	275-295

Colocada sonda vesical sin emisión de orina. Se realiza ecografía renal en la que se descarta causa obstructiva de FRA y signos de complicación intrabdominal. No datos de infección. La familia refiere cuadro de una semana de evolución de deposiciones diarreicas, astenia e inapetencia.

Se traslada a UCI y se contacta con Nefrología.

El juicio clínico de inicio es fracaso renal agudo oligúrico AKIN III en el contexto de deshidratación por síndrome diarreico y secundariamente acidosis metabólica hiperlactacidémica grave por intoxicación con metformina.

Dada la gravedad del cuadro metabólico se indica soporte con diálisis intermitente durante las primeras horas de ingreso y se retira la metformina. Se fuerza la diuresis con perfusión de furosemida.

Al alta de UCI tras la retirada del soporte renal se observan valores de creatinina de 3.41 mg/dL y urea de 44 mg/dL. Acidosis metabólica normalizada con pH de 7.44 y pCO2 de 37 mmHg. Lactato normalizado. Bicarbonato de 25 mmol/L.

Discusión: El uso extendido de la Metformina en el tratamiento de la hiperglucemia conlleva una especial vigilancia en los casos en que el paciente tiene una función renal deteriorada por el riesgo de acumulación del fármaco con la consiguiente toxicidad que puede generar.

El tratamiento de la acidosis láctica asociada al uso de metformina, consiste en suspender la administración del fármaco, tratar los procesos subyacentes (principalmente la afectación renal) y, realizar una hemofiltración continua o hemodiálisis prolongadas con bicarbonato que permiten eliminar el tóxico y corregir también los desequilibrios hidroelectrolíticos (hiperpotasemia e hiperlactacidemia).

Bibliografía:

- Martin Gomez M.A. Acidosis láctica grave por metformina: utilidad de la medición de niveles y terapia con hemodiálisis de alto flujo. Nefrología 2011;31(5),610-1.
- Ortega J. L. Sobredosis de metformina secundaria a insuficiencia renal aguda. Med Intensiva 2007; 31: 521-525.
- Seidowsky A. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. Crit Care Med 2009; 37: 2191-2196.
- Seheult J. Lactic acidosis: An update Clin Chem Lab Med. 2017; 55:322–33.

562
INTOXICACIÓN POR MONÓXIDO DE CARBONO SECUNDARIA A CONSUMO DE CACHIMBA. ESTUDIO RETROSPECTIVO

E. Escuder Azuara[1], M. Ros Fernández[2], R. Randolfe Ricart[1], P. Noe Quiroz[1], S. Sodiro[1], M. Canal Aranda[2], A. Padrós Fluvià[2].

[1]Hospital del Mar, Barcelona; [2]Laboratori de Referència de Catalunya, El Prat de Llobregat.

Introducción: El monóxido de carbono (CO) es una de las principales causas de intoxicación letal en el mundo. Se genera por la combustión incompleta del carbono y, aunque la fuente suelen ser aparatos domésticos como estufas o braseros, las cachimbas son una causa de esta intoxicación cada vez más frecuente. La combustión a altas temperaturas del carbón que tiene lugar en estos dispositivos produce la inhalación de altos niveles de CO que pueden llevar a la intoxicación.

Objetivo: Identificar casos de intoxicación por CO secundarios a consumo de cachimba a través de datos analíticos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional en el que se analizan los datos de carboxihemoglobina (COHb) entre 2005 y 2021. Se seleccionaron los pacientes con COHb>10% y que, tras revisión de sus historias clínicas, se pudo determinar que esta elevada concentración se debía al consumo de cachimba. Se recogieron datos analíticos y de su sintomatología.

Resultados: Se detectaron 6 casos entre 2019 y 2021 (Tabla1). No se encontró ningún caso entre 2005 y 2018. Hay 3 hombres y 3 mujeres, y el rango de edad se sitúa entre 14-36 años. De ellos, 5 presentaron sintomatología, principalmente neurológica en forma de síncope e inestabilidad cefálica. Los valores de COHb previos al tratamiento se encuentran entre 14% y 38,9% (nivel tóxico>10%). Todos los pacientes recibieron tratamiento con oxígeno a altas concentraciones y 4 de ellos requirieron oxigenación hiperbárica. Ambos tratamientos fueron eficaces disminuyendo el porcentaje de COHb en un corto periodo de tiempo.

Conclusión: Aunque el diseño de este trabajo puede haber permitido que casos más leves hayan pasado desapercibidos y no hayan sido identificados, queda bien

PACIENTE	EDAD	SEXO	SÍNTOMAS	COHb LLEGADA(%)	TRATAMIENTO	COHb POST-TRATAMIENTO(%)		
						2h	6h	12h
1	17	Mujer	Náuseas, vómitos, síncope	17	Oxigenoterapia a alta concentración e hiperbárica	10,8	1,1	0,6
2	23	Hombre	Mareo, síncope	14	Oxigenoterapia a alta concentración	-	0,6	-
3	36	Mujer	Mareo, síncope	17,4	Oxigenoterapia a alta concentración e hiperbárica	-	1,1	-
4	15	Mujer	Síncope, cefalea, tendencia al sueño	25,1	Oxigenoterapia a alta concentración	1,4	0,5	0,7
5	14	Hombre	Mareo, cefalea, síncope	38,9	Oxigenoterapia a alta concentración e hiperbárica	22	1,4	-
6	16	Hombre	Asintomático	14,6	Oxigenoterapia a alta concentración e hiperbárica	2	-	-

Tabla 1. Datos de los casos estudiados. COHb: carboxihemoglobina. *(Comunicación 562)*

reflejado que la intoxicación por CO a causa del consumo de cachimba es cada vez más frecuente en nuestro entorno. El perfil del paciente es el de una persona joven, sin diferencias entre sexos, en el que predomina la clínica neurológica.

La sintomatología de la intoxicación por CO es no solo altamente inespecífica sino también diferida en el tiempo respecto al momento de la inhalación, lo que hace especialmente difícil la sospecha diagnóstica y frecuentemente relega el diagnóstico solo a aquellos casos en los que se encuentran niveles inesperadamente altos de COHb. De ahí la importancia del laboratorio en la identificación de estos casos para establecer un diagnóstico rápido y poder instaurar un tratamiento adecuado en estos pacientes.

Bibliografía:

1. Verweij B.G.F, et al.: Waterpipe smoking: not as innocent as it may seem. The Netherlands Journal of Medicine 2019;04:156-159.
2. Von Rappard J, et al.: Carbon Monoxide Poisoning Following Use of a Water Pipe/Hookah. Dtsch Arztebl Int 2014;111:674-9.
3. Shihadeh A, et al.: Toxicant content, physical properties and biological activity of waterpipe tobacco smoke and its tobacco-free alternatives. Tob Control 2015;24:i22-i30.

563
INTOXICACIÓN POR TACROLIMUS DEBIDA A PAXLOVID®. A PROPÓSITO DE UN CASO

Á. Arrabal Alonso, M. Rodríguez Albo, J. Núñez Rodríguez, M. Mujika Martikorena, D. Sánchez Ospina, E. Asensio Montañés, S. Gundín Menéndez, V. Villamandos Nicás.

Hospital Universitario, Burgos.

Introducción: El tacrolimus es un potente fármaco inmunosupresor que se administra a las personas que han recibido un trasplante, ayudando a prevenir el rechazo del órgano trasplantado.

Su monitorización es importante: concentraciones superiores al rango terapéutico (4-15 ng/mL) pueden incrementar el riesgo de nefro- y neurotoxicidad; sin embargo concentraciones demasiado bajas pueden favorecer el rechazo del órgano trasplantado. Los efectos secundarios pueden darse con cualquier dosis, siendo más graves cuando las concentraciones en sangre son elevadas.

La coadministración de fármacos inhibidores o inductores del CYP3A4 también es objeto de monitorización, al ser la vía hepática su principal vía de metabolización, a través del citocromo P450-3A4 (CYP3A4).

Presentamos el caso de un paciente con elevados niveles de tacrolimus tras inicio de tratamiento con Paxlovid® (nirmaltrevir/ritonavir), el primer tratamiento antiviral oral contra la COVID-19 autorizado en la Unión Europea, disponible en España desde finales de marzo de 2022.

Exposición del caso: Varón de 38 años con antecedentes de fibrosis quística con trasplante pulmonar bilateral en 2019, que acude a consulta de Neumología por malestar general y leve clínica nasal desde hace 4 días. Se realiza antígeno frente SARS-CoV 2 siendo positivo.

Debido a su situación clínica se inicia tratamiento con Paxlovid® (3 comprimidos/12 horas durante 5 días). A los 3 días, acude para monitorizar niveles de tacrolimus, siendo este > 150 ng/mL. Ante los valores sumamente elevados, se valora una posible interferencia, muy improbable al presentar la semana previa valores normales (8.7 ng/mL) y coincidir con la coadministración del nuevo fármaco, del cual no se describen interferencias con la técnica. Este medicamento contiene ritonavir, fuerte inhibidor del CYP3A4 lo cual explica el importante incremento. No obstante, se envía muestra a laboratorio externo para realizar por cromatografía líquida de alta resolución acoplada a detector triple cuadrupolo (UPLC-MS/MS), la técnica de referencia, confirmándose niveles.

El paciente se encontraba bien clínica y analíticamente, con poca afectación de la función renal (ligero incremento de creatinina de 0,83 a 1,27 mg/dL). Se suspenden ambos tratamientos, monitorizando hasta niveles normales.

Discusión: El Paxlovid® es un medicamento indicado en adultos con COVID-19 que no requieren aporte de oxígeno suplementario pero que presentan riesgo de evolucionar a un cuadro grave. Contiene dos principios activos: nirmaltrevir y ritonavir. El primero es un inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro), impidiendo la replicación viral. Por otro lado, ritonavir inhibe el metabolismo de nirmaltrevir mediado por el CYP3A, lo que aumenta sus concentraciones plasmáticas.

En consecuencia, aumentará las de otros fármacos que se metabolicen por esa vía, como ocurre en el caso de tacrolimus y el resto de inmunosupresores, potenciando su toxicidad y recomendándose vigilancia estrecha de los efectos terapéuticos y adversos. La administración concomitante de ritonavir con otros sustratos del CYP3A4 debe considerarse solo si los beneficios superan los riesgos.

Bibliografía:

- Carretero M. Tacrolimus.Offarm. 2001. Vol. 20. Núm 6.Páginas 177-182.
- Paxlovid®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_es.pdf)
- PAXLOVID 150mg+100mg Comp. recub. con película. Vademecum online. (https://www.vademecum.es/medicamento-paxlovid_50814)

564
LABETALOL COMO CAUSA DE FALSOS POSITIVOS EN TEST DE DROGAS POR INMUNOCROMATOGRAFÍA

I. Báscones García, B. Colino Galián, E. Salgado Barbado, E. Varela Piñón, L. Ruiz Sanjuán.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: En el laboratorio de urgencias se realizan test de drogas mediante inmunocromatografía. Este método es muy rápido y barato, dando un resultado en cuestión de minutos. Sin embargo tiene algunas limitaciones como es la reactividad cruzada con otros analitos que puedan estar presentes en la orina de los pacientes, pudiendo dar lugar a falsos positivos. Es importante conocer que existen estas posibles interferencias con el objetivo de interpretar adecuadamente y en el contexto de cada paciente los resultados del test inmunocromatográfico de drogas de

abuso, y si es necesario confirmar los resultados mediante otros métodos analíticos de referencia.

Exposición del caso: Paciente que acude a urgencias por presentar desde hace aproximadamente un mes temblores en las extremidades, cuadro confusional y deterioro progresivo del nivel de consciencia. Se objetiva en urgencias que la paciente presenta una emergencia hipertensiva con cifras de 200/120mmHg por lo que se inicia perfusión con labetalol y la paciente queda ingresada. Durante el ingreso se realizan un análisis bioquímico, un análisis sistemático de orina y un test de drogas. En las pruebas bioquímicas se observa que hay elevación de los reactantes de fase aguda, y en el sistemático de orina presenta abundantes leucocitos y moderada bacteriuria. El test de drogas por inmunocromatografía sale positivo para benzodiacepinas y también para metilendioximetanfetamina (MDMA), lo que llama la atención en el laboratorio de urgencias. Se decide revisar la historia clínica, antecedentes y tratamientos de la paciente, y posibles interferencias en los resultados, siendo lo único relevante la administración de labetalol.

Discusión: El labetalol es un bloqueante adrenérgico alfa y beta que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión. Al bloquear los receptores alfa adrenérgicos arteriales periféricos reduce la resistencia periférica, y al bloquear los receptores beta adrenérgicos protege el corazón de una respuesta simpática refleja.

Se han descrito casos en los que el labetalol ha causado resultados falsos positivos para anfetaminas en test inmunocromatográficos.

El labetalol sufre metabolismo oxidativo dando lugar al metabolito 3-amino-1-fenilbutano, que presenta una estructura muy similar a metanfetamina y anfetamina. Este metabolito es el responsable de la reactividad cruzada que causa falsos positivos.

Por tanto es importante estudiar cada caso individualmente y tener en cuenta todos los datos del paciente para proporcionar resultados fiables con respecto a los test inmunocromatográficos para drogas de abuso. Si fuera necesario, se podrían confirmar los resultados mediante otros métodos analíticos de referencia.

Bibliografía:

- Gilbert, R. B., Peng, P. I., & Wong, D. (1995). A labetalol metabolite with analytical characteristics resembling amphetamines. *Journal of analytical toxicology*, *19*(2), 84-86.
- Yee, L. M., & Wu, D. (2011). False-positive amphetamine toxicology screen results in three pregnant women using labetalol. *Obstetrics & Gynecology*, *117*(2 Part 2), 503-506.

565
MEDICIÓN DE ÁCIDO VALPROICO LIBRE EN SUERO Y EVALUACIÓN DE UNA ECUACIÓN DE ESTIMACIÓN

L. Martínez Alonso, L. Rollán Manso, M. Bello Rego, P. Rodríguez Caamaño, J.A. Fernández Nogueira.

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo.

Introducción: El ácido valproico (VPA) es un antiepiléptico de amplio espectro utilizado para tratar la epilepsia en cualquiera de sus formas, condiciones no epilépticas como episodios maníacos y en el tratamiento profiláctico de la migraña. Este fármaco puede causar toxicidad a nivel del sistema nervioso central, provocando desde un estado de somnolencia hasta coma o edema cerebral fatal. El intervalo de referencia más empleado es entre 50 y 100 µg/mL, aunque la correlación entre la dosis, los niveles de valproato y la eficacia terapéutica o efectos adversos no está claramente establecida. La medición de la fracción libre no unida a proteínas puede ser más útil clínicamente porque refleja la concentración efectiva del fármaco, especialmente en pacientes en los que el porcentaje normal de la misma (5-10%) se ve alterado, como ocurre en el caso de una hipoalbuminemia. En estos casos la monitorización basada en el VPA total puede ser equívoca, encontrándose el VPA libre elevado con VPA total en rango o incluso a niveles bajos.

Objetivos: Los objetivos de este estudio fueron probar un método para la determinación de VPA libre y evaluar la fracción de VPA libre teórica obtenida mediante la ecuación empleada diariamente en nuestro laboratorio respecto a la calculada a partir de nuestra determinación.

Material y método: Estudio transversal de 5 muestras de suero de pacientes con hipoalbuminemia a las que se les solicitó la determinación de ácido valproico en el mes de mayo de 2021. El VPA total (C_H) se determinó en el analizador Architect ci 4100 (Abbott) por inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) y la albúmina en un analizador Atellica (Siemens) por reacción con verde de bromocresol y detección espectrofotométrica. Empleando la ecuación de Hermida y Tutor ($CN=\alpha_H x C_H/6,5$), junto con la fracción libre teórica (α_H) relacionada con la concentración de albúmina proporcionada por la tabla de los mismos autores, se normalizó la concentración de VPA total (CN). Posteriormente las muestras se sometieron a ultrafiltración empleando tubos Vivaspin Turbo (Sartorius) y se determinaron, en el sobrenadante obtenido, el VPA libre y la albúmina (control de la ultracentrifugación) que fue indetectable. Con estos últimos datos se calculó la fracción de VPA libre (α_C).

Resultados:

	Albúmina (g/dL)	C_H (µg/mL)	α_H (%)	CN (µg/mL)	VPA Libre (µg/mL)	α_C (%)
1	3,73	35,9	9,1	50,3	4,21	11,7
2	3,44	38,6	11,3	67,1	6,82	17,7
3	3,22	54,1	13,0	108,2	11,93	22,1
4	2,88	28,5	16,2	71,0	5,35	18,8
5	2,76	31,5	17,4	84,3	7,67	24,3

Se obtuvieron concentraciones de VPA total disminuidas y fracciones de VPA libre elevadas, haciéndose más evidente la elevación a medida que disminuye la concentración de albúmina.

Conclusión: La ecuación parece infraestimar la fracción libre, aunque no tenemos datos suficientes para evaluar su eficacia. Hay varios estudios publicados que demuestran una exactitud insuficiente para la estimación, por lo que se necesitan ecuaciones mejoradas que incluyan otros parámetros como, por ejemplo, el nitrógeno ureico en sangre (BUN).

Bibliografía:

- Hermida J, A Theoretical Method for Normalizing Total Serum Valproic Acid Concentration in Hypoalbuminemic

Patients, Journal of Pharmacological Sciences, 97, 2005, 489-493.
- Tseng Y-J, Factors to influence the accuracy of albumin adjusted free valproic acid concentration, Journal of the Formosan Medical association, 120, 2021, 1114-1120.

566
METAMIZOL MAGNÉSICO INTRAVENOSO E HIPERMAGNESEMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

T. Madero Jiménez, V. Seijas Martínez-Echevarría, L. De La Hoz Gil, S. Martín Garrido, V. Boticario Calvo.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: La hipermagnesemia es un trastorno electrolítico cuyos síntomas asociados son inespecíficos y cuyas manifestaciones clínicas varían en función de la gravedad de la misma.

Se origina fundamentalmente en el contexto de insuficiencia renal. Otras causas menos frecuentes incluyen ingesta excesiva, enfermedad de Addison, o hipotiroidismo entre otras.

De manera menos frecuente, la hipermagnesemia puede desarrollarse tras la toma de ciertos medicamentos que contienen magnesio en su formulación, elevando los niveles de magnesio en sangre por encima de los recomendados (1.58 - 2.55 mg/dL). Esta posibilidad, ha impulsado la monitorización de los niveles plasmáticos de magnesio en pacientes hospitalizados tratados con metamizol magnésico intravenoso.

Objetivo: Determinar la asociación entre la exposición al metamizol magnésico intravenoso en pacientes ingresados, y el desarrollo de hipermagnesemia.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohortes prospectivo que incluyó una muestra de 112 pacientes mayores de 18 años ingresados en en el hospital entre los meses de marzo y mayo de 2022. Las variables independientes de estudio fueron sexo, edad, dosis de metamizol, nutrición parenteral y presencia o ausencia de ERC. Los datos se recogieron a partir de la historia clínica y el programa informático FARHOS del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

La variable dependiente fue la concentración sérica de magnesio, la cual se determinó por espectrofotometría, a través del método colorimétrico con azul de xilidil, en el Cobas 8000 módulo c 701 de Roche.

Para determinar el objetivo primario, se calculó la razón entre la incidencia del evento en la cohorte expuesta (Ie) y la incidencia del evento en la no expuesta (Io); esto se conoce como Riesgo Relativo (RR).

Resultados: De la muestra de pacientes ingresados, 32 estaban expuestos, frente a 80 que no lo estaban, de los cuales desarrollaron el evento (hipermagnesemia) 10 y 3 respectivamente.

		Metamizol	
		Si	**No**
Hipermagnesemia	**Si**	10	3
	No	22	77
	Total	32	80

La incidencia de los expuestos fue del 31% (Ie = 10/32 = 0,3125) frente a la incidencia de los no expuestos del 3,8 % (Io = 3/77 = 0,0389) y el riesgo relativo: RR = 0,3125/ 0,0389 = 8.03 (IC95% 3.53, 7.77).

Sin embargo, ninguno de los pacientes presentó síntomas asociados a hipermagnesemia pues ninguno de ellos superó los 3.10 mg/dL, siendo clasificadas como hipermagnesemias leves (2,56 - 4 mg/dL) que suelen ser asintomáticas o en ocasiones pueden aparecer náuseas, vómitos y diaforesis.

Conclusiones: El tratamiento con metamizol magnésico intravenoso es un factor de riesgo para el desarrollo de hipermagnesemia. El desarrollo de este evento es 8 veces más frecuente en los pacientes expuestos que en los no expuestos.

A la vista de los resultados, se debería considerar monitorizar los niveles de magnesio en pacientes ingresados tratados con metamizol magnésico intravenoso, especialmente en aquellos con patología renal asociada y edad avanzada por si fuera necesario realizar un ajuste de dosis o sustituir el analgésico.

Por último, son necesarios más estudios que estudien la insuficiencia renal y la edad avanzada asociados al riesgo de padecer hipermagnesemia.

Bibliografía:

- Mirchandani Jagwani JN, Arias Rico R. Contenido en electrolitos de medicamentos de uso parenteral autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Farm Hosp. 2013; 37(2):128-134.
- Kestenbaum B, Houillier P. Disorders of Calcium, Phosphate, and Magnesium Metabolism. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th Ed 2019: 124-141.e1.

567
PACIENTE CON HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO A PEMBROLIZUMAB. A PROPOSITO DE UN CASO

M. Luquin Irigoyen, S. Erdozain Sanclemente, A. Pino Ramos, N. Goñi Indurain, E. Barbón Alonso, A. Rodriguez Esquíroz, M. Vallejo Ruiz.

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Introducción: Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte programada (PD-1) presente en la superficie de los linfocitos T, impidiendo la interacción con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). La unión de PD-1 a sus ligandos se expresa en diversas células tumorales inhibiendo la proliferación de linfocitos T. En definitiva, pembrolizumab potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T.

Algunas de las indicaciones de pembrolizumab son el melanoma, el cáncer de pulmón no microcítico o el linfoma de Hodgkin. Las reacciones adversas más comunes de este fármaco son: fatiga, erupción, prurito, diarrea y nauseas. Además, se han observado endocrinopatías graves, tales como insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo e hipertiroidismo con este tratamiento, requiriendo terapias hormonales sustitutivas.

Exposición del caso: Hombre de 63 años diagnosticado inicialmente en junio de 2020 de melanoma cutáneo estadio pT4bN1bM0 (estadio IIIC) BRAF mutado tratado mediante cirugía y linfadenectomía axilar izquierda. El estudio de

extensión mediante PET (29/07/2020) evidenció lesiones metastásicas, (reestadiaje T4BN1M1 – E IV) y se decide iniciar tratamiento el 07/08/2020 con pembrolizumab. Inicialmente presenta buena tolerancia al tratamiento, pero en diciembre de 2021 se suspende tratamiento por alteración en la analítica de la función tiroidea y suprarrenal. La siguiente tabla muestra los valores analíticos en los que se intuye la toxicidad secundaria a Pembrolizumab.

	14/12/2021	17/01/2022	06/04/2022
TSH (mU/L)	145,66	30,47	5,13
T4 (ng/dL)	0,52	0,86	1,18
ACTH(ng/L)	<5	<5	<5
Cortisol(μg/dL)	1,2	0,4	0,3

Tabla 1: Analíticas de control.

En vista a los resultados fue diagnosticado de insuficiencia adrenal e hipotiroidismo autoinmune secundario a pembrolizumab. Se plantea tratamiento con hidrocortisona y levotiroxina y evaluación de la respuesta a las 6-8 semanas obteniéndose claras mejorías al cabo de los meses.

Discusión: Formando parte de su mecanismo de acción, pembrolizumab pertenece a la familia de los inhibidores del punto de control inmune (IPC). Diversos estudios han demostrado la frecuencia de la patología tiroidea como reacción adversa a estos tratamientos, siendo la tiroiditis, seguida del hipotiroidismo clínico la presentación más habitual. En la ficha técnica de la presentación comercial, aparecen las alteraciones tiroideas como frecuentes por lo que parece evidente, el riesgo que corren los pacientes para desarrollar un hipotiroidismo clínico como en este caso.

En un individuo con insuficiencia adrenal, nos niveles bajos de ACTH son indicativos de una insuficiencia adrenal secundaria, descartando así una insuficiencia adrenal primaria (enfermedad de Addison). En este caso la insuficiencia adrenal es secundaria a pembrolizumab, haciendo que el organismo sea incapaz de producir cantidad suficiente de hormonas suprarrenales como cortisol. En este paciente, el tratamiento con hidrocortisona suple las necesidades del organismo de cortisol, pero no responde al tratamiento al ser una insuficiencia adrenal secundaria a nivel hipofisario.

De todo ello surge la necesidad de llevar a cabo un seguimiento exhaustivo multidisciplinar clínico-analítico y llevar a cabo medidas farmacológicas en caso de desarrollar enfermedades secundarias para poder suplementar las hormonas tiroideas y adrenales, suspendiendo a su vez el tratamiento con pembrolizumab.

Bibliografía:

1. Ficha técnica o resumen de las características del Pembrolizumab. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2020;1–33. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf
2. Ariadel Cobo D.G, Pérez Corral B, Alejo Ramos M, Ballesteros Pomar M, Ramos T, González E, LG e IC. Alteraciones tiroideas en pacientes tratados con inhibidores de punto de control inmune. (IPC). In: Endocrinología , Diabetes y Nutrición. 2019. p. 2019.
3. Monereo S, Aulinas A, Casanueva F, Go F, Moreno B, Picó A, et al. Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo. Su realidad en España. Endocrinol y Nutr. 2013;60(3):136–43.

568
PAPEL DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE UNA INTOXICACIÓN POR ETILENGLICOL

A.M. Fernandez Ramos, R. Amiar, I. Camara Bravo.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: La intoxicación por etilenglicol es una de las urgencias que debemos tener presente tanto a nivel de la urgencia del hospital como de las urgencias de laboratorio siendo fundamental una fluida comunicación entre el clínico y el especialista de laboratorio para llegar a un correcto diagnóstico.

El diagnóstico de la misma debido a que no existe la posibilidad de determinar niveles de etilenglicol en la mayoría de los laboratorios y consecuentemente el retraso que puede suponer su derivación a un laboratorio externo debe realizarse teniendo en cuenta que suele cursar con acidosis metabólica con brecha aniónica amplia, aumento de la osmolaridad sérica, cristaluria de monohidrato de oxalato de calcio que puede desencadenar en lesión renal aguda.

Exposición del caso: A continuación se reportará el caso de una paciente hallada inconsciente en su casa con GCS 3 pupilas mioticas y reactivas e hipotermia acudiendo 061 que administra naloxona y flumazenilo sin mejoría.

Dada la situación critica de la paciente es ingresada inmediatamente en la UCI encontrándose hipertensa y con importante acidosis metabólica con anion gap y láctico elevados. Se realiza resucitación y extracción de tóxicos en orina resultando solo positivo para benzodiacepinas

En la analitica glucosa 214 mg/dl, urea 26 mg/dl , sodio 141 mEq/L, Potasio 5.9 mEq/L, LDH 303 U/L, acido láctico 6 mmol/L, PCR 52 mg/l, procalcitonina 0,36 ng/ml, Troponina <4 ng/L, etanol indetectable, gasometría pH 6.847, saturación de Oxigeno 98.5% , bicarbonato estándar 6.9 mmol/l, exceso de bases -27.7 mmol/l, diuresis residual de 10-15 cc/h.

TC de cráneo no se aprecian signos de hemorragia intracraneal.

Serologia viral VIH, VHB, VHC negativa, pcr de SARS-Cov-2 negativa.

Dada la situación del paciente se solicita al laboratorio en una petición que se informe si se detecta cristales de oxalato cálcico.

Dado lo inusual de esta solicitud se indaga en la historia del paciente y se procede a buscar en la literatura posibles morfologías atípicas frente a los cristales de oxalato calcico dihidratados (piramidales) ya que con frecuencia se presentan como monohidratados con forma de aguja pudiendo ser confundidos con cristales de acido hipúrico.

Desde el laboratorio se contacta con la UCI y se le informa de la presencia de abundantes cristales no con la forma típica de los cristales de oxalato cálcico dihidratado (hexagonal) sino con forma alargada con puntas de aspecto romboidal y en ocasiones agregados que según la bibliografía encontrada pueden corresponder a forma atípica de cristales de oxalato cálcico.

Discusión: Ante esta observación y dada la situación de acidosis metabólica con exceso de bases y la situación de anuria se inicia hemodiálisis, tratamiento con etanol en perfusión (perfusión etanol puro objetivo 1g/l) y conexión a ventilación mecánica por bajo nivel de conciencia presentando buena evolución con tendencia con hipertensión arterial

extubandose 4 días después persistiendo en anuria por lo que se somete a dos sesiones de hemodiálisis presentando función renal al alta con creatinina de 3 mg/dl.

Tras recuperar la consciencia la paciente reconoce la ingesta voluntaria de anticongelante.

Bibliografía:

- Cacelín-Garza, J. R., & Cacelín-Miranda, R. S. (2017). Intoxicación por etilenglicol. *Medicina interna de México*, *33*(2), 259-284.
- Picó, M. F. F., Barrios, X. G., i Sisó, J. M. S., & de Análisis Clínicos, S. (2020). INTOXICACIÓN POR ETILENGLICOL.

569
PAPEL DEL LABORATORIO EN LA RESOLUCIÓN DE UNA HIPERAMONEMIA PROVOCADA POR EL FÁRMACO QUIMIOTERÁPICO 5-FLUOROURACILO

L. Mayor García, G. Pastor Lomo, E. Cuadrado Galván, L. García Díaz, R.D.F. Heredia Molina, A.P. Pérez Arribas, A. Carrasco Mora.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: El 5-fluorouracilo (5-FU) es un fármaco antineoplásico ampliamente utilizado en el tratamiento de tumores sólidos formando parte de diferentes esquemas de tratamiento. Sus reacciones adversas más frecuentes incluyen mielosupresión, alteraciones gastrointestinales y alopecia. La toxicidad neurológica es poco frecuente y se puede presentar tanto de forma aguda como diferida. La encefalopatía hiperamonémica secundaria a 5-FU es un efecto adverso que debido a su baja frecuencia de aparición, es poco conocido y puede no ser fácilmente recordado por los profesionales sanitarios. Su incidencia se ha cifrado en un 5,7%. Aunque es una reacción adversa grave y se han comunicado casos con desenlace mortal, su pronóstico puede ser bueno si se establece el diagnóstico y se empieza con el tratamiento adecuado de forma precoz.

Descripción del caso: Varón de 68 años diagnosticado de adenocarcinoma de colon estadío 4 RAS/BRAF nativo, sometido a tratamiento de cirugía con resección segmentaria del asa esplénica en septiembre de 2018 y en 2020 tuvo una recaída con metástasis ganglionar y peritoneal. Empezó con tratamiento activo en junio 2018 (5-FU+Leucovorin-Cetuximab), sin ninguna reacción adversa desde ese momento. El paciente acude a hospital de día para administrarse el tratamiento quimioterápico. Al día siguiente, acude a la urgencia por comportamiento anormal, consciente pero desconectado del medio, con lenguaje repetitivo y mioclonías positivas en musculatura perioral. Se le ingresa por fracaso renal agudo con derrame pleural bilateral, deshidratación y nefrotoxicidad por contraste intravenoso y sospecha de insuficiencia cardiaca. La situación del paciente empeora con el tiempo con deterioro del nivel de consciencia, inquietud motora y mioclonías generalizas.

Resolución del caso: A nivel del laboratorio, tras analizar la historia del paciente, teniendo en cuenta los signos y síntomas del mismo, el ciclo de quimioterapia recién administrado, y al ver en la gasometría venosa el aumento de ácido láctico (5.40 mmol/L ((0.50-2.20)) e hipocapnia (pCO2, venosa: 20.6 mm Hg (38.0-50.0)), se decide comentar con el médico la posibilidad de una posible hiperamonemia secundaria al 5-FU.

Se envía una muestra para la determinación de amonio y se obtiene un valor de 373.7 µmol/L (16.0 - 60.0). Tras estos resultados se le deja de administrar el 5-FU, se le administra lactulosa para ayudar al aclaramiento del amonio y se serian los valores, observándose una disminución de los mismos y una mejoría por parte del paciente.

Conclusiones: Durante la infusión de altas dosis de 5-FU se produce una acumulación transitoria de sus metabolitos, los cuales son capaces de inhibir el ciclo de Krebs y como consecuencia queda afectado el ciclo de la urea, lo que desencadena finalmente la hiperamonemia que puede inducir encefalopatía. Es una reacción adversa grave y poco frecuente del mismo, por lo tanto, cabe destacar la importancia de un diagnóstico precoz para la administración del tratamiento y evitar el desenlace mortal que podría suponer.

Además, es fundamental destacar la importancia de la cooperación entre los diferentes profesionales sanitarios a la hora de mejorar la atención al paciente.

Bibliografía:

- Yeh KH, Cheng AL. High-dose 5-fluorouracil infusional therapy is associated with hyperammonaemia, lactic acidosis and ence phalopathy. Br J Cancer. 1997;75(3):464-5.
- Barrueco, N., Such Díaz, A., Sáez de la Fuente, J., & Escobar, I.. (2014). Encefalopatía hiperamonémica en un paciente tratado con 5-fluorouracilo. *Farmacia Hospitalaria*, *38*(1),7778. https://dx.doi.org/10.7399/FH.2014.38.1.1144
- G.D. Heggie, J.P. Sommadossi, D.S. Cross, W.J. Huster, R.B. Diassio. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile.Cancer Res, 47 (1987), pp. 2203-2206.

570
PSEUDOCOLINESTERASA

M. Baladrón Segura, B. Calvo Antón, N. Fernández García, M. Fernández García, J.A. Garrote Adrados, Á. Sánchez Sánchez, Á. San Miguel Hernández, R.M. Lobo Valentín.

Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid.

Introducción: La colinesterasa es responsable de la hidrólisis de la acetilcolina, mediador de la transmisión nerviosa a través de la sinapsis. Es imprescindible la degradación de la acetilcolina para la despolarización nerviosa, de manera que pueda experimentar la repolarización con la siguiente transmisión.

La cuantificación de Pseudocolinesterasa sérica tiene utilidad:

- Como indicador de intoxicación por insecticidas organofosforados: inhibidores irreversibles de la colinesterasa y comunes en agricultura y en la industria de la química orgánica.
- Para detectar pacientes con variantes atípicas de la colinesterasa: que podrían experimentar un episodio prolongado de apnea al administrar succinilcolina como relajante muscular.
- Para valorar la función hepática: valorando la capacidad de síntesis del hígado.

Objetivo: Revisar las solicitudes de colinesterasa

durante el año 2021.

Valorar su utilidad clínica.

Valorar si se debe mantener o quitar de la cartera de servicios del laboratorio.

Material y métodos: Búsqueda de pruebas de colinesterasa solicitadas en 2021, explotando la base de datos del sistema de información del laboratorio (MODULAB). Se revisó la historia clínica de los pacientes con dichas pruebas, y se realizó una encuesta a los facultativos peticionarios de estas pruebas vía email, mandando un primer intento en octubre de 2021 y un segundo en noviembre del mismo año.

Resultados: Se solicitaron 79 pruebas de colinesterasa, 59 de ellas desde atención especializada, 9 desde atención primaria y 11 correspondieron a controles de calidad externos. 16 de estas determinaciones (20.25%) fueron solicitadas de forma urgentes y 63 (79.75%) en petición programada.

La encuesta fue enviada a 45 facultativos peticionarios, rechazándose tres pruebas ya que el nombre del facultativo peticionario era ilegible.

30 facultativos peticionarios respondieron a la encuesta (66.66%). De los resultados de la misma y de la revisión de las historias se desglosan los siguientes motivos de solicitud:

- 8 peticiones (33,33%) fueron solicitadas por error: 3 por parte del peticionario y 5 errores administrativos del propio laboratorio.
- 10 solicitudes fueron pedidas para valoración de la función hepática.
- 7 previo tratamiento con bloqueantes musculares.
- 2 por malestar general.
- 1 en el contexto de un estudio de síndrome secundario a neumonía por COVID.
- En 2 casos el facultativo peticionario no recordaba el motivo de solicitud.

Conclusión: La poca frecuencia con la que se pide la prueba de colinesterasa por vía urgente (16 solicitudes en 2021, de las que 3 fueron errores de solicitud), nos lleva a plantearnos su supresión de la cartera de urgencias.

En cambio consideramos que habría que mantenerla en cartera en la petición programada por diferentes motivos. Por un lado nuestro laboratorio es el único que realiza esta prueba en la zona, de forma que recibimos solicitudes de otros centros. Además es una prueba barata y no genera problemas técnicos ni metodológicos.

Debemos disminuir los errores en la solicitud, incidiendo sobre todo en el personal administrativo del laboratorio, donde se detectó el mayor porcentaje de errores.

También sería interesante ampliar la información de la disponibilidad y utilidad de la Pseudocolinesterasa a los facultativos de los servicios que más podrían beneficiarse de su determinación.

Bibliografía:

- López-Durán, R.M. LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS COLINESTERASAS: BLANCO DE LOS PLAGUICIDAS. *Revista Internacional Contaminación Ambiental, 34,* 69-80, 2018. DOI: 10.20937/RICA.2018.34.esp02.06
- 4a ed. Wu, A. H. B. *Tietz clinical guide to laboratory tests*. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier. 2006

571
RABDOMIÓLISIS POR INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA ENTRE HIPOLIPEMIANTES Y ANTIFÚNGICOS. A PROPÓSITO DE UN CASO

T. Madero Jiménez, V. Seijas Martínez-Echevarría, M. Muñoz Pérez, V. Boticario Calvo, L. De La Hoz Gil.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: La rabdomiólisis es el resultado de la destrucción de las fibras musculares, con salida del contenido intracelular a la circulación sistémica, lo que es potencialmente tóxico. Se manifiesta por dolor muscular, debilidad, edema, orina oscura y elevación de la creatinkinasa (CK) sérica. Sus causas pueden ser hereditarias o adquiridas, como la utilización de hipolipemiantes tipo estatinas. La presencia de fármacos inhibidores del metabolismo de los fármacos, como el Voriconazol, pueden potenciar los efectos tóxicos de las estatinas.

Exposición del caso: Varón de 64 años con antecedentes personales de sarcoidosis mediastínica, EPOC alto riesgo, y dislipemia, que acudió al servicio de Urgencias remitido desde consultas externas de Neumología por anomalías significativas detectadas en una analítica de control (AST: 764, ALT: 74, GGT: 156 y CK: 20.442).

El paciente había sido diagnosticado recientemente de una aspergilosis pulmonar, y se le prescribió un tratamiento con Voriconazol hace 2 semanas. Su medicación habitual también incluía Atorvastatina.

A su llegada a Urgencias, también refería dolor intenso en ambos miembros inferiores y dificultad para caminar, de al menos 5 meses de evolución. En la exploración física, presentaba un estado general aceptable, sin fiebre, y sin signos de reagudización sobre su hipoventilación basal.

Al repetirle la analítica, se confirmó la leve alteración de la ALT y una elevación muy significativa de los valores de CK (ALT: 81 U/L y CK: 25566 U/L).

El resultado de sangre en la tira reactiva fue positivo. No obstante, en la visualización del sedimento al microscopio, se evidenció que se trataban de hematíes aislados, sugiriendo así la presencia de mioglobina en la orina.

El diagnóstico fue miopatía y rabdomiólisis probablemente secundaria a estatinas asociado a hepatitis probablemente secundaria a tratamiento con voriconazol

Se retiraron los fármacos hepatotóxicos, se inició sueroterapia, e ingresó en Medicina Interna, donde se descartó un posible origen autoinmune.

Discusión: La miopatía y rabdomiólisis por estatinas son reacciones adversas conocidas debido a su mecanismo de acción. La incidencia se incrementa al administrar de forma simultánea fármacos que elevan sus concentraciones plasmáticas.

El Voriconazol, es un fármaco antifúngico triazólico de amplio espectro, indicado en adultos y niños mayores de 2 años, para el tratamiento de la Aspergilosis invasiva. Entre las reacciones adversas más frecuentes destacan elevaciones de los valores de las pruebas de función hepática.

En cuanto a las interacciones, cabe destacar que el Voriconazol inhibe la actividad del citocromo P450, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4. Es por esta razón, por la que voriconazol tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se metabolizan a través de estas isoenzimas, como las estatinas.

La AEMPS aconseja, que si los niveles de la CK resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento con Voriconazol se debe interrumpir.

Tras la retirada de los fármacos, los valores de las transaminasas y de la CK regresaron progresivamente al rango de normalidad. Del mismo modo, se acompañó de una mejora clínica significativa en el paciente.

Bibliografía:

- Rocío Cortés, Karin Kleinsteuber, Carmen Paz Vargas, María de Los Ángeles Avaria. Rabdomiólisis metabólica: actualización [REV. MED. CLIN. CONDES - 2018; 29(5) 553-559]
- Christian Bjerre, Luis Elias Aguirre Fernández, Valeria Santibañez, Rocio Santibañez Vasquez. Miopatías asociadas al uso de estatinas: Un enfoque actual.
- Ficha técnica AEMPS CIMA Voriconazol.

572
RABDOMIÓLISIS TRAS ADMINISTRACIÓN DE COMIRNATY EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE ADDISON Y ENFERMEDAD DE MCARDLE. A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Real Gutierrez, P. Duarte García, J.M. Comino Cáceres, M.A. Iglesias De La Puente, R.J. Coloma Gutiérrez, M.Á. Martín Casanueva, A. González Quintana, A. Blázquez Encinar.

Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son aquellas cuya respuesta es no intencionada, no deseada y perjudicial en dosis terapéuticas. Las RAM son responsables de muchos casos de ingresos y aumento del gasto sanitario. La AEMPS pone a disposición de todos los profesionales sanitarios la posibilidad de notificar su sospecha al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H). Principalmente se notificarán medicamentos y vacunas sujetos a seguimiento adicional o RAM graves que provoquen la hospitalización o amenacen la vida del paciente.

La Covid-19 ha creado la necesidad de disponer de nuevos medicamentos que, como la vacuna Comirnaty®, requieren de farmacovigilancia para detectar nueva información sobre su seguridad, sobre todo en pacientes con patologías previas.

Exposición del Caso: Mujer de 69 años con antecedentes de Insuficiencia Suprarrenal Primaria y Enfermedad de McArdle subclínica. Acude a urgencias por cuadro de vómitos de un día de evolución y deterioro del estado general y fiebre. Esa misma mañana recibe la 3ª dosis de vacuna para SARS-CoV2 y la vacuna de la gripe. Refiere episodio similar con la 2ª dosis.

En la exploración presenta temperatura de 39ºC y frecuencia cardiaca de 112 lat/min sin otros datos relevantes. En analítica al ingreso presenta dímeros D 4231 ng/mL (<500 ng/mL), PCR de 1,24 mg/dL, Creatinina 0,68 mg/dL (0,5-0,9 mg/dL), LDH de 635 U/L (135-214 U/L) CK de 13206 U/L (34-145 U/L). En tira de orina se observan +3 mg/dL de hemoglobina y proteínas de 100 mg/dL y en el sedimento 20 leu/campo, 5 hem/campo con orina colúrica. En gasometría presenta alcalosis respiratoria compensada con pCO2 29 mmHg (35-48 mmHg), HCO3- 20 mmol/L (23-27 mmol/L) y pO2 52 mmHg (80-100 mmHg). En día +1 de ingreso se eleva creatinina de 1,08 mg/dL, CK > 100000 U/L, LDH de 6524 U/L.

Pruebas adicionales como AngioTC de arterias pulmonares ante elevación de Dímero D, TC craneal y radiografía de tórax sin alteraciones significativas.

La paciente recibe el alta en día +2 tras mejoría "debiendo aumentar dosis de hidroaltesona al doble o triple habitual durante el proceso de infección, diarrea o extracción dentaria, estrés importante, como cirugía, y en vacunación dos días antes, el mismo día y un día después. Si vómitos, acudirá al servicio de urgencias para administración de hidrocortisona intramuscular."

Conclusión: En la administración de medicamentos y, en especial de aquellos sometidos a seguimiento adicional, realizar una anamnesis adecuada, ayuda a sospechar una posible RAM incluso antes de su administración, aunque no esté incluida en ficha técnica.

Pacientes con Enfermedad de Addison aumentarán dosis de glucocorticoides como profilaxis en estrés para evitar las crisis addisonianas que requieren atención médica inmediata. La comorbilidad es un agravante como demuestra la Enfermedad de McArdle asociada cuya descompensación lleva a rabdomiólisis severa, e incluso a fracaso renal agudo. Aunque en este caso la paciente presenta extrema gravedad, el cuadro de estrés que causa la vacunación es suficiente para descompensar ambas enfermedades y desencadenar el cuadro clínico de vómitos, fiebre y malestar general que la adecuada historia clínica y el laboratorio son capaces de filiar.

Bibliografía:

- Montané, Eva. Reacciones adversas a medicamentos, Medicina Clínica, Vol. 154, 2020, 178-184.
- Ficha Técnica de Comirnaty. Última consulta 14/05/2022.
- Elias, C. Rhabdomyolisis Following Administration of Comirnaty, Eur J Case Rep Intern Med, 8, 2021.

573
RESULTADOS POSITIVOS EN SCREENING DE ANFETAMINAS EN EL CONTEXTO DE TRATAMIENTO CON METOCLOPRAMIDA

V. Martínez Pina, M.L. Gil Del Castillo, M. Expósito García, A.M. Cerón Moreno, P.J. Sánchez Carretero, M. Arnaldos Carrillo, I. Cebreiros López, J.A. Noguera Velasco.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción: Los inmunoensayos cromatográficos para screening de drogas en orina permiten una determinación cualitativa y rápida de las principales drogas de abuso. Sin embargo, debido al fundamento de la técnica, no se puede excluir la posibilidad de resultados falsos positivos debidos a interferencias. En esta comunicación se demuestra la existencia de una interferencia que no ha sido descrita hasta ahora, al obtenerse resultados falsos positivos en el screening de anfetaminas en tres pacientes en tratamiento con metoclopramida.

Exposición del caso: Se exponen los casos de tres pacientes que acuden a urgencias por distintas causas (los casos se resumen en la Tabla 1). En todos ellos se

obtuvieron resultados positivos en la prueba de screening de anfetaminas, los cuales se propuso comprobar mediante un método alternativo por no concordar con su historia clínica y no estar en tratamiento con ningún fármaco conocido por causar resultados falsos positivos en la detección de anfetaminas en orina.

El screening se realizó mediante el inmunoensayo cromatográfico "Multi-line Drug Screen Test Device (Urine)" fabricado por Spinreact y comercializado por Monlab, una técnica cualitativa no automatizada. El método alternativo que se empleó fue el enzimoinmunoanálisis de detección de anfetaminas "Urine Amphetamine/Methamphetamine Screen Flex® reagent cartridge", una técnica automatizada y semicuantitativa que se ejecuta en la plataforma Dimension Xpand (Siemens). En este caso, el analizador genera un resultado cuantitativo que se informa como positivo o negativo en función de un valor de corte específico para cada determinación.

En todos los casos la comprobación mediante el método alternativo fue negativa.

Para confirmar que la metoclopramida fuera la causa de esta interferencia, se realizó una prueba comparativa con un pool de muestras de orina cuyo resultado en la prueba de screening de drogas fue negativo en anfetaminas. A este pool se le añadió una solución inyectable de metoclopramida a distintas concentraciones, obteniéndose en todas ellas un resultado positivo en el screening de anfetaminas. El resultado al analizar este pool mediante el enzimoinmunoanálisis alternativo (Dimension Xpand) fue negativo.

Discusión: Existe una gran cantidad de sustancias que reaccionan de forma cruzada y dan resultados falsos positivos en las pruebas de screening de anfetaminas.

En esta serie de casos, se ha demostrado que la metoclopramida fue la causa más probable del resultado positivo en anfetaminas en los tres pacientes. A nuestro saber, se trata de la primera evidencia de asociación de metoclopramida con resultados falsos positivos en la detección de anfetaminas en orina mediante inmunoensayo cromatográfico en placa.

A pesar de las limitaciones, los resultados de nuestra prueba comparativa se pueden extrapolar a lo que ocurre en los pacientes en tratamiento con metoclopramida, ya que este fármaco prácticamente no es metabolizado, excretándose mayoritariamente sin alterar o en forma de conjugado en la orina.

Tabla 1: Descripción de los tres casos analizados.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad (años)	17	37	10
Motivo de consulta	Gestante de 4 semanas. Ingresa por hiperémesis gravídica.	Síndrome emético en relación con consumo de cannabis.	Intoxicación etílica moderada.
Tratamiento	Metoclopramida. Doxilamina.	Metoclopramida. Omeprazol.	Metoclopramida. Ondansetrón. Paracetamol.

Bibliografía:

- Algren A., Buyer Beware: Pitfalls in Toxicology Laboratory Testing, Missouri Medicine, 112-3, 2015, 206-2010.
- Martínez Sánchez L., Valor del cribado toxicológico en orina en las sospechas de intoxicación en urgencias, Anales de Pediatría Continuada, 8-3, 2010, 139–143.
- Saitman A., False Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: a review, Journal of Analytical Toxicology, 38-7, 2014, 387-396.

574
REVISIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE DPYD EN NUESTRA ÁREA SANITARIA DURANTE EL AÑO 2021

M.B. Esteban Jiménez, E. Antón Valadés, M. López Melchor, M. Miró Fernández, E.M. Jiménez Medina.

Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda.

Introducción: Las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo y la capecitabina) son medicamentos usados para tratar diferentes tipos de cáncer. Estos medicamentos pueden causar toxicidad grave en alrededor del 10% al 40% de los pacientes. La causa más conocida de intolerancia a las fluoropirimidinas es la deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Esta deficiencia puede deberse a polimorfismos en el gen *DPYD* que codifica la DPD. El genotipado *de DPYD* tiene como objetivo identificar variantes que conducen a la deficiencia de DPD ayudando a identificar a las personas que tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad grave, lo que permite modificar su tratamiento antes de que comience.

Objetivo: Valorar la utilidad de la determinación de mutaciones *DPYD* en nuestra área sanitaria, previo al inicio de tratamiento de quimioterapia con fluoropirimidinas.

Material y métodos: Llevamos a cabo una revisión de los resultados obtenidos en las determinaciones de las mutaciones *DPYD* realizadas durante el año 2021 en nuestra área sanitaria, en pacientes para los que se habían planificado tratamiento contra el cáncer con fluoropirimidinas, valorando la presencia de toxicidad debida a éstas.

Resultados: Durante el año 2021 fueron solicitadas 40 pruebas para el estudio de mutaciones *DPYD*. Las mutaciones *DPYD* se derivan a nuestro Hospital de referencia siendo las mutaciones que se determinan:

DPYD c.1905+1G>A, *DPYD* c.1679T>G, *DPYD* c.2846A>T y *DPYD* c.1129-5923C>G.

Los pacientes estudiados presentaron un rango de edad de entre 42 y 81 años. Siendo 18 pacientes mujeres y 22 varones. No se detectaron mutaciones en ninguno de los pacientes estudiados.

De los 40 pacientes a los que les solicitaron las mutaciones DPYD, finalmente no se les aplicó quimioterapia a cuatro de ellos por diferentes razones. De manera que los pacientes evaluables en este estudio finalmente fueron 36.

Cuatro de los pacientes presentaron toxicidad digestiva durante el tratamiento, por lo que se decidió una disminución de la dosis en los ciclos siguientes de quimioterapia, tolerando bien el resto de los ciclos con la dosis disminuida.

En dos de los pacientes, tuvo que suspenderse definitivamente la quimioterapia (QT), en uno de ellos se suspendió el 5º ciclo por muy mala tolerancia, a pesar de la reducción máxima de la capecitabina por diarrea severa. En el otro caso la QT inicial fue con capecitabina, se cambió a 5-Fluorouracilo en el 3º ciclo por diarrea y neuropatía periférica, suspendiéndose definitivamente la quimioterapia en el 5º ciclo por neurotoxicidad.

Conclusión: A la vista de los resultados el 78.4%

de los pacientes no presentaron toxicidad asociada a fluoropirimidinas, el 16.6% de los pacientes si presentaron toxicidad debida a fluoropirimidinas y de ellos un 5% tuvieron que suspender el tratamiento. En estos casos sería recomendable estudiar si sería coste -efectivo la realización de estudios ampliados de variantes, puesto que los resultados de las mutaciones estudiadas fueron negativos. La determinación de mutaciones *DPYD* es recomendable para reducir el riesgo de efectos adversos graves.

Bibliografía:

- Amstutz U,Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther 2018;103:210-216. doi: 10.1002/cpt.911.
- Natalia Suárez Fuentetaja, Avances en farmacogenética: Medicina personalizada, Ed.Cont. Lab.Clin 50:59-72. Vania Costa.
- *Vania Costa,* DPYD Genotipado en pacientes que han planificado el tratamiento del cáncer con fluoropirimidinas: una evaluación de la tecnología sanitaria Ont Health Technol Assess Ser. 2021 Agosto 12;21(14):1-186. eCollection 2021.

575
SATURNISMO EN GESTANTE TRAS INGESTA DE PREPARADO AYURVÉDICO

J. Faneca, L. Macías, M. Martín, M. Parra, M. Torra.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: La intoxicación por plomo (Pb) durante el embarazo afecta tanto a la madre como al feto. El Pb atraviesa la placenta, incrementando el riesgo de aborto y pudiendo afectar al desarrollo neurológico produciendo déficits cognitivos y neurosensoriales en el neonato. En los últimos años, se ha detectado un aumento de casos de saturnismo relacionados al consumo de suplementos dietéticos/remedios tradicionales, considerados erróneamente inofensivos para la salud con inexistentes controles de calidad y ausencia de ensayos clínicos que evalúen su perfil de seguridad. Presentamos el caso de una gestante a la que se le detectó un aumento de la concentración de Pb en sangre y orina derivado de la ingesta de infusiones ayurvédicas.

Exposición del caso: Mujer de 31 años nacida en la India, con antecedentes obstétricos de aborto espontáneo (semana 21) y actual gestación en curso (semana 24). Otros antecedentes: episodios de cefalea con rasgos migrañosos, hiperpigmentación en pliegues cervicales, axilares e inguinales (acantosis nigricans) e hipotiroidismo subclínico. En el contexto de un estudio familiar de exposición al Pb, para descartar intoxicación (a pesar que la paciente se encontraba asintomática), se le realizó analítica sanguínea y de orina. Se detectó un Pb en sangre de 48,7 µg/dL y de 192 µg/L en orina, sin anemia ni alteraciones morfológicas eritrocitarias.

En la anamnesis la paciente reveló ingesta diaria de té ayurvédico comprado en la India. Tras valoración en la Unidad de Patología Materna y evaluación riesgo/beneficio para el feto de terapia quelante, se decidió recomendar el cese del consumo del té ayurvédico y mantener conducta expectante determinando periódicamente el Pb en sangre. Cuatro meses post-suspensión del consumo, se citó en nuestro centro para valoración toxicológica: el análisis de porfirinas en sangre mostró una elevación de protoporfirina eritrocitaria a expensas de la forma ligada al zinc (ZPP) en >80% presentando todavía afectación bioquímica sobre el metabolismo del grupo hemo por la acción del Pb sobre la enzima mitocondrial ferroquelatasa. Los valores de ALA fueron normales y la concentración de Pb en sangre y orina disminuyeron drásticamente (*Tabla 1*), lo que confirmó la fuente de exposición al Pb. Se programó nueva revaloración.

Discusión: Este caso subraya la importancia de evaluar el riesgo de exposición al Pb en gestantes durante la primera visita prenatal, especialmente en poblaciones de riesgo. Se utilizaron las concentraciones de Pb (plasma y orina) junto con ZPP y ALA como biomarcadores de intoxicación por Pb resultando de utilidad en la monitorización de la paciente. Se desaconsejó lactancia materna por el riesgo que supondría tanto para la madre como para el lactante: se ha confirmado que durante esta etapa se produce una movilización del Pb acumulado en hueso, excretándose a través de la leche materna en concentraciones >100 µg/L.

Tabla 1: Resultados 4 meses post-suspensión ingesta té ayurvédico.

	Resultado	Unidades	Val. Norm.
PORFIRINAS			
Ácido delta aminolevulínico (ALA), orina	3	mmol/mol creat.	< 5
Protoporfirina en sangre total	**3,7**	µmol/L eritrocitos	< 2,5
METALES Y ELEMENTOS TRAZA			
Pb, sangre total	**10,4**	µg/dL	< 5
Pb, orina	9,1	µg/L	< 50

Bibliografía:

- Fernández, S., Pollio, G. A., Domínguez, V., Nogué, S., Torra, M., & Cardellach, F. (2015). Outbreak of lead poisoning associated with ayurvedic medicin. *Medicina Clínica*, *144*(4), 166-169.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (2012). Lead poisoning in pregnant women who used Ayurvedic medications from India--New York City, 2011-2012. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, *61*(33), 641-646.
- Silbergeld, E. K. (1991). Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environmental health perspectives*, *91*, 63-70.

576
SÍNDROME DE DRESS. A PROPÓSITO DE UN CASO

N.E. Larocca González, M.A. Álvarez Rueda, E.M. Deschamps Mosquera, F.J. Peteiro Cartelle, S. García Mayo, C. Barbuzano Safont.

Hospital Teresa Herrera, La Coruña.

Introducción: El Sindrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) consiste en una reacción severa de hipersensibilidad retardada a ciertos fármacos como anticonvulsivantes, AINES, antibióticos

o antiretrovirales, poco frecuente y con una significativa mortalidad (10 %). El primer caso fue descrito en 1938 por Merritt y Putnam. En 1996 se adoptó el acrónimo DRESS introducido por Bocquet et al. Las manifestaciones incluyen fiebre, rash cutáneo, eosinofilia y puede cursar con alteraciones hepáticas y renales que determinarán el pronóstico.

Exposición del caso:

Interconsulta al Laboratorio:

Presencia de fiebre de 38,5 ºC y exantema generalizado relacionado con la ingesta de lamotrigina.

Datos Clínicos:

Mujer de 35 años con antecedente de Trastorno de Ansiedad. Tras aumento de la dosis de medicación habitual con lamotrigina (de 25 a 75 miligramos) presenta mialgias, fiebre de 38,5 ºC, edema facial y exantema máculo-papular en tronco y extremidades, acudiendo al servicio de urgencias. Se indica la realización de hematología y bioquímica sanguínea encontrándose los siguientes resultados:

Datos de Laboratorio:

Hemograma:

Serie roja normal. Plaquetas: $390x10^9$/L (130-450), Leucocitos: $8,27x10^9$/L (4-11,5), Linfocitos: 15,1 % (19-45), Monocitos: 5 % (3,4-12), Neutrófilos: 69,2 % (40-74), Eosinófilos: 9 % (0-7), Basófilos: 0,5 % (0-1,5), LUC: 1,2 % (0-5)

Bioquímica:

Glucosa: 89 mg/dl (70-110), Urea: 19 mg/dl (10-50), Creatinina: 0,78 mg/dl (0,55-1,02), Iones normales. Bilirrubina Total: 0,4 mg/dl (0,2-1), GOT(AST): 265 UI/L (5-40), GPT (ALT): 460 UI/L (5-40), GGT: 138 U/L (5-36), Fosfatasa Alcalina: 175 U/L (40-116)

Serologías virales: negativo para hepatitis , Epstein Barr, CMV, VIH

Proteinograma sin alteraciones significativas

Informe de Laboratorio:

Alteración moderada de la función hepática con estudio serológico normal. Eosinofilia leve. En el contexto clínico actual a descartar Síndrome de Dress.

Diagnóstico Diferencial

Debe realizarse con otras infecciones virales que cursan con exantema y alteración hepática, aquí descartadas con las pruebas analíticas.

Diagnóstico final :

1. Reacción alérgica medicamentosa secundaria a Lamotrigina.
2. Síndrome de DRESS.

Evolución:

Buena evolución con antihistamínicos, esteroides y retirada del fármaco responsable, normalizándose las pruebas hepáticas. Es seguida en consultas externas permaneciendo asintomática.

Discusión: El Síndrome de DRESS debe sospecharse ante la presencia de fiebre, exantema y eosinofilia a las 3 a 12 semanas de iniciado un fármaco, o en las primeras horas si existe sensibilización previa. El daño hepático es bastante habitual (64 %) y causante de la mayor mortalidad. Varía desde leve aumento enzimático hasta una hepatitis fulminante con gran riesgo letal. La afectación renal es menos habitual, pero potencialmente grave, pudiendo requerir diálisis. Se han descrito casos atípicos de miocarditis y pancreatitis. Las pruebas de laboratorio han permitido el diagnóstico diferencial de la entidad, el seguimiento evolutivo y han aportado valor pronóstico, dado que en este caso la alteración hepática ha sido moderada y no se ha producido insuficiencia renal aguda.

Bibliografía:

1) Isaacs M. DRESS Syndrome: Clinical Myth and Pearls. Cutis 2018;102:322-326.
2) Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. Allergol Int 2019; 68(3): 301-308.
3) Schunkert EM. Updates and Insights in the Diagnosis and Management of DRESS Syndrome. Curr Dermatol Rep 2021;10(4):192-204.

577
TEST DE DROGAS POSITIVO EN NIÑO DE 6 AÑOS

A. Cerezo Nicolás, J. Torres Hernández, J.Á. López Albaladejo, O. Baixauli Algilaga, J. Martínez Mayordomo, M.F. López Marín, M.E. Simarro Rueda, R. Martínez López.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: El *TOX/SEE Drug Screen Test®* (BIORAD) es un test inmunocromatográfico para la detección de drogas en orina. Proporciona información sobre la presencia de anfetamina, barbitúricos, benzodiacepinas, cocaína, marihuana, metadona, metanfetamina, metilendioximetanfetamina, opiáceos, oxicodona, fenciclidina y antidepresivos tricíclicos en una muestra de orina.

La 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis) es la principal de las denominadas drogas de diseño. Esta sustancia es un derivado de la feniletilamina, al igual que las anfetaminas. Afecta al organismo aumentando las concentraciones de serotonina y catecolaminas, intensificando la percepción sensorial y la sensación de bienestar, aunque también produce hipertensión, mareos o convulsiones entre otros. En los test de drogas en orina se han descrito falsos positivos con otros fármacos y drogas, como la efedrina y sus derivados, u otros compuestos de la familia de las anfetaminas.

Caso clínico: Varón de 6 años traído al Servicio de Urgencias por un episodio de 45 minutos de duración de movimientos tónico-clónicos generalizados y pérdida del control de esfínteres. No tiene antecedentes personales ni familiares de interés.

En la entrevista los padres refieren un cuadro de una semana de evolución consistente en febrícula, vómitos, eritema y picor conjuntival, mal estado general, astenia e insomnio, con movimientos persistentes de miembros inferiores.

A la exploración neurológica se aprecia fluctuación del nivel de conciencia, sin más alteraciones. Se solicita analítica completa, incluyendo perfil de tóxicos en orina. Destacan únicamente una ligera hiponatremia e hipocloremia, con osmolaridad sérica disminuida y elevación de electrolitos en orina.

El panel de tóxicos en orina muestra positividad a benzodiacepinas (administradas para controlar el episodio convulsivo) y MDMA, comprobada en dos muestras. Se informa al pediatra, el cual reinterroga a la familia y descarta la toma accidental de la droga. Nos indica que el único tratamiento que está tomando el paciente es

dexclorfeniramina, debido al cuadro de rinoconjuntivitis alérgica.

El paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con el diagnóstico de encefalopatía a estudio.

Discusión: La dexclorfeniramina (Polaramine® en su denominación comercial) es un fármaco que actúa bloqueando los receptores H1 de la histamina. Está indicado para el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica, entre otras patologías.

En el *insert* de la casa comercial no se describen interferencias con este fármaco en concentraciones inferiores a 100 µg/mL. Sin embargo, debido a la similitud en la estructura química de la dexclorfeniramina con la MDMA (ambas son aminas aromáticas con diferentes grados de complejidad), se podrían dar interferencias y positivizar para éxtasis, sin encontrarse este tóxico en el organismo.

La comunicación con el clínico y la investigación por parte del laboratorio son de vital importancia en estos casos, tanto para el correcto diagnóstico del paciente, como por las posibles implicaciones legales que podrían derivarse.

578
UTILIDAD DE LAS MUESTRAS DE ORINA PARA LA PREDICCIÓN DE LA ALCOHOLEMIA

B. Lara Del Río[1], A. Arroyo Arcos[2].

[1]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; [2]Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

Introducción: El etanol ingerido es metabolizado por el hígado en un 90-95% y aproximadamente el 5-10% restante es excretado en orina. Los efectos del etanol se relacionan directamente con su concentración en sangre venosa, constituyéndose así la muestra ideal para su determinación. Sin embargo, la determinación del etanol en orina constituye una alternativa y mediante factores de conversión se puede obtener una estimación de la concentración de etanol en sangre.

Objetivos: Determinar la correlación entre las concentraciones de etanol en muestras de sangre y orina y la similitud de la alcoholemia real y la alcoholemia teórica predecida en base a la alcoholuria. Asimismo, se resumen los factores que pueden alterar su concentración en orina.

Material y método: Se tomaron los resultados de todos aquellos pacientes con alcoholemia y alcoholuria positivas medidas simultáneamente de la base de datos del sistema informático de laboratorio (n= 47). Para el tratamiento estadístico de los mismos se usó el programa informático Microsoft Excel®. Los datos se ajustan para un modelo de regresión lineal simple, siendo X= alcoholuria e Y= alcoholemia. Una vez obtenida la ecuación de la recta, se calcula el coeficiente que correlaciona la concentración de etanol en sangre respecto a la concentración de etanol en orina. A partir de este valor, se realizan predicciones sobre la alcoholemia en función de la concentración en orina. Estas predicciones se han denominado “alcoholemia teórica”, y se comparan con la alcoholemia real para determinar el error de estimación cometido.

Resultados: De la ecuación de la recta obtenida se obtiene un R^2= 0,95, por lo que se puede asumir que el ajuste de la recta es bueno. La ecuación de la recta es la siguiente: y= 0,8135x + 0,0222. El coeficiente de correlación que se obtuvo a partir de la ecuación de la recta fue de 1,23 (Concentración en sangre= concentración en orina/ 1,23). El promedio de error cometido en la predicción de la alcoholemia a partir de la alcoholuria fue de ±11%. Los errores de estimación obtenidos se encontraron entre 0,01% y 29%. La mediana de los errores fue de un 7%, obteniéndose dos valores outliers.

Conclusión: Se debe hacer un análisis más exhaustivo de las causas que podrían originar mayores errores de estimación, como en el caso de los dos valores outliers. Se sabe que en la primera muestra de orina recogida, la cantidad de etanol puede ser variable si se desconoce cuánto tiempo lleva el paciente sin orinar y, por tanto, cuánto tiempo lleva la orina en la vejiga. La toma de una segunda muestra se considera controlada en el tiempo pudiéndose utilizar un factor de conversión para estimar la concentración de etanol en sangre, no obstante, la farmacocinética del etanol puede verse modificada por muchos factores, como el consumo crónico de alcohol, la ingesta de alimentos o drogas, pero también por la edad y el sexo. Problemas renales o el uso de determinados fármacos pueden alterar la excreción de etanol urinario ya que afectan al volumen de orina excretado.

Bibliografía:

- Paquot N. et al. The metabolism of alcohol. Rev Med Liege; Vol. 74-2019, 265–7.
- Repetto M. Toxicología avanzada. 3a ed. Ediciones Días Santos; 1995, 425-475.
- Ioan B. et al. Estudio de la relación la concentración de etanol en sangre, orina y humor vítreo. Rom J Leg Med. Vol. 23- 2015, 211-216.

579
VASCULITIS INDUCIDA POR COCAÍNA CON ANTI-CUERPOS ANTI-ELASTASA DE NEUTRÓFILOS

J. Ferriz Vivancos, M. Fandos Sánchez, P. Timoneda Timoneda, C. Guallart Noguera, A. Sierra Rivera.

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

Introducción: La cocaína es un potente estimulante del sistema nervioso central ampliamente consumido (2,5% de los españoles) cuyos efectos adversos a largo plazo incluyen alteraciones respiratorias y hepáticas, entre otras. Un efecto tóxico infrecuente pero potencialmente mortal es la aparición de vasculitis sistémica. Desde el punto de vista analítico, estas vasculitis inducidas por cocaína se caracterizan por la presencia de anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA) positivos con valores elevados de especificidades a determinados antígenos, fundamentalmente la proteinasa 3, aunque otros antígenos atípicos, como la lactoferrina o la elastasa neutrofílica, pueden verse involucrados.

El consumo de cocaína mezclada con adulterantes, como el antihelmíntico e inmunomodulador levamisol, se ha postulado como principal causante de este tipo de vasculitis.

Exposición del caso: Varón de 55 años que acude a puerta de Urgencia por dolor articular en rodilla izquierda siendo ingresado a cargo del Servicio Traumatología con diagnóstico de artritis séptica. En la analítica al ingreso destacó un marcado aumento de PCR (38,3 mg/dL) y ligera anemia (Hb:11,8 g/dL), con cultivo del líquido sinovial negativo.

Durante su estancia en planta, el paciente desarrolló múltiples complicaciones. Una de ellas la aparición de un absceso periorbitario derecho, donde tras TC maxilofacial se evidenció la ausencia parcial de tabique nasal. Surgieron en ambas EEII lesiones dérmicas papulonodulares eritematovioláceas con evolución a úlceras. El paciente presentó tos seca, realizándole una radiografía de tórax con informe de "Nódulos pulmonares múltiples en vidrio deslustrado, muchos de ellos cavitados". Finalmente, el paciente se anemizó hasta cifras de 8,4 g/dL de hemoglobina.

El paciente permaneció ingresado 29 días, durante los cuales se le realizó una amplia batería de pruebas microbiológicas, siendo todas negativas. Respecto a la bioquímica, se observó un aumento de las enzimas hepáticas con presencia de hipoalbuminemia e hiperferritinemia, sin otros hallazgos de interés.

Dada la ausencia de criterios infecciosos y la aparición de lesiones pulmonares y dermatológicas características se sospechó de un cuadro de vasculitis sistémica, y se solicitó al laboratorio la determinación de ANCA por inmunofluorescencia, donde se observó un patrón c-ANCA (título 1/20), con cifras elevadas de anti-proteinasa3 (47,2 U/L, VN:<20 U/L). Se reevaluó la anamnesis del paciente, que confirmó un abuso crónico de cocaína, y tras revisión de la bibliografía, y en el contexto de una posible vasculitis asociada a cocaína adulterada por levamisol, se solicitó al laboratorio la determinación de anticuerpos anti-elastasa neutrofílica (anti-HNE), con índice 2,6 (VN:1), que confirmaron el diagnóstico.

El paciente se encuentra actualmente en tratamiento con corticoides y Rituximab con buena mejoría clínica en periodos de deshabituación.

Discusión: Existen determinadas patologías, como la granulomatosis de Wegener, que presentan características clínicas similares al caso descrito, y pueden ser positivas a c-ANCA y anti-proteinasa3. Es por ello que resulta fundamental realizar una adecuada anamnesis al paciente, en busca de un consumo de cocaína que pudiese ser responsable de la aparición de especificidades atípicas, cuyo hallazgo permitiría el correcto diagnóstico.

Dentro de las especificidades que podemos encontrar, la detección de HNE-ANCA es considerado un parámetro sensible y específico de autoinmunidad inducida por cocaína.

Bibliografía:

- Nolan, AL. "Pathologic manifestations of levamisole-adulterated cocaine exposure". Diagn Pathol. 2015 May 6;10:48.
- Jiménez-Gallo, D. "Vasculitis necrosante inducida por cocaína". Rev Clín Esp, 2014 ;214(5):e51---e53.
- Roverano, S. "Rheumatic manifestations associated with cocaine addiction". Rev Col Reum; 27(4); 286-290.

580
VASCULITIS INDUCIDA POR COCAÍNA-LEVAMISOL. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.D.L.N. Barceló Álvarez, M. Fernández Villares, T. Carande Del Río, C. Laffitte Redondo.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: Varón de 64 años de edad que acude a su médico de atención primaria por presentar una úlcera con bordes cribiformes y violáceos con halo inflamatorio y centro fibrinoso en miembros inferiores.

Como antecedentes personales destacan neumotórax espontáneo en 1998, fiebre tifoidea con 14 años, bronquitis crónica, y un episodio aislado de disfonía en 2019. Exfumador crónico y consumidor habitual de cocaína.

Exposición del caso: El paciente refiere aparición espontánea de la úlcera, que empezó como una pústula dolorosa en pierna izquierda de 2 semanas de evolución sin otra clínica evidente salvo sangrado crónico nasal asociado a la inhalación de cocaína. Tras varias curas sin éxito, desde atención primaria remiten al paciente a dermatología dónde se le realiza biopsia cutánea asociándose a un proceso inflamatorio agudo abscesificado. Se le solicita analítica completa cuyos resultados más reseñables se exponen a continuación:

- Anticuerpos anti-nucleares (ANA): negativo.
- Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA): positivo.
  - Mieloperoxidasa (MPO): negativo.
  - Proteinasa 3 (PR3): negativo.
- Anticuerpos antimusculo liso (ASMA): positivo.
- Anticuerpos anti-elastasa: positivo.
- Serología Treponema pallidum, VIH, VHB, VHC: negativo.
- Consumo de cocaína confirmado con test de drogas de abuso en orina.

Discusión: El levamisol es un antihelmíntico veterinario con efecto inmunomodulador, que puede inducir la aparición de síntomas cutáneos que suelen manifestarse como lesiones necróticas extensas y púrpura retiforme.

Desde el año 2008 se refiere un aumento progresivo del levamisol como adulterante de cocaína, debido a su consistencia similar, su alta disponibilidad y su actividad sinérgica con la droga.

La vasculitis inducida por levamisol se presenta con una erupción purpúrica dolorosa en un patrón retiforme o estrellado con o sin necrosis central, que suele involucrar a extremidades, tronco, punta nasal, dedos, mejillas y/o orejas.

Los hallazgos del laboratorio relacionados con la vasculitis por cocaína-levamisol apuntan a alteraciones en el hemograma y en el perfil inmune (ANA, anticoagulante lúpico y ANCA, incluyendo MPO y PR3). Numerosos estudios coinciden en que los anticuerpos ANCA son positivos hasta en un 90% de los casos, sin embargo también se asocian con vasculitis de diversas etiologías mientras que los anticuerpos anti-elastasa son sensibles y específicos para vasculitis por cocaína-levamisol.

La especificidad de los ANCA involucrados puede ser útil para diferenciar esta entidad de otras vasculitis. Mientras la presencia de c-ANCA suele verse en la poliangeítis granulomatosa, y p-ANCA en la poliangeítis microscópica; los ANCA atípicos existen debido a otros constituyentes de los gránulos de neutrófilos (incluyendo elastasa de neutrófilos humanos, lisozima, azurocidina y lactoferrina). Los niveles elevados de anticuerpos anti-elastasa de neutrófilos humanos se han asociado fuertemente con las lesiones por cocaína-levamisol. Por lo tanto, la especificidad de los anticuerpos ANCA puede desempeñar un papel discriminatorio en el diagnóstico de vasculítis inducida por levamisol.

En este caso, ante la doble nagatividad ANCA (PR3 y MPO), el papel del laboratorio en la determinación de anticuerpos anti-elastasa resultó fundamental para esclarecer el origen de la vasculitis y realizar el diagnóstico diferencial con otras vasculitis microscópicas que cursan con clínica similar.

Bibliografía:

- Lopera G. Vasculitis y neutropenia asociada al consumo de cocaína adulterada con levamisol: Nuevas complicaciones para viejos problemas clínicos. Revista de Patología Dual, Vol.3, Núm. 3, 2016.
- C. Juanena Cocaína adulterada con levamisol: reporte de tres casos clínicos, Revista médica del Uruguay,vol. 33, nún 2, 2017, páginas138-144.
- González Rodríguez G. Vasculitis asociada al consumo de cocaína adulterada con levamiso, Rev Asoc Colomb Dermatol, Vol 25, Núm 4, octubre – diciembre 2017, páginas 314-320.

FUNCIÓN RENAL Y GASTROINTESTINAL

581
¿DEBEMOS BUSCAR SISTEMÁTICAMENTE ALTERACIONES EN LA ORINA DE LOS PACIENTES CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO?

M. Ortiz Espejo, A. Maiztegi Azpitarte, M. Iturralde Ros, M. Ormazabal Monterrubio, C. Montes Gaisan, E.M. Ocio San Miguel, J.C. Ruiz San Millan, E. Rodrigo Calabia.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) tiene una alta prevalencia en la población anciana, llegando al 9% en personas mayores de 85 años. El envejecimiento de la población conduce a un aumento en el número de pacientes con GMSI.

En 2012, se describió la gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR) para identificar pacientes con GMSI con alteraciones renales pero sin trastornos hematológicos. A pesar de que se observa un número creciente de casos, la prevalencia de GMSR no se conoce con precisión, en parte porque la búsqueda sistemática de daño renal no está estandarizada en todos los pacientes con diagnóstico de GMSI.

Objetivos: Analizar en cuantos pacientes con GMSI se estudió sistemáticamente la orina y en cuantos de ellos se detectaron alteraciones sugestivas de GMSR.

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo en nuestro centro de todos los pacientes en los que se había detectado una paraproteína en sangre durante el primer trimestre de 2018 y que no presentaban un trastorno hematológico subyacente conocido. La tasa de filtración glomerular (TFG) se estimó mediante la ecuación CKD-EPI. Se analizó el porcentaje de pacientes con estudio de orina (tira reactiva y sedimento urinario), así como la presencia de alguna alteración sugestiva de GMSR.

Resultados: Se registraron 360 pacientes, 44% mujeres, con una edad media de 74±12 años. El FG medio fue de 69±22 mL/min/1.73m^2, estando un 32% de los pacientes por debajo de 60 mL/min/1.73m^2. La tira reactiva y el sedimento de orina se realizaron en el 42% y el 24% de los pacientes respectivamente. Se encontró hemoglobinuria en el 38% y albuminuria en el 29% de ellos.

Entre aquellos pacientes con análisis de sedimento de orina, se detectó hematuria en el 56% de los casos y leucocituria en el 52%.

La tira reactiva de orina se realizó con mayor frecuencia en pacientes con peor FG (72±20 vs 64±24 mL/min/1.73m^2, p=0.001) y en pacientes de mayor edad (73±13 vs 76±11, p=0.027). Asimismo, el sedimento urinario se realizó con mayor frecuencia en pacientes con peor FG (72±20 vs 59±25 mL/min/1.73m^2, p<0.001).

Los pacientes con hemoglobinuria significativa en tira reactiva (70±21 vs 55±26 mL/min/1.73m^2, p<0.001) y albuminuria (68±21 vs 54±28 mL/min/1.73m^2, p=0.005) mostraron peor FG.

Conclusión: A pesar del riesgo de padecer algunas patologías renales englobadas en el término GMSR, en la mayoría de nuestros pacientes con GMSI no se realiza tira reactiva de orina ni análisis de sedimento. Los pacientes con GMSI con alteraciones de la orina presentan peor función renal.

Destacamos la importancia de realizar un análisis de orina con tira reactiva y sedimento en todos los pacientes con GMSI para descartar cualquier posible daño renal asociado.

Bibliografía:

- Leung N, Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant, Blood, 120, 2012, 4292-4295.

582
A PROPÓSITO DE UN CASO: RETENCIÓN AGUDA DE ORINA CON CREATININA SÉRICA RÉCORD

R. Alaoui Bouhamid, N. López Andrés, A. Guerrero Fernández, F. Sánchez Ildefonso, N. Mayne Levy.

Hospital Municipal de Badalona (Badalona Serveis Assistencials), Badalona.

Introducción: La Retención Aguda de Orina (RAO) se define como la imposibilidad de vaciar el contenido vesical a través de la micción. Suele tener carácter agudo y repentino por lo que constituye una urgencia urológica frecuente.

Exposición del caso: Paciente de 64 años diagnosticado de HTA e hiperplasia benigna de próstata (HBP) acude a Urgencias derivado de su Área Básica de Salud por astenia y malestar general de dos semanas de duración. Además desde hace unos días anuria, vómitos e intolerancia a sólidos y líquidos. En la exploración física se objetiva mal estado general, palidez mucocutánea, abdomen blando, depresible, distendido con peristaltismo normal y con aparente globo vesical pero sin dolor a la palpación. En la analítica urgente sorprende una creatinina de 25,24 mg/dL, una urea de 392 mg/dL con un filtrado glomerular estimado (MDRD) de 2 mL/min. Dichos resultados se comprueban y se confirman tanto por repetición en dos analizadores diferentes (COBAS INTEGRA 400 PLUS y COBAS 6000 c501) como pidiendo una nueva muestra. Se diagnostica RAO y se procede a sondaje vesical consiguiendo una diuresis de 7,4 litros al cabo de cuatro horas. Se solicita estudio de imagen donde destaca un significado crecimiento de la glándula prostática. El paciente ingresa, se mantiene el sondaje vesical, se pauta Tamsulosina y sueroterapia hasta conseguir revertir la insuficiencia renal aguda.

	18/03 (10h50)	18/03 (14h23)	18/03 (18h38)	19/03 (08h57)	19/03 (17h57)	20/03 (09h41)
Creatinina (mg/dL)	25,24	17,19	9,62	2,31	1,14	0,93
Urea (mg/dL)	392	318	224	91	49	26

Dada estabilidad clínica y hemodinámica se decide alta domiciliaria con controles por Urología de forma ambulatoria.

Discusión del caso:

El manejo del paciente con RAO debe incluir anamnesis para detectar las posibles causas desencadenantes, una exploración física de la zona abdominal, genital y rectal. El diagnóstico suele ser sencillo. El acúmulo del contenido vesical genera un globo normalmente palpable

en el hipogastrio acompañado de dolor intenso aunque en nuestro caso el paciente no lo presentaba. Este hecho puede explicarse por la toma anterior de Ibuprofeno durante días por parte del paciente. Las causas de RAO son varias pero en el hombre adulto la más frecuente es la obstructiva relacionada con la HBP. La mayoría de los paciente con RAO pueden ser tratados de forma ambulatoria. El ingreso hospitalario se reserva para casos de infecciones urinarias asociadas, insuficiencia renal, uropatías obstructivas y sospecha de malignidad entre otros.

El tratamiento debe ser rápido y consiste en evacuar el contenido de la vejiga ya sea a través de sondaje vesical o suprapúbico. El vaciamiento debe realizarse de manera gradual. La sonda debe mantenerse un mínimo de 3 días y se debe administrar un alfa-1-bloqueante para conseguir lograr la micción espontánea y disminuir las complicaciones. No se recomienda tratamiento antibiótico de forma profiláctica.

Lo llamativo e infrecuente del caso es la elevada creatininemia. Concentraciones tan altas no se suelen ver en el día a día incluso en los enfermos renales crónicos. Un caso de EEUU publicado en 2021 detiene el récord a nivel mundial (73,8 mg/dL).

Bibliografía:

- Gravas S, European Association of Urology 2022 Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. ISBN 978-94-92671-16-5.
- Persaud C, Highest Recorded Serum Creatinine, Hindawi, Case Reports in Nephrology, Volume 2021, Article ID 6048919, 3 pages https://doi.org/10.1155/2021/6048919.

583
ANÁLISIS CONSTITUCIONAL CUANTITATIVO DE UN CÁLCULO CORALIFORME MEDIANTE ESPECTROSCOPIA INFRARROJA DE TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A. Perojil Jiménez, F.J. Rodríguez Palomo, C. Aldana Garzón, R.M. Poyatos Martínez.

Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada.

Introducción: Un cálculo coraliforme se define como aquel que tiene un cuerpo central, y al menos una rama calicial. Se denomina parcial si solo rellena parte del sistema colector, y completo cuando rellena todos los cálices y la pelvis renal.

La litiasis coraliforme constituye una de las formas más graves de la litiasis urinarias y en general, predominan en mujeres y se asocian a infección del tracto urinario por gérmenes ureolíticos *(Proteus, Pseudomonas, Ureaplasma,* etc.), aunque también existen otros factores que pueden favorecer su formación (catéter urinario infectado, estenosis uretral, parálisis de la médula espinal, etc.).

De todos los métodos actuales para el estudio de la composición del cálculo renal, el más ampliamente utilizado y aceptado es la espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR).

Esta comunicación describe el análisis de un cálculo coraliforme llegado a nuestro servicio.

Exposición del caso

Nos encontramos ante el caso de un varón de 53 años con antecedentes de parálisis cerebral y un 85% de discapacidad que acudió al servicio de urgencias por un severo episodio de hematuria. Tras realización de radiografia de abdomen (Imagen 1) y ecografía de riñón y vía urinaria bilateral se halló que el paciente poseía litiasis coraliformes en ambos riñones, siendo la del riñón derecho de unos 5 cm de tamaño. Fue intervenido posteriormente por pielolitotomía abierta para la extracción del cálculo.

El estudio de la composición del fragmento del cálculo que nos fue remitido (Imagen 2) se hizo en cada una de las 4 capas o fases más accesibles y representativas, basándonos en el propio patrón de crecimiento del cálculo y su diferente tonalidad, indicativo de un posible cambio en su composición molecular. De esta forma, cada capa fue raspada minuciosamente y el polvo obtenido, almacenado y etiquetado con numeración ascendente al pasar de capas internas a las externas. La muestra de cada capa fue analizada directamente en un espectrofotómetro de infrarrojos IRAffinity-1S (Shimadzu). La composición química de las muestras analizadas viene recogida en la tabla.

Capa o Fase	Color	Composición
1	Blanca	$Ca_3(PO_4)_2$ (100%)
2	Gris	$Ca_3(PO_4)_2$(59%) y $(NH_4)MgPO_4 \cdot 6H_2O$(41%)
3	Gris	$Ca_3(PO_4)_2$ (47%) y $(NH_4)MgPO_4 \cdot 6H_2O$(53%)
4	Ocre	$Ca_3(PO_4)_2$ (59%) y $(NH_4)MgPO_4 \cdot 6H_2O$(41%)

Conclusión: Como muestran los resultados, el núcleo de cristalización del cálculo fue de fosfato cálcico o apatita. A medida que pasamos de capas internas a las externas, el porcentaje de fosfato cálcico disminuye apareciendo en la composición fosfato amónico magnésico hexahidratado que alcanza en una de ellas el 53%, indicativo de sucesivos procesos infectivos que padeció el paciente.

Hay que tener en cuenta que un 5-10% de las litiasis renales son idiopáticas, siendo por tanto el 90-95% restante provocadas por alteraciones bioquímicas que pueden ser controladas ayudando a cambiar la historia natural de la enfermedad. Debido a esto, un correcto análisis constitucional cuantitativo del cálculo por parte del laboratorio puede servir como punto de inflexión para conocer las causas de su formación y lo más importante, evitar recidivas.

Bibliografía:

- Romano, J. Litiasis coraliforme. Atención Primaria. 2019. 51(7), 452-453.
- Gonzalo Rodriguez, V. Nuestra experiencia en el tratamiento de la litiasis coraliforme (1987-2004). Revisión de los resultados. Archivos Españoles de Urología. 2008. 61, 799-807.
- Rodrigo, B. Evaluación metabólica y nutricional en litiasis renal. Revista Médica Clínica Las Condes. 2010. 21, 567-77.

584
ANÁLISIS DE CÁLCULOS URINARIOS EN NUESTRO LABORATORIO

B. Martinez Fernandez, I. Gonzalez Hermoso, J. Martinez Olivares, P. Sirera Sirera, J. Olivas Garcia, A. Sanchez Moya, M. Molina Siles, M.J. Ferri Iglesias.

Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción: La urolitiasis es la tercera patología urológica más frecuente, suponiendo una importante morbilidad y con ello un elevado coste para el sistema sanitario. Según la bibliografía, aproximadamente el 60-70% de todos los cálculos están constituidos por oxalato cálcico, con predominio en el sexo masculino y principalmente en la población de entre 40 y 60 años.

Objetivos: Realizar un estudio poblacional de los cálculos urinarios remitidos a nuestro laboratorio para conocer la composición mayoritaria de los mismos, así como, la prevalencia según sexo y edad.

Material y método: Estudio retrospectivo de 1130 casos de litiasis urinarias recibidas entre los años 2020 y 2021 en nuestro laboratorio. El análisis se realizó mediante espectroscopia infrarroja con Transformada de Fourier. Se diferencia entre cálculos urinarios de composición pura, de composición mixta con dos componentes al 50%, y de composición mixta con varios componentes a distintas proporciones. En estos últimos, se consideró que el componente principal era el que se encontraba en mayor proporción.

Resultados: La composición química y la frecuencia por sexo y edad de las muestras analizadas se recogen en las siguientes tablas.

	COMPONENTE	N	%	% HOMBRE - MUJER
PUROS	Oxalato cálcico monohidrato	384	33,98	66% - 34%
	Fosfato cálcico	26	2,3	35% - 65%
	Ácido úrico	5	0,44	80% - 20%
	Oxalato cálcico dihidrato	2	0,18	0% - 100%
	Fosfato de calcio y magnesio	2	0,18	50% - 50%
	Hidroxiapatita	1	0,09	0% - 100%
MIXTOS 50%	Fosfato cálcico Oxalato cálcico monohidrato	8	0,71	38% - 62%
	Oxalato cálcico dihidrato Oxalato cálcico monohidrato	7	0,62	57% - 43%
	Fosfato cálcico Oxalato cálcico dihidrato	5	0,44	80% - 20%
	Fosfato cálcico Estruvita	1	0,09	100% - 0%
	Fosfato cálcico Dihidrato de ácido úrico	1	0,09	0% -100%
MIXTOS MAYORITARIO	Oxalato cálcico monohidrato	250	22,12	58% - 42%
	Ácido úrico	162	14,34	80% - 20%
	Fosfato cálcico	107	9,47	38% - 62%
	Oxalato cálcico dihidrato	102	9,03	62% - 38%
	Dihidrato de ácido úrico	23	2,04	83% - 17%
	Estruvita	22	1,95	41% - 59%
	Brushita	16	1,42	50% - 50%
	Urato de amonio	4	0,35	25% - 75%
	Cistina	1	0,09	0% - 100%
	Otros	1	0,09	100% - 0%
TOTAL		1130		

EDAD	Nº CASOS	%
<20	18	1,59
20-29	64	5,66
30-39	107	9,47
40-49	230	20,35
50-59	**291**	**25,75**
60-69	270	23,89
70-79	126	11,15
>80	24	2,12
TOTAL	1130	100

SEXO	Nº CASOS	%
Hombre	695	61,50
Mujer	435	38,50
TOTAL	1130	100

Conclusión: Los datos obtenidos coinciden con la literatura científica sobre la prevalencia y composición mayoritaria de cálculos renales, siendo la litiasis oxalocálcica la más frecuente con un 65,93% de los casos, sumando oxalato cálcico monohidrato y dihidrato.

En cuanto a la distribución por edad, se ha visto que el rango de edad con mayor número de casos abarca desde los 50 hasta los 59 años.

Además, se confirma la mayor prevalencia en hombres respecto a mujeres con un ratio de 1,6/1.

Bibliografía:

- García García MP, Luis Yanes MI. Litiasis renal. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. Litiasis renal. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/242.

585
CISTINURIA EN EDAD PEDIÁTRICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Molina Blas, M.J. Ruíz Álvarez, M. Barrionuevo González, M.E. Peñas Lorite, A. Pascual Fernández, C. García Bertolín, L. Seijas Pereda, J.M. Gasalla Herraiz.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: La cistinuria es un defecto genético autosómico recesivo caracterizado por la reabsorción defectuosa de los aminoácidos dibásicos cistina, ornitina, lisina y arginina en la membrana del borde en cepillo del túbulo renal proximal y en las células epiteliales del tracto gastrointestinal. El aumento de la excreción de cistina está asociado a un pH ácido en orina, lo que favorece la formación de cristales típicamente hexagonales con birrefringencia débil y da lugar a cálculos renales.

Exposición del caso: Se presenta el caso de una paciente mujer de 17 años que acudió a consulta de Atención Primaria por dolor en ambas extremidades inferiores de características inflamatorias. La exploración fue anodina, así como las pruebas radiológicas. Se solicitó una analítica completa, siendo la bioquímica en suero rigurosamente normal, mientras que en orina se procedió a un análisis bioquímico automático mediante tira reactiva (AutionMAX®,

Menarini), donde encontramos un pH de 6.1. Posteriormente se visualizó al microscopio óptico con lector automático SediMAX® (Menarini), donde encontramos maclas de cristales con forma dudosamente hexagonal. Para confirmar la sospecha se procedió a separar los cristales del sedimento por centrifugación y a analizarlos con microRaman para confirmar así su composición. A su vez, se envió una muestra a un laboratorio externo para la determinación de aminoaciduria en orina de 24 horas que confirmó definitvamente el diagnóstico de cistinuria. Tras comprobar que la madre de la paciente tenía historia de cálculos de repetición en vía urinaria y confirmar también la presencia de aminoaciduria en orina, solicitamos el estudio genético, siendo los resultados compatibles con una deficiencia en el transportador SLC7A9 en todos los miembros de la familia (mutaciones c313G>A y c. 1399+4_1399+7delAGTA en la hija, c. 1399+4_1399+7delAGTA en la madre y c313G>A en el padre).

Discusión: La cistinuria es la causa más común de litiasis renal hereditaria y representa entre el 1% y el 2% de la incidencia total de los cálculos renales. El defecto molecular radica en una alteración en el transportador de aminoácidos, siendo este un heterodímero formado por las subunidades rBAT y b0, +AT, codificadas por los genes SCL3A1 (localizado en el cromosoma 2p21) y SLC7A9 (localizado en el cromosoma 19q13.1), respectivamente. La prevalencia global de la cistinuria se estima en 1 de cada 7.000 personas, sin embargo, esta enfermedad podría estar infradiagnosticada, ya que un alto porcentaje de pacientes no forma cálculos o los forman con muy poca frecuencia, por lo que resulta muy importante el diagnóstico precoz y el estrecho seguimiento de la evolución y del tratamiento de las complicaciones en estos pacientes, dado el alto riesgo de recurrencias y de desarrollar insuficiencia renal crónica en la edad adulta.

Bibliografía:

- S. Kowalczyk N. Cystinuria: Review of a Life-long and Frustrating Disease. YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE. 2021; 94:682.
- Daga S. An Update on Evaluation and Management in Cystinuria. Urology. 2021; 149:70-75.
- Cavanaugh C. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. American Journal of Kidney Diseases. 2019;73(2):258-272.

586
COMPARACIÓN DE LA ECUACIÓN CDKD-EPI FRENTE A LA MDRD-IDMS EN LA ESTIMACIÓN DE LA FILTRACIÓN GLOMERULAR

J.B. Fructuoso Martínez, J.J. Guirao Oliver, N. Jiménez Collados, F.J. Gómez Romero.

Hospital General, Ciudad Real.

Introducción: La estimación de la filtración glomerular (FG) es un parámetro fundamental para el estudio del funcionamiento renal, pues permite monitorizar adecuadamente la enfermedad renal, la respuesta al tratamiento y la dosificación apropiada de fármacos a fin de evitar nefrotoxicidad e interacciones medicamentosas. Existen diversas fórmulas que permiten hacer un estimado de la tasa de FG en base a la creatinina sérica, asociada a la medición de algunas variables (raza, peso y género). La fórmula MDRD-IDMS fue desarrollada en base a un estudio que utilizó enfermos renales, por lo que para estimaciones de FG<60 mL/min/1.73m^2 es ideal. El problema principal, es que tiende a subestimar la filtración y provoca un colapso en las consultas de Nefrología totalmente innecesario. Para ello, la fórmula CKD-EPI se desarrolló usando una población adecuada tanto de enfermos renales como de pacientes sanos para así intentar corregir el defecto de MDRD.

Objetivo: El objetivo de este estudio ha sido comparar los valores de FG estimado, utilizando la ecuación CKD-EPI frente a MDRD-IMS en una muestra de 250 pacientes y analizar las diferencias que ambas ecuaciones presentan a la hora de clasificar a la población en los diferentes estadíos de la enfermedad renal crónica (ERC).

Materiales y métodos: En marzo de 2022 se instauró en nuestro Servicio la nueva fórmula CDK-EPI para el cálculo de la FG, sustituyendo a la MDRD-IMS. Para realizar la comparación entre ambas fórmulas se toma una muestra de 250 pacientes que se habían realizado una analítica ese mismo mes y presentaban el cálculo de FG realizado mediante ambas ecuaciones.

La creatinina se determina mediante la reacción de Jaffé en una muestra de suero. Los estudios estadísticos realizados fueron cualitativos, mediante Kappa y cuantitativos mediante el método de concordancia de Bland-Altman para aquellos pacientes con una FG<90 mL/min/1.73m^2 (n=143).

Resultados: Los resultados cualitativos mostraron una buena concordancia a nivel global de ambas ecuaciones (Kappa: 0.73, p<0.001), siendo mayor para pacientes de estadíos más avanzados (ERC 3B, Kappa 0.87 y ERC 4, Kappa 0.92). Los estudios cuantitativos, realizados mediante el método Bland-Altman para aquellos pacientes con una FG<90 mL/min, reflejaron también una mayor concordancia en pacientes con una menor FG. Además, se observó una sobreestimación del FG por parte de CKD-EPI (MEAN: -2.57).

Categoría	Kappa	IC (95%)	Z	P
ERC 1	0,7407	0,6563 - 0,8252	11,7123	0,0000
ERC 2	0,6956	0,6031 - 0,7881	10,9987	0,0000
ERC 3A	0,7421	0,6104 - 0,7784	10,8876	0,0000
ERC 3B	0,8729	0,7786 - 0,9671	13,8013	0,0000
ERC 4	0,9210	0,7518 - 1,0902	14,5627	0,0000

Conclusión: Se confirma que la ecuación CKD-EPI conduce a una reclasificación de estadíos de mayor FG en la ERC a un gran número de individuos, teniendo un gran impacto sobre la práctica clínica, el paciente y la economía. Para pacientes renales ambas ecuaciones presentan una gran concordancia en la estimación de la filtración. La ecuación de CKD-EPI mejoró los resultados en cuanto a exactitud y precisión en especial para valores superiores a 60 ml/min/1.73 m$^{2.}$

Bibliografía:

- Montanes Bermudez, R. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular.*Nefrología (Madr.)* 2010; vol.30, n.2: 185-194.
- Stevens LA. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study

equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m2. Am J KidneyDis. 2010; vol.56, n.3: 486-95.
- Guiñón Muñoz, L. Comparación de la ecuación CKD-EPI respecto a MDRD-IDMS en la derivación de pacientes a Nefrología. Lab Clin. 2014; vol.7, n.2: 60-67.

587
COMPARACIÓN DE LA NUEVA ECUACIÓN CKD-EPI 2021 RESPECTO A LA ECUACIÓN CKD-EPI 2012 UTILIZANDO BIG DATA

F. Calvo Boyero, Á.C. López Regueiro, A. Fernández Del Pozo, C. Cueto-Felgueroso Ojeda, R. Coloma Gutiérrez, A. López Jiménez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El Filtrado Glomerular (FG) generalmente se estima a través de concentraciones séricas de creatinina. La ecuación CKD-EPI 2012 incluye como variable demográfica la raza negra, lo que tiene consideraciones éticas y en la mayoría de los casos no se recoge, llevando a subestimaciones en el FG de estos pacientes, con consecuencias en las decisiones clínicas. La nueva ecuación CKD-EPI 2021 no incluye esta variable, y sus valores subestiman en 3,6 mL/min/1,73m^2 el FG en raza negra y sobreestiman en 3,9 mL/min/1,73m^2 el FG en otras razas.

Objetivos: Evaluar la concordancia entre las ecuaciones CKD-EPI 2012 y 2021 en la población de nuestro área a nivel cuantitativo y en cuanto a su clasificación de los pacientes en los estadios de Enfermedad Renal Crónica (ERC) del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de 750120 analíticas realizadas durante 2020 con datos demográficos y creatinina utilizando el datawarehouse Omnium (Roche Diagnostics®).

Se evalúa la correlación, regresión lineal y cuadrática entre ambas ecuaciones. Se analiza la clasificación de los pacientes en estadios de ERC mediante una tabla de contingencia y se evalúa la concordancia mediante el coeficiente kappa. Se realiza una prueba de Wilcoxon con muestras pareadas para evaluar la mediana y las diferencias entre ambas ecuaciones. El análisis estadístico se realizó con MedCalc®.

Resultados: La correlación entre ambas ecuaciones es muy elevada, con una r=0,9948. La ecuación de regresión lineal presenta una R^2=0,9895 (CKD2021= 8,6302+0,9289*CKD2012). La ecuación de regresión cuadrática presenta una R^2=0,9989 (CKD2021=-1,0916+1,1619*CKD2012+-0,001206 *(CKD2012)^2.

En la tabla de contingencia de los estadios de ERC el coeficiente kappa ponderado es de 0,91567, lo que describe una concordancia casi perfecta. 71409 (9,52%) pacientes se clasifican por la ecuación CKD-EPI2021 en un estadio anterior de ERC que con la ecuación CKD-EPI2012 (Tabla 1).

	CKD-EPI2012					
CKD-EPI2021	**G1**	**G2**	**G3a**	**G3b**	**G4**	**G5**
G1	367559 (100%)	43222 (18,1%)				
G2		196219 (81,9%)	14864 (24,8%)			
G3a			45156 (75,2%)	8354 (20,2%)		
G3b				33086 (79,8%)	3763 (15,2%)	
G4					20947 (84,8%)	1206 (7,1%)
G5						15744 (92,9%)

Tabla 1. Tabla de contingencia. Se excluyen los resultados vacíos.

En el test de Wilcoxon se encuentran diferencias significativas (p<0,0001). Se observa una mediana de 88,72 y 92,92 para la CKD2012 y CKD2021 respectivamente.

Conclusión: Ambas ecuaciones son concordantes. La Ecuación CKD-EPI 2021 presenta valores medios de 4,2 mL/min/1,73m^2 mayores de FG y clasifica al 9,52% de los pacientes en un estadio menos patológico que la ecuación actual.

Bibliografía:

- Inker LA. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. N Engl J Med. 2021;385(19):1737-49.
- Chronic kidney disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021. (NICE Guideline, No. 203.) Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574714/

588
COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE CALPROTECTINA POR DOS MÉTODOS DIFERENTES

M.E. Gómez Martínez, M.N. López Riquelme, A. Olivencia Ibáñez, C. Cabaleiro Otero.

Hospital General Universitario, Elche.

Introducción: La calprotectina es una proteína fijadora de Ca y Zn que se encuentra en el citoplasma de los neutrófilos, con propiedades bacteriostáticas y fungicidas que participa en la regulación de procesos inflamatorios y neoplásicos. La concentración de calprotectina en heces refleja el número de neutrófilos presentes y proporciona un indicador de la gravedad de la inflamación intestinal, por lo que es muy útil como marcador de esta patología de manera sencilla, rápida y no invasiva. Además es capaz de diferenciar la enfermedad orgánica de la funcional.

Objetivo: Comparar el método actual utilizado en nuestro laboratorio (fluoroenzimoinmunoensayo) para la determinación de calprotectina fecal con un NUEVO método que utiliza un inmunoensayo quimiluminiscente.

Material y métodos: Se procesaron 120 muestras de heces de pacientes escogidos al azar por ambos

métodos. Actualmente, la determinación de calprotectina en nuestro laboratorio se realiza en el Phadia mediante fluoroenzimoinmunoanálisis, técnica inmunoquímica cuantitativa basada en reacciones antígeno-anticuerpo y se quiere evaluar el nuevo método incorporado que se trata de un inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) realizado en el analizador LIAISON. Ambos métodos han mejorado la técnica de procesamiento de la muestra de heces, eliminando el paso de centrifugación.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico Method Validator para análisis de Passing-Bablok y Regresión Lineal. MedCalc para análisis Bland-Altman.

Resultados: Del análisis de regresión de Passing-Bablok obtenemos una pendiente de la recta de regresión de 0.7133 (0.5998-0.7922) y una ordenada en el origen de 1.1467 (-1.5907-3.2718). El coeficiente de correlación lineal fue de 0.926. El análisis del gráfico de Bland-Altman estimó un sesgo de -27.45% (-37.56 - -17.33) entre métodos.

Conclusión: De los resultados obtenidos observamos que el nuevo método evaluado, presenta un error sistemático proporcional respecto al método actual del laboratorio (el intervalo de confianza del 95% de la ordenada en el origen incluye el valor 0 y el de la pendiente no incluye el valor 1). Los valores obtenidos por el nuevo método, son proporcionalmente más bajos que los obtenidos con el método actual.

No existe correlación entre los dos métodos estudiados por lo que los resultados no son intercambiables entre sí.

Bibliografía:

- L. Rodrigo. Calprotectina fecal. Revista Española de enfermedades digestivas,12(99), 2007; 683-688.
- Francisco Rodríguez-Moranta, Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias. Gastroenterologia y Hepatología. 36(6) 2013; 400-406.

589
CONDICIONES PATOLÓGICAS EN LAS QUE SE PRODUCE UNA RECUPERACIÓN DEL VALOR DE LA ELASTASA FECAL-1

M. Serres Gómez, G. Pérez Nuño, G. Crespo Sánchez, M. Molina Arias, M. Molero Luis.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: La elastasa es una enzima secretada por el páncreas exocrino que es mínimamente degradada en el tracto gastrointestinal[1]. Su cuantificación en heces (EF-1) refleja la síntesis enzimática pancreática y ayuda en el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina (IPE). Los valores de IPE se establecen en <200 µg/g, considerándose leve-moderada cuando EF-1=100-199 µg/g y severa cuando EF-1<100 µg/g[2]. Las principales causas de IPE son la pancreatitis crónica (PC) en adultos y la fibrosis quística en niños, donde la función pancreática no se recupera. Existen otras causas de IPE, como la pancreatitis aguda (PA), donde la EF-1 puede recuperase teniendo un importante valor en el seguimiento del paciente.

Objetivos: Estudiar la prevalencia y condiciones patológicas en las que se produce una recuperación de los niveles de EF-1.

Material y método: Estudio retrospectivo donde se analizaron resultados de EF-1 entre 2017-2022 y se seleccionaron pacientes con un primer valor de EF-1<100 µg/g y con un seguimiento de al menos 2 valores. Para considerar válido el resultado, debía estar comprobado técnicamente o con una segunda muestra. Se estableció el valor >200 µg/g como límite a partir del cual se recupera la EF-1. La determinación de EF-1 se realizó mediante inmunoensayo sandwich (SheBo®) e inmunoensayo quimioluminiscente (DiaSorin LIAISON®), siendo técnicas comparables (CLSI EP9A2).

Resultados: Se obtuvieron 4001 resultados de EF-1 de 3097 pacientes. Solo 547 tuvieron seguimiento con otros valores, de los cuales 132 presentó una EF-1<100 µg/g. Se observó recuperación en el 18,8% (25 de 132) de los casos. En la tabla se recogen los 25 pacientes agrupados por patología.

Patología	Número pacientes	Clasificación(pacientes)
SIBO	8	SIBO(3)
		SIBO vs colon irritable(1)
		SIBO vs IPE(3)
		SIBO vs PC origen tóxico(1)
PC	4	Ducto pequeño(2)
		Origen biliar(1)
		Necrotizante(1)
PA	3	Consumo enólico(1)
		Biliar necrotizante(1)
		Recurrente(1)
IPE secundaria a malnutrición	3	
Trasplante multivisceral	3	
Proceso autoinmune	2	Pancreatitis autoinmune(1)
		Enteropatía autoinmune(1)
IPE secundaria a atrofia vellositaria	1	Linfoma tratado con rituximab(1)
Colitis linfocítica	1	

Cabe destacar:

El 32% presentó sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) que tras tratamiento se normalizó la EF-1. Los valores bajos podrían deberse a degradación intestinal bacteriana[1] o translocación bacteriana e infección pancreática[3].

Los casos de PC corresponden a momentos de agudización de la patología donde disminuye la EF-1 con una posterior recuperación.

El 12% presentó episodios de malnutrición con un inadecuado aporte calórico-proteico que conllevó a una menor producción de EF-1.

En los casos de post-trasplante multivisceral, los valores de EF-1<100 µg/g pueden corresponder a muestras recogidas desde la bolsa de colostomía (donde podría haberse producido un efecto dilucional), o bien a una disfunción del injerto pancreático.

Conclusión: La prevalencia de casos de recuperación de la EF-1 fue del 18,8% siendo, según nuestra experiencia, el SIBO, la PA y la malnutrición severa de las causas más comunes. Asimismo, puede haber valores disminuidos de EF-1 en heces muy líquidas debido a un efecto dilucional. Por lo que estos factores se han de tener en cuenta en la interpretación de los resultados y se recomienda repetir

la extracción ante valores de EF-1<200 µg/g para su confirmación.

Bibliografía:
- Lam KW et al., How to manage: patient with a low faecal elastase. *Frontline Gastroenterol.* 2019;0:1–7.
- Phillips ME et al., Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastro.* 2021;8:e000643.
- Akshintala VS et al., The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2): 290–295.

590
CORRELACIÓN Y CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS MARCADORES DE FIBROSIS HEPÁTICA APRI, FORNS Y FIB-4

J. Sánchez Cortés, M.F. Font Picó, M. Cárcel Pérez, L. Castro Reyes, S. Cladellas Nuñez, X. Gabaldó Barrios, L.M. Fernández Domínguez, J.M. Simó I Sisó.

Hospital Universitari Sant Joan, Reus.

Introducción: Las hepatopatías crónicas constituyen un grave problema de salud y la fibrosis hepática (FH) es la manifestación clínica de enfermedad avanzada. La biopsia hepática ha sido el método diagnóstico de referencia, pero cada vez más se aboga por métodos no invasivos basados en elastografía hepática y marcadores serológicos de fibrosis hepática, los cuales pueden suponer una opción para la predicción de FH.

Objetivo: Evaluar la correlación diagnóstica de los marcadores serológicos APRI, FORNS y FIB-4 determinar la capacidad predictiva de FH.

Material y métodos: Se incluyeron 77 pacientes con FH diagnosticada mediante Fibroscan® con edad mediana de 58 (50-68) años, siendo el 53,2% varones. Entre las etiologías estudiadas se encuentran infección por virus de la hepatitis B y C, hepatitis autoinmune, hepatopatía enólica, esteatosis hepática no alcohólica, hemocromatosis, colestasis biliar primaria y enfermedad de Wilson. El cálculo de los índices de fibrosis hepática *AST to Platelet Ratio Index* (APRI), *Fibrosis-4 Score* (FIB-4) y Forns se realizó mediante el uso de los parámetros indirectos como GOT/AST, GPT/ALT, GGT, colesterol, recuento de plaquetas y edad. Los parámetros bioquímicos se determinaron mediante Cobas c701® (Roche) y las plaquetas mediante Sysmex XN-1000®. Se han considerado como puntos de corte indicativos de fibrosis Forns>4,2, Fib-4>1,45, APRI<0,5 y APRI>1,5. Se seleccionaron aquellos pacientes que mostraron al menos alguno de los marcadores como positivo. Para el análisis estadístico se ha empleado el software SPSS® v.15. Se evaluó la correlación diagnóstica mediante la prueba Chi-cuadrado.

Resultados: La correlación diagnóstica de los marcadores de fibrosis fue la siguiente:

		Fibrosis		
		Ausencia (n=42)	Presencia (n=35)	p-valor
Forns	Negativo	6	1	p=0,096
	Positivo	36	32	
FIB-4	Negativo	23	11	**p=0,04**
	Positivo	19	24	
APRI	Negativo	14	18	p=0,109
	Positivo	28	17	

Se estudió la capacidad de predicción del biomarcador FIB-4 según la confirmación de FH mediante Fibroscan®:

	Tiempo*			
Etiología	**<1 Año**	**1-2 Años**	**2-3 Años**	**>3 Años**
VHB (n=8)	**0/1**	**0/2**	**1/3**	**3/8**
VHC (n=25)	**1/3**	**6/19**	**2/23**	**2/5**
Esteatosis hepática alcohólica (n=11)	**1/3**	**2/9**	**2/9**	**4/11**
Esteatosis hepática no alcohólica (n=10)	**3/8**	**3/10**	**3/10**	**3/10**
Hepatitis autoinmune (n=7)	**1/3**	**3/7**	**3/7**	**3/7**
Otros (n=5)	**1/1**	**1/2**	**1/5**	**1/5**

*Período de tiempo desde la determinación hasta el resultado de Fibroscan®.

Conclusiones: El índice FIB-4 es el biomarcador que mejor correlaciona con el diagnóstico de fibrosis hepática. Sin embargo, puesto que APRI y Forns comparten parámetros comunes a FIB-4 para su cálculo, pueden ayudar a complementar el estudio de FH. Además, se observa que FIB-4 puede predecir la FH en pacientes infectados de virus de la hepatitis B y algunos de C con 2 o más años de antelación. En cambio, en esteatosis, hepatitis autoinmune y algunos casos de hepatitis C, la capacidad de predicción de FH comprende un periodo de tiempo inferior a 2 años. Al tratarse de método no invasivo y con unos costes moderadamente económicos, supone una herramienta eficaz en el diagnóstico y predicción de fibrosis hepática en pacientes hepatópatas.

Bibliografía:
- Caballería et al. Marcadores de fibrosis hepática. MedClin. 2018;150(8): 310-316.
- Viloria et al. Marcadores serológicos de fibrosis hepática. Ed Cont Lab Clín; 17: 92-101.

591
CRISTALES DE BIURATO AMÓNICO EN ORINA DE PACIENTE CON INFECCIÓN GASTROINTESTINAL POR MICROORGANISMO UREOLÍTICO

J. Cabanes Madrid, J. Sanz Gómez, S. Peral García, C. Amil Manjón.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Entre los diversos cristales que se pueden hallar en el análisis del sedimento urinario, se encuentran los cristales de biurato amónico. Este soluto se puede presentar cristalizado en la orina bajo dos aspectos diferentes, sugiriendo cada uno de ellos un origen distinto.

Los de tipo I tienden a aparecer en orinas ácidas o ligeramente alcalinas. Se presentan como esferolitos, de color marrón y con marcada estriación radial. Suelen estar asociados a una hiperamoniogénesis tubular secundaria a una acidosis metabólica.

Los de tipo II tienden a aparecer en orinas alcalinas. Se presentan como formaciones prismáticas aciculares de color marrón oscuro, agrupadas en haces desordenados, que se agregan a su vez en gránulos con bordes irregulares que les dan un aspecto espiculado. Suelen estar asociados a la superproducción de iones amonio procedentes de la ureólisis secundaria a una infección por gérmenes ureolíticos, es decir, poseedores de la enzima ureasa, que degrada la urea a amonio y bicarbonato.

Exposición del caso: Se remite al laboratorio una muestra de sangre y de orina de un paciente que acude a Urgencias por síntomas gastrointestinales.

Datos clínicos: Varón de 32 años de edad en seguimiento por inmunodeficiencia común variable que presenta cuadro de 5 días de evolución de deposiciones diarreicas. Refiere deposiciones líquidas (máximo: 10 al día 48 horas antes de acudir al hospital) que no se acompañan de sangre ni moco. Apetito conservado, con ingesta hídrica adecuada. En la exploración física presenta el abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación.

Datos de laboratorio: Los resultados a destacar de la muestra de sangre (bioquímica) y de la orina (sistemático y sedimento) remitidas son:

- Bioquímica en suero: ligera disminución de proteínas totales a 6.1 g/dL (VN: 6.4-8.3 g/dL) y elevación de la proteína c reactiva a 1.24 mg/dL (VN: 0.10-0.50 mg/dL).
- Sedimento de orina (pH de 6): 1-3 leucocitos por campo, bacteriuria escasa y cristales de biurato amónico abundantes.

Al mismo tiempo se remite una muestra de heces al servicio de Microbiología para realizar un coprocultivo, del cual se aísla la bacteria *Campylobacter*, con posterior realización de un antibiograma.

Evolución clínica: El paciente fue diagnosticado de una gastroenteritis aguda. Tras iniciar el tratamiento antibiótico adecuado a los resultados del antibiograma, se consiguió una mejoría clínica hasta alcanzar finalmente la resolución del cuadro.

Discusión: Algunas especies de *Campylobacter* presentan la enzima ureasa y, al igual que ocurre con otros microorganismos ureolíticos, su infección favorece la producción de amonio. Esto puede conducir, como ocurre en el caso expuesto, a la formación de cristales de biurato amónico, junto con el riesgo litogénico que conllevan. Por ello, conocer la significación clínica de los diferentes cristales que pueden hallarse en una muestra de orina, en complementación con otras pruebas de laboratorio, puede resultar una herramienta muy útil para el diagnóstico del paciente, incluso cuando este carece de síntomas renales.

Bibliografía:

- Dalet F. Sedimento Urinario: Tratado y Atlas. 2000. p.183-186, 195, 246. ISBN: 84-95256-23-1.
- Matsuda M, et al. Urease-positive thermophilic Campylobacter species. Appl Environ Microbiol. 2004;70(8):4415-4418.

592
CRISTALES DE LEUCINA EN ORINA

V. Escribano Hernández, B. Colino Galián, N.F. Pascual Gómez, M.Á. Sanz De Benito.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: El examen del sedimento urinario es una prueba fundamental en el estudio de la orina, que aporta una enorme cantidad de información acerca de la vía urinaria e, incluso, de enfermedades sistémicas.

Exposición del caso: Varón de 51 años ingresado en Digestivo por descompensación edemoascítica. Entre sus antecedentes personales destaca la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y cirrosis hepática de etiología mixta (de causa enólica y metabólica), con Child-Pugh B9 e hipertensión portal sin varices esofágicas. En ese contexto, ha desarrollado fracaso renal agudo AKIN III de origen funcional por presencia de tercer espacio, hiperpotasemia grave secundaria al fracaso renal, hiponatremia, acidosis metabólica, trombopenia y coagulopatía y encefalopatía hepática de grado I.

Se recibe en el laboratorio de urgencias muestra de orina para examen de sistemático y sedimento. Los resultados del sistemático de orina se exponen en la siguiente tabla:

SISTEMÁTICO DE ORINA		
	Resultado	Valores de referencia
Densidad	1.020	1.012-1.035
pH	7.0	4.5-8.0
Leucocitos	Negativo	Negativo
Nitritos	Negativo	Negativo
Proteínas	50 mg/dL	Negativo
Glucosa	Negativo	Negativo
Cuerpos cetónicos	Negativo	Negativo
Urobilinógeno	3.0 mg/dL	<2
Bilirrubina	0.2 mg/dL	Negativo
Eritrocitos	300/µL	Negativo

El examen del sedimento urinario revela la presencia de hematuria, células epiteliales escasas y cristales característicos con forma esferoidal y color amarillento y formaciones concéntricas, que desaparecieron tras añadir ácido acético, compatibles con cristales de leucina.

Tanto los valores que encontramos del hemograma como de la coagulación y bioquímica en el histórico de resultados de este paciente son compatible con la presencia de una hepatopatía avanzada, con presencia de trombopenia con cifra de plaquetas entre 21.000 y 72.000/mm^3, alteración de la coagulación con elevación del INR de hasta 2,7 y bioquímica con alteración del perfil hepático y elevación de bilirrubina total a expensas de la bilirrubina directa.

Discusión: Los cristales de leucina tienen forma esférica y de color pardo-amarillento, y se caracterizan por tener una elevada refractariedad.

El hallazgo de cristales de leucina en la orina es un hecho

infrecuente, que se observa entre otros en pacientes con enfermedades metabólicas congénitas como la enfermedad de orina de jarabe de arce. Pueden aparecen también en pacientes con cirrosis hepáticas avanzadas, en los que está descrita la aparición de cristales de leucina y tirosina. Su observación en el sedimento urinario tiene, por tanto, una gran trascendencia clínica.

Bibliografía:

- Daudon M, Frochot V. Crystalluria. Clin Chem Lab Med 2015; 53(Suppl): S1479–S1487.
- Graff SL. Análisis de orina. Atlas color. Examen microscópico del sedimento urinario. Editorial Panamericana. 1.987. 63-113.

593
CRISTALURIA POR AMOXICILINA EN ORINA PEDIÁTRICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.A. Guerrero Torregrosa, A.I. Balbuena Segura, I. Huertas García, A. Jiménez García, N. Poveda Ródenas, D. Cañás Bello, R. Clari Mompó, J. Díaz Torres.

Hospital General de Elda, Elda.

Introducción: El análisis de orina es una de las pruebas de laboratorio más solicitada por los clínicos, aporta información de gran valor sobre la función renal y es una herramienta útil de cribado o diagnóstico por sus datos objetivos y clínicamente relevantes.

Existe gran cantidad de fármacos de excreción renal. Se ha descrito que muchos de ellos pueden producir la formación de cristales en las vías urinarias y, por tanto, convertirse en un factor de riesgo de urolitiasis u otras patologías. Pueden ejercer su acción por mecanismos indirectos, favoreciendo alteraciones metabólicas caracterizadas por un aumento de la concentración de promotores de cristalización como la hipercalciuria, la hiperuricosuria e hiperoxaluria, o por mecanismos directos donde es el mismo fármaco o sus metabolitos los que precipitan formando cristales. En este último caso se habla de cristalurias y litiasis medicamentosas propiamente dichas. Dentro de los antibióticos, se ha detectado la presencia en cálculos urinarios de flumequina, ácido oxolínco, sulfadiazina, sulfametoxazol, ceftriaxona y con menor frecuencia ampicilina y amoxicilina.

Los cristales de etiología medicamentosa suelen presentar una morfología muy diferente de los cristales urinarios más frecuentes en la práctica clínica y, por lo tanto, el responsable del análisis del sedimento urinario debe detectarlos y comunicar su presencia al médico responsable.

Exposición del caso: Niño de 3 años en seguimiento por pérdida de peso por parte de pediatría. La madre refiere alimentación completa pero poca cantidad, con deposiciones diarias. Se prescriben complementos alimenticios. En revisión rutinaria, en el propio centro de salud, se hallan bacterias en orina por lo que se pauta como antibiótico la asociación Amoxicilina/ácido clavulánico durante 7 días y un complejo protector con arándanos. Más adelante, el laboratorio recibe otra muestra de orina para análisis de control. El estudio de esta muestra se realiza mediante el aparato cobas® 6500 con un módulo analizador de tiras reactivas y otro de microscopía de orina automatizado. En dicho análisis ya no se constata bacteriuria, ni datos que avalen la persistencia de infección en el tracto urinario. Sin embargo, se observa precipitación de abundantes cristales de Amoxicilina. Estos cristales se caracterizan por aparecer de manera aislada o formando haces llamados “gavillas de trigo”. Presentan la unidad cristalina terminada en punta acuminada. Desde el laboratorio se procede a informar debidamente dichos cristales en el informe del paciente.

Discusión: La amoxicilina es un antibiótico betalactámico cuya excreción se produce principalmente vía renal (90% por túbulos proximales y 10% por filtrado glomerular). Factores como dosis altas, diuresis disminuidas o acidez urinaria puedan provocar la reducción de su solubilidad y su precipitación. La cristaluria de etiología medicamentosa es un hallazgo poco frecuente que puede originar un fallo renal agudo debido al daño tubular provocado por la precipitación de cristales. Este caso muestra la importancia de identificar debidamente la naturaleza de los cristales y notificar su presencia, permitiendo la modificación de la posología o del tratamiento antibiótico y evitando posibles complicaciones derivadas de ello.

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.
- Lojo Rocamonde SA, Descripción de una cristaluria por amoxicilina, Rev del Lab Clínico, 6-2, 2013, 89-93.

594
DETECCIÓN DE HIPERCALCIURIA A PARTIR DE LA PRESENCIA DE CRISTALES DE OXALATO CÁLCICO DODECAÉDRICOS EN EL SEDIMENTO URINARIO

R. Iglesias Garcia, N. Antoranz Alvarez, M.D.M. Sanchez Recio, S.M. Martin Liras, M.C. Herrero Fernandez.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: La concentración de calcio en orina puede afectarse por: edad, ejercicio, dieta, embarazo, ritmo circadiano, factores preanalíticos, etc. Su medida puede emplearse para: evaluar trastornos del metabolismo cálcico, enfermedad ósea y litiasis renal, seguimiento de osteopenia y diagnóstico de la Hipercalciuria hereditaria familiar.

La presencia de cristales de oxalato cálcico de variedad dodecaédrica está relacionada con hipercalciurias extremas y estas se asocian a la presencia de cálculos renales y hematuria.

Objetivo: Desarrollar y evaluar un procedimiento para el cribado de hipercalciurias a partir de detección de cristales de oxalato cálcico dodecaédricos en muestras de orina de primera micción como hallazgo incidental.

Material y métodos: Se determinaron calcio, creatinina y su cociente en todas las orinas en las que se detectó la presencia de cristales de oxalato cálcico dodecaédrico en el sedimento urinario.

La presencia de los cristales se informó según tres categorías: escasos, moderados y abundantes.

Se registró la edad, sexo y motivo de solicitud, así como la realización de posteriores determinaciones relacionadas con la hipercalciuria informada.

Resultados: Se analizaron 38.743 sistemáticos de orina

entre enero y abril de 2022. En 62 se observaron cristales de oxalato cálcico dodecaédricos, correspondiendo 18 (29%) a hombres y 44 (71%) a mujeres, de ellas un 16% gestantes. La edad media fue 55 años (4-97).

El porcentaje de pacientes con cociente Ca/Crea >0,2 mg/mg fue 92% (57). Según la cantidad de cristales de la muestra se observan:

11 (18%) con escasos cristales, media Ca/Crea de 0,47 mg/mg y mediana 0,34 mg/mg,

11 (18%) con moderados cristales, media 0,32 mg/mg y mediana 0,31 mg/mg

40 (64%) con abundantes cristales, media 0,35 mg/mg y mediana 0,33 mg/mg.

Tras revisar las causas de solicitud se observa que 7 (11%) pacientes tenían diagnósticos relacionados con hipercalciuria (Hiperparatiroidismo, hipercalcemia, encefalopatía epiléptica, hematuria, etc) previamente conocidos mientras que 22 (35%) eran estudios de actividades preventivas y 8 (13%) tenían diabetes mellitus tipo II.

En 13 casos (21%) se había detectado previamente la presencia de cristales de oxalato cálcico, aunque nunca variedad dodecaédrica.

El porcentaje de pacientes con seguimiento analítico de la hipercalciuria fue 5%.

Discusión: La puesta en marcha del procedimiento de detección de hipercalciurias ha supuesto la detección de 57 casos (tasa de detección del 92%), 6 de ellos con un cociente Ca/Crea >0,5 por lo que deberían realizarse estudios de hipercalciuria.

Cabe destacar que un 71% de los casos fueron mujeres, 16% de ellas gestantes, y el subgrupo con mayor cociente Ca/Crea fue el de menor cantidad de cristales observados.

Este procedimiento presenta algunas limitaciones que deberían resolverse para aumentar si efectividad clínica:

1. Las muestras deben acidificarse previamente al análisis para una cuantificación más exacta (se han descrito ligeras disminuciones en la calciuria por presencia de cristales, a pesar de que no conllevan cambios clínicamente significativos).
2. Debe mejorarse la información suministrada en el informe de laboratorio para facilitar la toma de decisiones en cuanto a la ampliación del estudio de hipercalciuria.
3. Valorar el informe telefónico al médico peticionario en casos de cociente >0,5 mg/mg.

Bibliografía:

- Morales LJ, "Muestras de orina de 24 horas y orina reciente para la medicion de las magnitudes biologicas mas comunes", Monografias de la SEQC, pgn 37-61.

595
DETECCIÓN DE RASGO DREPANOCÍTICO A TRAVÉS DE UN HALLAZGO FORTUITO EN EL SEDIMENTO URINARIO

S. Garriga Edo[1], L. Conesa Milian[1], E. Francés Aracil[2], G. González Silva[1], A. Ortuño Cabrero[3], D. Beneitez Pastor[3], J. Ruiz Altarejos[1], M.P. Felipe Fernández[1].

[1]Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; [2]Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia; [3]Servicio de Hematología y Hemoterapia, Unidad de Eritropatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: La drepanocitosis constituye la hemoglobinopatía estructural de mayor frecuencia siendo debida a la mutación en el codón 6 [Glut (GAG)>Val(GTG)] del gen HBB que codifica la cadena β de la hemoglobina (Hb), generando una proteína de menor solubilidad en su forma reducida que polimeriza formando los drepanocitos. Estos eritrocitos tienen menor deformabilidad y mayor fragilidad, dando lugar a anemia hemolítica y disfunción orgánica.

El estado heterocigoto conocido como rasgo drepanocítico o falciforme se considera asintomático. Aun así, ocasionalmente da lugar a complicaciones clínicas siendo la afectación renal la más frecuente. El diagnóstico habitual no incluye la orina, sin embargo, en este caso, se detectaron drepanocitos en el sedimento, siendo la clave para detectar un paciente portador.

Exposición del caso: El presente caso corresponde a una paciente de 2 años y 5 meses atendida por síndrome febril con hipertensión arterial, edemas y hematuria.

Resultados de laboratorio destacables:

- Hemograma: anemia severa (Hb: 6,3 g/dL) normocítica, normocrómica y regenerativa.
- Bioquímica sanguínea: elevación del pro-Péptido Natriurético Cerebral (pro-BNP: 18408 pg/mL) y proteína C reactiva (PCR: 5,40 mg/dL).
- Bioquímica orina: proteinuria (11004,3 mg/g creatinina).
- Sedimento urinario: hematuria macroscópica con un 30% de hematíes dismórficos y abundantes de aspecto falciforme.

Evaluando datos clínicos y los resultados descritos el caso se orientó hacia un síndrome nefrítico pendiente de filiar.

Debido al hallazgo de drepanocitos en el sedimento se analizó la morfología de la serie roja en el frotis sanguíneo sin detectar la presencia de estos. Al no constar en la historia clínica diagnóstico ni sospecha de drepanocitosis se contactó con la unidad de eritropatología.

Se amplió el estudio de hemoglobinopatías mediante HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución) (Bio-Rad® Variant II) y electroforesis pH alcalino y ácido (Sebia Hispania®, Hydrasis). El resultado fue sugestivo de hemoglobina S heterocigota con porcentaje menor del esperado por antecedente de transfusión (HbS 16,4 %). Se recomendó nuevo estudio con confirmación genética, estudio familiar y consejo genético.

Tras completar el estudio mediante pruebas complementarias, incluyendo biopsia renal, se llegó al diagnóstico de glomerulonefritis postinfecciosa y hallazgo casual de rasgo drepanocítico. Se dio de alta a la paciente con seguimiento a través de consultas externas.

Discusión: La morfología de los hematíes en el sedimento urinario orienta al origen de la hematuria: urológica (isomórficos), nefrológica (dismórficos) o mixta. Sin embargo, ocasionalmente, se pueden identificar características más allá de esta clasificación.

En el rasgo drepanocítico se ha descrito la presencia de hematuria entre otras complicaciones renales. La causa parece ser el ambiente presente en la médula renal: baja presión de oxígeno, elevada osmolaridad y pH ácido. Asimismo, ante una infección del tracto urinario se pueden

acentuar dichas condiciones. En el caso que nos ocupa, cabría preguntarse si la condición de portadora del rasgo drepanocítico contribuyó a agravar el cuadro clínico.

Orientar un rasgo drepanocítico a partir del sedimento urinario, aun cuando no se evidencian drepanocitos en el frotis sanguíneo, es un hecho fortuito escasamente descrito. Ante este hallazgo el especialista de laboratorio debe enfocar el caso hacia los estudios de hemoglobinopatías en sangre periférica.

Bibliografía:

- López Revuelta, K., & Ricard Andrés, M. Afectación renal en la enfermedad falciforme. Revista Nefrología. Órgano Oficial De La Sociedad Española De Nefrología, 31(5), (2011), 591-601.
- Cartagena, R., Tormo, C., Sánchez, J., & Romero, A. Detección de un caso de rasgo falciforme por medio del examen del sedimento de orina. Medicina Clínica, 139(6), (2012), 273-274.
- Kotila, T. Sickle Cell Trait: A Benign State? Acta Haematologica, 136(3), (2016), 147-151.

596
DIAGNÓSTICO DE MACRO-AST Y SU IMPORTANCIA PARA EL PACIENTE: A PROPÓSITO DE UN CASO

I. González García, A. Barranco Almohalla, C.B. Wandosell Jurado, A. Oliva Sánchez, G. Calero Rodríguez, M. Milano Molina, I. Santos Recuero.

Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara.

Introducción: La actividad elevada de forma aislada de una enzima puede deberse a la presencia de macroenzimas. Estas son complejos de elevado peso molecular formados por la enzima unida a inmunoglobulinas u otros componentes del suero. Estos complejos ven disminuido su aclaramiento debido a su elevado PM y por lo tanto su presencia en suero se detecta durante largo tiempo, dando resultados falsamente positivos. Generalmente estos complejos son benignos y los pacientes asintomáticos, por lo que no se requieren más estudios.

Exposición del caso: Mujer de 32 años que acude a consulta para iniciar seguimiento tras estudio en centro privado por elevación de la AST de más de 10 años de evolución, hallada casualmente en analítica de centro de trabajo (alcanzando valores de hasta 738 U/L). No presenta antecedentes personales ni familiares de interés. No refiere mialgias, debilidad, ni lesiones cutáneas, solo astenia intensa. Las pruebas realizadas por Digestivo en centro privado fueron: ecografía abdominal normal (2019), test ureasa positivo (no erradicado para evitar interferencia con estudio de hepatopatía), serología VHB, VHC, VIH negativa, ANA 1/160 y resto de autoanticuerpos negativos (confirmados en analítica posterior con resultados negativos, incluyendo todos los autoanticuerpos específicos). Ceruloplasmina, A1AT, inmunoglobulinas y proteinograma normales. Se lleva a cabo una biopsia hepática sugestiva de hepatitis autoinmune, por lo que inician tratamiento esteroideo a dosis altas con descenso lento pero progresivo de AST sin alcanzar cifras normales. Por ello, se decide rebiopsiar y no se encuentran datos en esta biopsia de enfermedad autoinmune. Esta se realizó bajo tratamiento esteroideo, el cual es retirado al cabo de 2 años. Sin ningún hallazgo concluyente, es derivada a Neurología donde le realizan: EMG con signos de miopatía leve; ECG y ETT, RMN cardíaca y de MMII normales; y biopsia muscular sin lesiones relevantes.

En 2021 acude a nuestro centro para revisión donde se le lleva a cabo un EMG sin corticoides que no presenta hallazgos neurofisiológicos, ecografía de abdomen normal, anticuerpos antitriple tejido, serologías, CPK y aldolasa negativas. La bilirrubina es de 2.6 mg/dl a expensas de la indirecta. El inmunofenotipo no es sugestivo de enfermedad celiaca. El resto de parámetros de la analítica no presentan alteraciones. Se le cita para gastroscopia y colonoscopia, también sin alteraciones. Llegados a este punto, y ante lo anodino de todos los resultados y la normalidad de las pruebas de la función hepática, se sospecha de la presencia de una macroenzima. Tras precipitación con polietilenglicol, la actividad de la AST en el sobrenadante disminuyó un 95% respecto a la total, confirmándose la presencia de macro-AST.

Discusión: Cuando un paciente presenta un aumento aislado y crónico de AST, el diagnóstico preciso es difícil. Un diagnóstico indeterminado genera ansiedad, siendo importante orientarlo de forma correcta y considerar la presencia de una macroenzima. Se suele recurrir a pruebas de imagen o biopsias, pruebas innecesarias, que pueden producir iatrogenias y que suponen un aumento del gasto económico-sanitario. El diagnóstico de la macro-AST reduce la ansiedad, ya que suele ser benigna y no precisa tratamiento.

Bibliografía:

- Ono S. Importance Of Laboratory Detection Of Macro-Aspartate Aminotransferase. International Journal of General Medicine, 12, 2019, 433–436.

597
DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE LA ENZIMA ADENINA FOSFORRIBOSILTRANSFERASA POR HALLAZGO DE CRISTALES DE 2,8-DIHIDROXIADENINA EN ORINA

J. Sanz Gómez, J. Cabanes Madrid, M.D.V. Romero Real, S. Peral García, F. Gallego Dominguez, J. Jiménez García, L. Carrasco Parrón, R.J. Coloma Gutiérrez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El déficit de la enzima adenina fosforribosiltransferasa (APRT) es un trastorno genético poco frecuente de herencia autosómica recesiva que afecta a la ruta de salvamento de los nucleótidos de purina. Esta deficiencia se encuentra asociada a la presencia en orina de 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA), un metabolito nefrotóxico que precipita formando cristales y/o cálculos urinarios. La nefropatía cristalina secundaria al depósito de 2,8-DHA se encuentra asociada a una pérdida progresiva de la función renal que puede llegar a requerir diálisis y trasplante. Algunos pacientes también presentan episodios de insuficiencia renal aguda, mientras que otros permanecen asintomáticos. El diagnóstico suele realizarse mediante la identificación de 2,8-DHA en el sedimento urinario, en los cálculos renales o en una biopsia renal. Otras alternativas son la medida de la actividad enzimática de la APRT en lisados de eritrocitos y el

diagnóstico genético.

Exposición del caso: Desde la consulta de nefrología, remiten al laboratorio una muestra de orina perteneciente a una mujer de 69 años que acude a revisión tras su segundo trasplante renal y que se encuentra en seguimiento por una insuficiencia renal crónica secundaria a una nefritis intersticial. La paciente, de padres consanguíneos, tiene como antecedentes personales hipertensión arterial, dislipemia y síndrome de Usher, con sordera congénita y retinitis pigmentaria.

Los resultados del análisis sistemático y del sedimento urinario muestran: proteínas (30mg/dL), pH (5.5), leucocitos (+1, 54 células/campo), eritrocitos (3 células/campo) y bacteriuria moderada. El estudio del sedimento bajo el microscopio óptico también pone de manifiesto la presencia de unos elementos esféricos, de borde oscuro y color pardo-rojizo o amarillento. Se realizan pruebas de solubilidad con HCl y NaOH y una tinción con lugol con el fin de descartar que se trate de ácido úrico o almidón. Tras excluir ambas posibilidades, se observa la muestra bajo el microscopio de luz polarizada, donde estos elementos manifiestan una característica cruz de Malta que conduce a su identificación como cristales de 2,8-DHA.

Paralelamente, el servicio de genética realiza un estudio mediante secuenciación masiva del exoma completo filtrando el análisis para el gen *aprt*. El estudio revela que la paciente es homocigota para la variante patogénica c.286_287del (p.Thr96SerfsTer13) del gen *aprt*, la cual se encuentra asociada al déficit de la enzima APRT.

Discusión: El diagnóstico del déficit de la enzima APRT puede llegar a constituir un reto. Existen estudios que sugieren que se trata de una enfermedad infradiagnosticada. Esto puede deberse a la variabilidad de la sintomatología y de la edad a la que esta se manifiesta, así como al escaso conocimiento que se tiene de esta patología dada su baja prevalencia. En muchos casos, los pacientes no reciben el diagnóstico hasta que se ha producido una pérdida significativa de la función renal, o incluso son diagnosticados en un momento posterior al trasplante. La identificación de los cristales de 2,8-DHA en el sedimento urinario mediante microscopía óptica y de luz polarizada, constituye un método rápido, económico, fiable y no invasivo que puede resultar de gran valor para el diagnóstico temprano del déficit de APRT.

Bibliografía:

- Bollée G. Phenotype and genotype characterization of adenine phosphoribosyltransferase deficiency. JASN [Internet]. abril de 2010 [citado 13 de febrero de 2022];21(4):679-88.
- Bollée G. Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency. CJASN [Internet]. septiembre de 2012 [citado 13 de febrero de 2022];7(9):1521-7.

598
ENCEFALOPATÍA HIPONATRÉMICA GRAVE: A PROPÓSITO DE UN CASO

B. Martinez Fernandez, J. Martinez Olivares, P. Sirera Sirera, A. Sanchez Moya, M. Molina Siles, M.J. Ferri Iglesias.

Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción: La hiponatremia, definida como concentración plasmática de sodio menor de 135 mmol/L, es una alteración electrolítica relativamente frecuente en la clínica y que supone un factor de mal pronóstico en pacientes hospitalizados y en cualquier patología, la cual será importante conocer para poder hacer un tratamiento etiológico si es posible.

Los síntomas pueden ser confusión mental, calambres, náuseas, cefalea, ataxia, convulsiones y coma. Es importante identificar si existen datos clínicos sugerentes de encefalopatía hiponatrémica, ya que constituye una emergencia médica.

Además es necesario corregir adecuadamente para evitar las complicaciones que conlleva una corrección excesivamente rápida.

Exposición del caso: Mujer de 49 años que acude a Urgencias acompañada por su hija quien refiere haberla encontrado en el suelo. Presenta movimientos clónicos de extremidades y rigidez, mantenidos durante aproximadamente un minuto, y pérdida de control de esfínteres asociada al episodio. Comenta crisis, desorientación y espasmos tónicos similares habituales, mantenidos en el tiempo y que ocurren de forma repetida. La hija refiere que desde hace dos meses ha cesado el consumo de alcohol, con algún episodio puntual de consumo de 1-3 cervezas al día.

No presenta fiebre, náuseas, diarrea, síndrome miccional ni clínica respiratoria. Las constantes son normales, aunque sí presenta signos de deshidratación cutaneomucosa y regular estado general.

En la analítica de urgencias destaca: Na 106 mmol/L, K 1.5 mmol/L, Cl < 60 mmol/L, GOT 422 U/L, GPT 87 U/L, CK 13514 U/L, amilasa 147 U/L, osmolalidad plasmática 219 mOsm/Kg, y bioquímica en orina normal.

La paciente ingresa en UCI por encefalopatía hiponatrémica hipovolémica aguda sintomática e hipopotasemia grave, y tras estabilidad hidroelectrolítica y hemodinámica pasa a planta de hospitalización de endocrinología. Tras descartar otras causas, se sospecha de posible potomanía, consumo de alcohol o abuso de sustancias diuréticas/laxantes, siendo esta última la causa definitiva.

En el momento del alta, la paciente presenta un sodio de 134 mmol/L. Como tratamiento se mantiene una restricción hídrica limitada a 1.5 L al día con administración de sodio oral que deberá continuar al alta durante 15 días.

Discusión: Ante un sodio plasmático, osmolalidad plasmática y volumen extracelular disminuidos, se sospecha de pérdidas renales, cuya causa puede ser entre otras el uso de diuréticos.

El 73% de las hiponatremias por diuréticos se deben a tiazidas, y son más frecuentes en mujeres de edad avanzada y con bajo índice de masa corporal. Además se sabe que existe predisposición genética y que variantes en el transportador de prostaglandina E2 (PGT, codificado por el gen SLCOA1) aumentarían la permeabilidad al agua. Su conjunción induce hiponatremia que puede ser grave y suele aparecer a los 14 días.

Como en el caso de la paciente, niveles de sodio plasmático tan bajos junto con crisis convulsiva asociada, suponen una emergencia médica que se debe corregir lo más pronto posible.

Bibliografía:

- Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazideinduced hyponatremia. Ware JS et al. J Clin Invest. 2017.

• A systematic review and metaanalysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation. Barber J et al. Br J Clin Pharmacol. 2015.

599
ESTATUS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

M. Martín Llorente, A. López Ceres, J. Galvéz Remón.

Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción, La Línea de Concepción.

Introducción: La vitamina D es una hormona que modula la acción del sistema inmunológico innato y adquirido, directamente o por mecanismos indirectos sobre los linfocitos T, células dendríticas y macrófagos. Asimismo, contribuye en la reparación de la función de barrera de la mucosa intestinal. El déficit de esta vitamina se ha relacionado con la presencia y actividad de enfermedades inflamatorias como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

La calprotectina es una proteína unida al calcio que se encuentra ampliamente distribuida, principalmente en los leucocitos polimorfonucleares (PMNs) y en menor cantidad en otras células como monocitos o macrófagos. Entre sus funciones destaca la regulación de las reacciones inflamatorias.

La calprotectina fecal es un marcador de actividad de la EII, permite discriminar la inflamación intestinal mostrando una buena correlación con índices endoscópicos e histológicos de la EII.

Objetivos:

- Comparar los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH) D) entre controles sanos y pacientes con EII.
- Determinar la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D en pacientes con EII.
- Evaluar la asociación entre los niveles de 25(OH)D en suero con los niveles de calprotectina en heces.

Material y métodos: Estudio de casos y controles realizado sobre 40 pacientes con EII y 35 sujetos sanos.

Los niveles de vitamina D se clasificaron como deficiencia (25(OH) D< 20 ng/ml), insuficiencia (25(OH)D entre 20- 30 ng/ml) y adecuado (25(OH)D entre 30-100 ng/ml).

Para el estudio del estatus de vitamina D se realizó la determinación de 25(OH)D en suero con el analizador Alinity c (Aboott), mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CLIA) mientras que la calprotectina se realizó en heces en laboratorio externo de referencia por enzimoinmunoanálisis.

En los análisis estadísticos un p<0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

Para el análisis de los datos se utilizó el SIL de Modulab, Microsoft Excell y el programa estadístico SPSS 20.

Resultados: La mediana de la concentración de 25(OH) D en pacientes con EII fue 22,1 (16,30-27,90) ng/mL mientras que en controles sanos fue 31,30 (25,80-36,80) ng/mL, respectivamente (p=0,003).

El estatus de vitamina D en ambos grupos se recoge en la siguiente tabla:

Niveles de vitamina D	Pacientes con EII (N=40)	Controles sanos (N=35)
Deficiencia (< 20 ng/ml)	39,9%	25,6%
Insuficiencia (30-100 ng/ml)	27,8%	32,0%
Adecuado (30-100 ng/ml)	32,3%	42,4%

Se observó una correlación inversa moderada entre la 25(OH)D y la calprotectina con r de Pearson = -0,41 y significación de p=0.01.

Conclusiones: La mediana de los niveles de 25(OH) D fue significativamente inferior en los pacientes con EII en comparación con los controles sanos.

Menos de un tercio de los pacientes (32,3%) con EII tenían niveles adecuados de vitamina D.

Se observó una correlación inversa significativa entre los niveles de calprotectina fecal y la concentración de vitamina D.

La cuantificación de los niveles séricos de 25(OH)D y, en consecuencia, la suplementación con vitamina D se debería considerar en el manejo de todos los pacientes con EII, para intentar mejorar el curso de la enfermedad.

Bibliografía:

• Hewison H. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc* 2012;71:50–6.
• Olmedo Martín RV. Deficiencia de vitamina D en pacientes ambulatorios con enfermedad inflamatoria intestinal: prevalencia y asociación con la actividad clínica-biológica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2019;111(1): 46-54.

600
ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN PACIENTES CON ERC. COMPARACIÓN DEL USO DE DISTINTAS FÓRMULAS

A.R. Guerra-Ruiz, B.A. Lavín Gomez, G. Velasco De Cos, Y. Robles, A. Berja, O. Camino, C. Amado, M.T. García Unzueta.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: Las guías sobre ERC recomiendan el uso de la ecuación CKD-EPI para la Estimación del filtrado glomerular a partir de la creatinina sérica. La ecuación CKD-EPI se desarrolló en el año 2009 a partir de una población que presentó un valor medio de FG de 67 mL/min/1,73m2 (medida por Iotalamato). La ecuación de MDRD en cambio había sido desarrollada en una población con FG medio medido de 40 mL/min/1,73m2. Ambas ecuaciones pueden estimar de forma diferente el FG en pacientes con FG<60, o sea pacientes con descenso moderado o intenso de la función renal.

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular sintetizada por todas las células nucleadas del organismo. Su concentración es independiente de la masa muscular, la edad, el sexo o raza. Por estas características es muy útil para una mejor estimación del FG, aunque su mayor precio y menor disponibilidad por los laboratorios hace que su uso no sea muy extendido.

Objetivo: Nuestro objetivo fue comprobar el grado concordancia entre la estimación de filtrado glomerular por

las ecuaciones de CDK-EPI y MRDR en individuos de FG inferior a 60 mL/min/1,73m2. Además, comparar el resultado de estas con el filtrado glomerular estimado a partir de la medición de cistatina sérica.

Material y métodos: En un grupo de pacientes con filtración glomerular estimada por ecuación de CDKEPI menor de 60 estimamos también el FG por la ecuación de MRDR. La creatinina fue medida por un método estandarizado a IDMS. Asimismo, medimos la cistatina sérica (método estandarizado) y calculamos el FG con cistatina. Evaluamos la concordancia entre las fórmulas de estimación de FG utilizando el método de Bland-Altman. Clasificamos a los pacientes con ERC en clases según su FG: ERC leve (FG entre 45 y 60), ERC moderado (FG entre 30 y 45), y ERC intenso (FG<30).

Resultados: Recogimos datos de FG estimado por CDK-EPI, MRDR y FG-cistatina de 127 pacientes. La media de FG estimado por cistatina fue de 44 mL/min/1,73m2. Hubo un buen grado de concordancia aceptable entre ambas fórmulas (CDK-EPI y MDRD), aunque con un error sistemático entre ambas de 1 mL/min/1,73 m2 (CDK-EPI > MDRD). Las mayores diferencias se dieron en el rango de FG>45, donde alcanzó una diferencia de hasta 7 mL/min/1,73m2. Tan solo 8 pacientes fueron clasificados en grupos diferentes al usar ambas fórmulas. Al comparar ambas con el FG estimado por Cys el sesgo fue de -1 mL/min/1,73m2 para la CDK-EPI y de -3 mL/min/1,73m2 para la MDRD. Las mayores diferencias volvieron a encontrarse en el tramo superior a 45 mL/min/1,73m2. La clasificación de los pacientes en clases con el FG-Cys tuvo apreciables diferencias con las fórmulas de creatinina llegando a clasificar de modo diferente a 43 pacientes (comparado con CDK-EPI) y a 47 pacientes (comparado con MDRD).

Conclusiones: En pacientes con ERC de leve a intensa la estimación del FG por cistatina puede aportar una mejor clasificación de los mismos. No existen en cambio diferencias significativas en la clasificación al usar las fórmulas CDK-EPI o MDRD.

Bibliografía:

- Comisión de Función Renal de la SEQC-ML. Preguntas más frecuentes (FAQ's). 2015.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):825-30.
- Inker LA. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med. 2012 Jul 5;367(1):20-9.

601
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE 3 MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CALPROTECTINA FECAL

J.A. Méndez Arredondo, A.V. Lanuza Celma, I. Felez Carretero, M.N. Sanllehi Vila, E. Barba Serrano, A. Alvarez López, M.T. Atienza Lorente, A.C. Valero Adan.

Hospital General Obispo Polanco, Teruel.

Introducción: La Calprotectina fecal (CF) es una proteína secretada por los neutrófilos en el intestino en caso de inflamación, como es el caso de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En pacientes con sospecha de EII, una CF normal indica una baja probabilidad de tener inflamación intestinal, mientras que una CF elevada requiere investigación endoscópica e histológica. Un metanálisis reciente calculó que la detección de calprotectina podría reducir, hasta en un 67%, la necesidad de procedimientos endoscópicos en adultos con sospecha de EII (1).

La técnica más extendida (ELISA) se considera la técnica de referencia. Sin embargo, están apareciendo varios métodos automatizados como los inmunoensayos turbidimétricos que ofrecen un procedimiento más sencillo y rápido para la cuantificación de CF.

Objetivos: Comparar el ELISA para la determinación de CF del laboratorio de referencia, al que enviamos nuestras muestras, con dos ensayos candidatos a ser implantados (Calprotectin Turbilatex Combo de CerTest Biotec y CALiaGold® de Sysmex).

Material y método: Se analizaron 72 muestras de heces mediante el enzimoinmunoanálisis de nuestro laboratorio externo. El ELISA fue comparado con la plataforma de CerTest y con la de Sysmex. Las muestras de heces se congelaron a -20ºC hasta su análisis en las diferentes plataformas en al menos 4 series analíticas.

Se valoró la correlación entre los 3 métodos mediante análisis de regresión de Passing-Bablok junto con *el coeficiente* de correlación de *Spearman* (MedCalc v.18.11.6). También se realizó el análisis de las diferencias (Bland-Altman).

Resultados:

Se realizó un análisis de regresión Passing-Bablok que mostró una correlación moderada entre todos los métodos estudiados:

ELISA = -8,38 + 0,39xCerTest; R(Spearman)=0,65 (P<0,0001)

IC95%A: -59,016–27,97

IC95%B: 0,24–0,53

ELISA = 3,80 + 0,34xSysmex; R(Spearman)=0,71 (P<0,0001)

IC95%A: -60,24–26,61

IC95%B: 0,23–0,67

Sysmex = -7,37 + 0,97xCerTest; R(Spearman)=0,86 (P<0,0001)

IC95%A: -125,25–57,15

IC95%B: 0,66–1,43

También se realizó un estudio comparativo Bland-Altman que, al comparar los diferentes métodos entre sí, siempre se observa que dentro de los límites de confianza está el 0. Pero al comparar el ELISA con los otros 2 métodos observamos una sobreestimación de la calprotectina medida por el método de CerTest y por el de Sysmex respecto a la medida por ELISA. Por tanto, la plataforma de CerTest y de Sysmex presentan una pobre concordancia con la técnica ELISA de nuestro laboratorio de referencia.

Conclusión: Los resultados de comparación demuestran que los 2 ensayos no son estadísticamente intercambiables con el ELISA, ya que no se muestran diferencias significativas sistemáticas, pero si se observan proporcionales con el ELISA. Es decir, hay una sobre-estimación de la calprotectina por CerTest y por Sysmex. Esto puede ser debido a que la metodología empleada es distinta y a que cada método emplea un extractor con una composición diferente. De hecho, los 2 métodos turbidimétricos son intercambiables entre sí.

Nuestros resultados coinciden con el trabajo de Labaere et al. en el que observaron una correlación significativa

entre 6 ensayos (0,65 a 0,93) sin embargo las ordenadas en el origen y/o pendientes mostraron diferencias de hasta 5 veces (1).

Bibliografía:

1. Labaere D. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(1):30-37.

602
ESTUDIO DE COMPARACIÓN: ENZIMOINMUNOANÁLISIS VS INMUNOTURBIDIMETRÍA EN LA MEDICIÓN DE LA CALPROTECTINA FECAL EN VALORES MAYORES A 1000 MG/KG

P. Conde Rubio[1], R. Pérez Garay[1], L. Salazar Ibáñez[1], I. Eguskiza Lasuen[2], M.S. Domenech Manteca[3], D.O. Armas Mendez[4], I. Peña Pérez[1], B. Santos Zorrozúa[5].

[1]Hospital Universitario Cruces, Barakaldo; [2]Hospital Txagorritxu, Vitoria; [3]Hospital Universitario Basurto, Bilbao; [4]Clínica IMQ, Bilbao; [5]Biocruces Health Research Institute, Barakaldo.

Introducción: La calprotectina fecal (FC) es el marcador de elección en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal funcional vs orgánico. El método cuantitativo automatizado más contrastado es el enzimoinmunoanálisis (ELISA). Sin embargo, actualmente se encuentran disponibles nuevos métodos automatizados como la turbidimetría. Esta tecnología aporta ventajas como la automatización o la carga continua de muestras, permitiendo obtener resultados en tiempo real, importante en la toma de decisiones clínicas y la optimización de los recursos sanitarios.

Objetivos: Estudio comparativo entre el ensayo ELISACalprest®NG (Eurospital) en el analizador DS2® (Dynex) y el ensayo inmunoturbidimétrico Calprest®Turbo (Eurospital) en el analizador Atellica®Solution (Siemens) y evaluación de la repetitibilidad del ensayo ELISA para observar la dispersión de resultados en valores elevados de CF.

Materiales y métodos: Se recolectaron 73 muestras con valores de CF >1000 mg/kg, que se congelaron a -40^{0}C hasta su determinación. La extracción se realizó con tampones diferentes para cada método analítico, siguiendo las recomendaciones de la casa comercial.

Para el estudio de comparación, se empleó el método de regresión de Passing-Bablok, el método de regression lineal, el método gráfico de concordancia de Bland-Altman, el cálculo del coeficiente ICC y el coeficiente de correlación de Lin. Para la repetitibilidad se evaluaron 64 muestras y se calculó el coeficiente de replicabilidad. Para la realización de los análisis estadísticos se empleó el software R (V.4.0.1).

Resultados: La regresión lineal no paramétrica de Passing-Bablok obtuvo una ecuación de la recta y = 144.5 $CI_{95\%}$(-319.8,3462) + 0.878 $CI_{95\%}$(-1.09,1.179)x.

El método de regresión lineal obtuvo una recta de regresión y = 1.544 $CI_{95\%}$(1.105,1.983) + 0.1 $CI_{95\%}$(-0.13,0.32) x.

El análisis de Bland-Altman mostró todas las muestras salvo tres dentro de las bandas.

El coeficiente ICC obtenido fue de 0.107924 $CI_{95\%}$(-0.122854,0.327964).

El coeficiente de correlación de Lin obtenido fue de 0.101519 $CI_{95\%}$(-0.129403,0.321996).

El coeficiente de replicabilidad obtenido fue de 0.7751582 $CI_{95\%}$(0.6486511,0.8608034).

Conclusiones: Aunque no se observe un error sistemático ni proporcional por el método de regresión lineal de Passsing-Bablok, ni ausencia de concordancia en el gráfico de Bland-Altman, el resto de métodos de análisis de concordancia empleados indican que en valores de CF elevados los métodos de ELISA vs Turbidimetría no son intercambiables. Las diferencias entre los modelos de Passing-Bablok y de regresión lineal indican una gran influencia de los outliers, además el coeficiente ICC y el coeficiente de correlación de Lin muestran valores muy bajos. Por otro lado, el coeficiente de repetitibilidad fue ≥ 0.7 y ≤ 0.9, por lo que podemos asumir que la repetitibilidad del ensayo ELISA Calprest®NG en el analizador DS2 es alta.

En la actualidad, los métodos disponibles comercialmente utilizan diferentes tampones de extracción de CF, diferentes anticuerpos de captura de la proteína y diferente tecnología. Por ello, es importante poder evaluar y validar las diferentes tecnologías y KITs comerciales disponibles en el laboratorio, sobre todo en valores elevados de CF donde se observa mayor dispersión de resultados.

Bibliografía:

- Bablok W, Passing H. “Application of statistical procedures in analytical instrument testing.” *The Journal of automatic chemistry* vol. 7,2 (1985): 74-9. doi:10.1155/S1463924685000177
- Koo T K, Li M Y. “A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research.” *Journal of chiropractic medicine* vol. 15,2 (2016): 155-63. doi:10.1016/j.jcm.2016.02.012
- Lin L I. “A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility.” *Biometrics* vol. 45,1 (1989): 255-68.

603
EVALUACIÓN DE ÍNDICES SÉRICOS DE FIBROSIS HEPÁTICA EN POBLACIÓN DE RIESGO

A.R. Guerra-Ruiz, B.A. Lavin Gomez, M. Iturralde Ros, Y. Robles, O. Camino, S. Hernandez, A. Cuadrado, M. García-Unzueta.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: En la enfermedad hepática crónica conocer el grado de fibrosis hepática es importante, ya que la fibrosis es el factor que más impacta en el pronóstico del paciente. Aunque el *gold standard* para conocer el grado de fibrosis es la biopsia hepática, existen métodos no invasivos que permiten estimar el grado de fibrosis (F1-F4) sin recurrir a la biopsia, que es costosa y no exenta de riesgos. Los principales métodos no invasivos se basan en la elastografía y/o en marcadores séricos.

Objetivo: Nos propusimos evaluar el desempeño de 2 de las puntuaciones de fibrosis con marcadores séricos más usadas en el entorno clínico, el APRI y el FIB4, en una población en riesgo de enfermedad hepática. Además se analizó la correlación con los datos obtenidos de la elastografía (Fibroscan) en aquellos pacientes en que estaba disponible.

Materiales y métodos: Calculo del grado de fibrosis usando los marcadores APRI (AST y plaquetas) y FIB4 (Edad, AST, ALT, plaquetas) en una población de pacientes con riesgo de esteatosis hepática metabólica que habían sido remitidos al servicio de Hepatología de nuestro Hospital (tercer nivel).

Resultados: Se calcularon los índices de fibrosis hepática mencionados en una población de 240 pacientes. De estos en 50 hubo datos de elastografía disponible. El 73% de los pacientes tenía más de 50 años el 60% tenía obesidad y el 40% diabetes. Para un 8% de los pacientes (20 casos) alguno de los 2 índices de fibrosis señaló la posibilidad de existencia de una fibrosis avanzada (F3 – F4). Esta cifra fue del 4% utilizando solo APRI (>1,5), y del 7% según FIB4 (>2,67). Solo un 3% de los casos (7 de 240) fue positivo para ambos índices a la vez. El grado de concordancia entre las dos puntuaciones utilizadas fue alto en general, aunque decayó al 35% (7 de 20) en los casos de fibrosis avanzada (> F3). Al comparar con los datos recogidos en la historia clínica sobre el Fibroscan apreciamos una alta concordancia entre los resultados de las puntuaciones de índices séricos combinados y el resultado de la elastografía, en cuanto a clasificar los casos en categorías de riesgo o exclusión de riesgo de fibrosis avanzada ($Xi^2=3,2;\ p>0,05$). Ninguno de los dos índices mostró una superioridad en cuanto al valor predictivo positivo. El valor predictivo negativo de ambos, en cambio, superó el 90%.

Conclusiones: El uso de las puntuaciones séricas de fibrosis es útil como primer acercamiento a la evaluación de los pacientes con riesgo de enfermedad hepática avanzada. El valor predictivo negativo de estas puntuaciones es muy alto lo cual redundaría en la correcta selección de los pacientes y una menor sobrecarga de los servicios de pruebas especiales de digestivo. Además, el uso de varios marcadores o índices mejora el valor predictivo positivo al compensar las limitaciones de cada índice en particular.

Bibliografía:

1. Guerra-Ruiz, A R. "Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica" *ALMed* vol. 2, no. 2, 2021, pp. 209-219.
2. Dulai, PS. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557–65.
3. Ginès, P. Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:256–60.

604
EVALUACIÓN DE LA DETERMINACIÓN SEMICUANTITATIVA DE ALBÚMINA Y CREATININA URINARIA COMO MÉTODO DE CRIBADO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

M. Mujika Marticorena, D. Sanchez Ospina, M. Rodriguez Albo, J. Nuñez Rodriguez, E. Malla Pérez, M. Martin Palencia, M.A. Mariscal Salas, S. Gundin Menendez.

Hospital Universitario, Burgos.

Introducción: El control periódico de la función renal es fundamental para la prevención y detección precoz de nefropatía en población de riesgo, incluyendo a los mayores de 60 años. Las guías KDIGO recomiendan la evaluación anual del filtrado glomerular estimado y del cociente albúmina/creatinina en orina de micción aislada, estableciendo el punto de corte en ≥30.

La inmunoturbidimetría es el método estándar para la cuantificación de la albuminuria. Sin embargo, el procesado de todas las orinas diarias en el CORE-bioquímica supone alta carga de trabajo que ralentiza otros procesos.

Recientemente hemos incorporado en nuestro laboratorio nuevas tiras de orina que incorporan las determinaciones semicuantitativas de albúmina y creatinina, así como el cociente derivado.

Objetivo: Aprovechar los parámetros de albúmina y creatinina en el sistemático de orina para seleccionar las orinas candidatas a medición directa del cociente ALB/CREA para cribado de enfermedad renal crónica. Si los resultados son aceptables, estableceremos este paso como cribado previo para disminuir la carga de trabajo de CORE-Bioquímica y ahorrar costes.

Material y método: Estudio retrospectivo de muestras de orina de micción aislada analizadas tanto en UC-MAX(Menarini®), como en Cobas6000(Roche®). El corte de proteinuria significativa se establece en cociente ALB/CREA ≥30 mg/g. El UC-MAX emplea fotometría de reflectancia, clasificando los resultados de albumina en 4 categorías (1-3-8 y 15 mg/dL) y los de creatinina en 5 (10-50-100-200 y 300 mg/dL), ya que el fabricante bloquea el resultado “0” para evitar problemas con el cálculo del ratio.

Resultados: Durante el periodo de estudio 4352 muestras fueron analizadas en ambos analizadores. En analizador UC-MAX 3685 fueron <30, registrándose una tasa de falsos negativos del 6,3%. Al analizar los datos encontramos un error sistemático del UC-MAX que devuelve cocientes de 0 siempre que ALB y CREA tienen el valor mínimo (1 y 10 respectivamente), de modo que recalculamos estos cocientes como 100 mg/g. Con ello disminuyen los falsos negativos a un 4% con una sensibilidad y especificidad del 73% y 81% respectivamente, y un VPN del 94%.

Conclusión: Ante el estudio de un elevado porcentaje de falsos negativos (6,3%), detectamos un error procedimental en el cálculo del cociente por parte del autoanalizador UC-MAX. La sustitución de este cálculo por el de nuestro propio SIL nos permite ajustar esa cifra a un 4%, a costa de un 10% más de carga de trabajo en la medición real por parte del Cobas6000. La sensibilidad obtenida, relativamente baja para una prueba de cribado, se debe a la baja prevalencia del evento ALB/CREA≥30 en nuestra serie, algo que debemos asumir ya que el corte de 30 lo determina la bibliografía. Con todo, consideramos que el cociente ALB/CREA obtenido proporciona la posibilidad de establecer una estrategia eficiente para el cribado de la enfermedad renal crónica, realizando dicha medición en todas las muestras de orina y sólo cuantificando mediante gold-estándar aquellas que resulten patológicas. Esto implica disminución de la carga de trabajo del Cobas6000 en un 70%, lo que redunda en un ahorro estimado de 20600 euros anuales, solo en costes directos.

Bibliografía:

- Gorostidi, M. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y eltratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrologia 2014;34(3):302-16.

605
EVALUACIÓN DE LOS BIOMARCADORES URINARIOS PROTEICOS (IGFBP-7 Y TIMP-2) MEDIANTE NEPHROCHECK® COMO HERRAMIENTA PREDICTIVA DE FUNCION RETARDADA DEL INJERTO EN EL TRASPLANTE RENAL

R.J. García Martínez, S. Torres Robledillo, M. Ortiz Lasa, N.H. Cahuana Santamaria, T. Dierssen Sotos, A. González Castro, E. Rodrigo Calabria, J.C. Ruiz San Millan.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: Recientemente, se han identificado y han sido validados 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. 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 siete pacientes ingresados en la UCI en el POP inmediato de TP mediante la prueba Nephrocheck®, analizándose la puntuación de AKI® con el medidor Astute140® 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. Comparamos las medidas del tiempo de ingreso hospitalario y la puntuación Neprocheck® con el FRI usando la estadística descriptica y mediante la prueba t para muestras independientes y se empleó el test de correlación de Pearson para días de ingreso en el hospital y la puntuación AKI®. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® Statistics (IBM®) versión 25.

Resultados: El 71.4% de los pacientes reclutados eran varones y el resto mujeres con una edad media de 53,46 años (DE ± 18,28). La estancia media en UCI fue de 2,42 días y hospitalaria de 25,71. En cuanto a las comorbilidades, el 85,71% eran HTA, el 14,28% era obeso y el 28,57% era diabético. La causa más frecuente de TR fue glomerulonefritis hasta en un 42,85% y la procedencia del órgano en el 100% de los casos fue de injerto de cadáver. El valor medio de creatinina en el POP inmediato fue 4,63 mg/dL y el valor de Neprocheck® 0,94. La frecuencia de FRI fue del 28% con una supervivencia total del 100%. En el análisis de la relación del Neprochek® como herramienta predictiva del FRI el valor de p fue de 0.08 mientras que si encontramos una correlación positiva entre los días de ingreso en el hospital y la puntuación AKI® que fue de 0.85. Así mismo la correlación entre los días de ingreso en el hospital y la creatinina sérica post-trasplante fue de -0.35.

Conclusiones: El tiempo de ingreso hospitalario tiene una buena correlación positiva con la prueba de Nephrocheck® (ρ=0.85). Según la estadística descriptiva el FRI es más frecuentes en pacientes con un tiempo ingreso alto y que dan una puntuación de AKI® patológica (>2 (ng/mL)^2/1000). Este estudio es el punto de partida para poder confirmar que la prueba de Nephrocheck® podría ser útil en la predicción de FRI, aunque probablemente debido al escaso tamaño muestral actualmente no se puede afirmar.

Bibliografía:

- Federico Nalesso. Evaluating Nephrocheck® as a Predictive Tool for Acute Kidney Injury. L. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2020; 13: 85–96.

606
EVALUACIÓN DEL CRIBADO DE MICROALBUMINURIA EN UN HOSPITAL DE PRIMER NIVEL

R. Tejel Puisac, E. Lara Navarro, M.V. Barra Pardos, I. Moreno Gázquez.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: Las nefropatías proteinúricas pueden causar daño irreversible del parénquima, enfermedad renal crónica (ERC) y, finalmente, enfermedad renal terminal, si no se tratan. La ERC suele ser asintomática en sus primeras etapas. Sin embargo, determinadas pruebas de laboratorio rutinarias, como la tasa de filtración glomerular o la presencia de marcadores de daño renal, pueden ayudar a su diagnóstico. Por lo que el laboratorio clínico juega un papel crucial en su diagnóstico y posterior seguimiento.

La presencia de concentraciones elevadas de proteína o albúmina en orina, de modo persistente, es un signo de lesión renal y constituye, junto con la estimación del filtrado glomerular (FG), la base sobre la que se sustenta el diagnóstico de la ERC Su presencia identifica a un grupo de pacientes con un riesgo superior de progresión de la enfermedad renal y con mayor morbilidad cardiovascular

En los individuos sanos la excreción de albúmina en orina es inferior a 30 mg/día.

Cuando el espécimen empleado para su medida es una orina aleatoria, los resultados deben expresarse en forma de cociente entre la concentración de albúmina y creatinina en orina (ACR) para minimizar el efecto del grado de hidratación. El análisis de proteína en orina carece de suficiente sensibilidad para identificar la presencia de nefropatía diabética incipiente y aconsejan la determinación de albúmina, expresada como ACR y con periodicidad anual.

Un cribado es la aplicación sistemática de una prueba sobre una población sana para identificar a los individuos con riesgo de padecer una enfermedad.

Objetivo: Evaluar un método de cribado de las prestaciones diagnósticas de una tira reactiva para medir ACR. Tamizando las muestras de orina que serán cuantificadas, y estudiar los efectos económicos de su implementación.

Material y métodos: Durante un periodo de 7 meses (junio-Diciembre2021) se realizó el cribado en orina reciente mediante tira reactiva Meditape UC-11A (metodo semicuantitativo) con el sistema UN-Series de Sysmex, donde el análisis de creatinina se basa en el método de Benedict-Behre y el de albúmina en una reacción colorimétrica entre el indicador azul de tetrabromofenol y la proteína.

El punto de corte del cribado se estableció en 10mg/L de Albúmina y a los resultados positivos se le realizó la determinación cuantitativa en el equipo Cobas 6000/c501de Roche, utilizado una prueba inmunoturbidimétrica para la

albúmina y una prueba cinética colorimétrica basada en el método de Jaffé para la creatinina.

Resultados: De las 18197 solicitudes de determinación de Albúmina el 36% obtuvo un resultado positivo para el cribado. En la cuantificación el 53% de estas resultaron ser falsos positivos obteniendo una concentración <20mg/g de ACR.

Conclusiones: El presente estudio apoya el uso de la tira reactiva para identificar valores patológicos de albuminuria y ser medidos a través de métodos cuantitativos. Su aplicación supone una reducción de los recursos económicos, personales y temporales, por lo que se aumenta la eficiencia del proceso.

Bibliografía:

1. Park JI, Baek H, Kim BR, Jung HH. Comparison of urine dipstick and albumin:creatinine ratio for chronic kidney disease screening: a population-based study. PLoS One 2017;12:e0171106.
2. Sung K-C, Ryu S, Lee J-Y, Lee SH, Cheong E, Hyun Y-Y, et al. Urine albumin/creatinine ratio below 30 mg/g is a predictor of incident hypertension and cardiovascular mortality. J Am Heart Assoc 2016;5:e003245.
3. Salinas M, Lopez-Garrigos M, Flores E, Leiva-Salinas C, Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Tests. ANNALS EXPRESS: Urinary albumin: a risk marker under-requested in primary care in Spain. Ann Clin Biochem 2018;55:281–6.

607
EVALUACIÓN DEL FIB-4 EN POBLACION DE ESTUDIO. LAS PLAQUETAS, ¿FACTOR CONFUSOR?

L. De La Hoz Gil, T. Madero Jiménez, V. Boticario Calvo, S. Martín Garrido, V. Seijas Martínez-Echevarría.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: La fibrosis hepática es una de las principales complicaciones de la enfermedad metabólica asociada a hígado graso, cada vez más frecuente. Los métodos para su diagnóstico son invasivos o de alto coste, lo que ha promovido el desarrollo de índices séricos, como el FIB-4, que con datos analíticos y demográficos pueden estratificar la fibrosis hepática.

Objetivos:

- Analizar la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN) en nuestra población de estudio.
- Analizar la influencia de la cifra de plaquetas en el FIB-4.

Material y métodos: Se ha seleccionado un grupo de 249 pacientes de nuestro centro a los que se les había realizado Fibroscan en el periodo comprendido entre 2018-2021. Considerando el Fibroscan como técnica de referencia para el diagnóstico de fibrosis hepática, siendo F0-1 ausencia de fibrosis y F2-4 fibrosis moderada-avanzada, se ha comparado con los resultados del FIB-4.

El cálculo del FIB-4 consiste en: (Edad (años) x AST (U/L)) / Plaquetas ($x10^9$) x √ALT (U/L)). Para su interpretración se considera valor positivo aquel >3,25; negativo al <1,30 e indeterminado a los comprendidos entre 1,30-3,25.

Resultados:

	Fibroscan 0-1	Fibroscan 2-4	
FIB-4 positivo	21	6	27
FIB-4 indeterminado	41	48	89
FIB-4 negativo	46	87	133
	108	141	249

En base a los resultados obtenidos, la sensibilidad del FIB-4 en nuestra población es 19,44%; la especificidad 67,1%; el VPP 77,7% y el VPN 65,4%.

De los 249 pacientes estudiados, 84 de llos presentaron cifras de plaquetas <150 x 10^9/L. De éstos:

- 25 de ellos estaban en el grupo de FIB-4 positivo, siendo 20 F2-4 (80%) y 5 F0-1 (20%).
- 47 de ellos estaban en el grupo de FIB-4 indeterminado, siendo 20 F2-4 (42,55%) y 27 F0-1 (57,45%).
- 12 de ellos estaban en el grupo FIB-4 negativo, siendo 6 F2-4 (50%) y 6 F0-1 (50%).

Conclusiones:

- Los datos de Sensibilidad y Especificidad del FIB-4 no son suficientemente óptimos para el uso clínico en nuestra población. De ahí que sea un índice que deba usarse con mucha cautela o en combinación con otros como el NAFLD fibrosis score o el HEPAMET. En base a los valores predictivos, se ha apreciado que en aquellos pacientes en los que verdaderamente existía la fibrosis, el índice es capaz de clasificarlos de manera más acertada (VPP: 77,7%) que en los pacientes sanos (VPN: 65,4%).
- Las plaquetas constituyen un parámetro que afecta muy directamente a la fórmula. Se ha observado que en los pacientes con trombocitopenia leve (y a medida que esta es más grave, ocurre con mayor impacto), el valor del FIB-4 se ve sobreestimado. En el grupo de FIB-4 positivos, debido al daño hepático, la trombocitopenia es un signo habitual, no afectando tanto a la clasificación. Sin embargo, en los otros dos grupos se aprecia como el 57% en los indeterminados y el 50% en los negativos, fueron mal clasificados en base a su diagnóstico por Fibroscan, concluyendo que la trombocitopenia puede ser un factor confusor en la interpretación del índice.

608
FIB4 EN ATENCIÓN PRIMARIA COMO CRIBADO PREMATURO DE FIBROSIS HEPÁTICA

J. Torres Hernández, L. Navarro Casado, O. Baixauli Algilaga, P. Izquierdo Martínez, J. Martínez Mayordomo, A. Cerezo Nicolás, M.F. López Marín.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: La Enfermedad Hepática Grasa Asociada a Disfunción Metabólica presenta gran prevalencia y puede presentarse en estadios incipientes o ya avanzados (cirrosis, fallo hepático…). Las primeras etapas pueden resultar asintomáticas, por lo que un cribado temprano de pacientes de riesgo, especialmente en Atención Primaria (AP), permitiría su derivación a Atención Especializada (AE) para realizar pruebas confirmatorias (Fibroscan, OWLiver…). El marcador FIB-4 permite este cribado usando

parámetros analíticos comunes y baratos, demostrando buena correlación con el grado de fibrosis.

Objetivos: Conocer la distribución de valores de FIB-4 en la población de nuestra área sanitaria, con el fin de estudiar su posible implantación.

Materiales y métodos: Se realizó la extracción de datos anonimizados desde el SIL (Omega3000) para calcular el indicador FIB-4 en analíticas del periodo 2019-2021 usando la fórmula *(EDAD*GOT)/(PLA*(GPT)$^{1/2}$)*. Los casos se asignaron a las categorías "No patológico", "Patológico" o "Zona gris". Se empleó el software R y los métodos U-Mann-Whitney, Chi-cuadrado y regresión logística.

Resultados: Se obtuvieron 332989 analíticas (44% varones, 56% mujeres) procedentes de AP (66%) y de un total de 10 servicios de AE (34%). Los datos más relevantes se muestran a continuación:

Ámbito	**N**	**Edad** *Media*	**FIB-4** *Media (Mediana)*	**N. Patol. <1.3%**	**Gris 1.3-3.25%**	**Patol. >3.25%**
P. Gen.	332989	58	1.38 (1.10)	60.7	31.8	7.5
Varón	146441	59	1.51 (1.17)	56.5	34.2	9.3
Mujer	186548	58	1.28 (1.04)	64.0	29.9	6.1
A.P.	220381	55	1.21 (1.03)	65.6	29.7	4.7
Varón	90379	56	1.30 (1.10)	61.4	32.8	5.8
Mujer	130002	55	1.15 (0.98)	68.5	27.6	3.9
A.E.	112608	63	1.72 (1.27)	51.1	35.7	13.2
Varón	56062	63	1.85 (1.33)	44.5	36.4	15.1
Mujer	56546	64	1.59 (1.22)	53.6	35.1	11.3

En todos los casos se descartó la normalidad de la distribución de FIB-4 ($p<0.001$) y las diferencias de valor observadas entre sexos fueron significativas ($p<0.001$), así como la diferencia de proporciones entre sexos las tres categorías patológicas ($p<0.001$).

Se observó una tendencia positiva en la proporción de casos positivos y "grises" respecto a los negativos al avanzar la edad, siendo más acusada en AP que en AE, aunque con ascenso más tardío.

	Ordenada	Beta	Valor-p (beta)
P. general	-6.8262	0.0960	<0.001
A.P.	-7.7874	0.1097	<0.001
A.E.	-5.4087	0.0769	<0.001

Conclusión: La prevalencia de un FIB-4 patológico es menor en AP que en AE, aunque supone una población por los potenciales casos aun no conocidos.

Casi un 30% de las peticiones de AP se localizan en la "zona gris", potenciales candidatos "desconocidos" que podrían estar desarrollando la enfermedad de forma silente.

La implantación del marcador FIB-4 en AP en pacientes de mediana edad permitiría de una manera sencilla, barata y automatizada detectar pacientes de riesgo que mediante la toma de medidas higiénico-dietéticas o su derivación a Atención Especializada permitan ahorrar en los costes asociados a la progresión de la patología. El cálculo automático o sólo bajo sospecha clínica debe valorarse de acuerdo al tipo de población y a los recursos disponibles en AE.

Estudios futuros con sub-poblaciones específicas permitirán obtener mayor información.

Bibliografía:

- Guerra-Ruiz, A. R. et al. "Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica" Ad.Lab.Med. (2021) 2(2) 209-219.
- Sterling, R. K. et al. "Development of a simple noninvasive index to predict significan fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection" Hepatology (2006) 43(6) 1317-1325.
- Shah, A. G. et al. "Comparison of Noninvasive Markers of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease" Clinical Gastroenterology and Hepatology (2009) 7(10) 1104-1112.

609
GLOMERULONEFRITIS C3 EN UNA NIÑA DE 8 AÑOS. PAPEL DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

C. Hernández Hernández, J. Ferriz Vivancos, A. Sierra Rivera, P.J. Villafruela Rodriguez, Y. Pastor Murcia.

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

Introducción: La glomerulonefritis (GN) C3 en una enfermedad rara que pertenece al grupo de GN membranoproliferativas (MP). En estos pacientes, el sedimento urinario revela hematuria, típicamente con hematíes dismórficos. Hay un grado variable de proteinuria y creatinina sérica. Puede desarrollarse un síndrome nefrótico y cursa frecuentemente con hipocomplementemia. Existen dos grandes tipos de GNMP: la mediada por inmunocomplejos (GNMP-IC) y, menos frecuente, la mediada por complemento (GNMP-MC). El diagnóstico diferencial se obtiene por estudio de inmunofluorescencia (IF) directa en un corte histológico del glomérulo y por los niveles plasmáticos del complemento. La GNMP-MC engloba a su vez la enfermedad por depósitos densos (EDD) y la GN C3, que se diferencian entre sí a nivel de microscopía electrónica (ME) por la apariencia y localización de los depósitos, más extensos y electrodensos en la EDD.

Exposición del caso: Se describe el caso de una niña de 8 años que acude a urgencias por presentar un segundo episodio de hematuria macroscópica (orina color coñac) en menos de 4 meses. Sin antecedentes de enfermedad renal en rama materna. Se descarta inicialmente causas secundarias a infección (estreptococo y serología), coagulopatías y autoinmunidad (estudio vasculitis, enfermedad hepática y anticuerpos (Ac) antinucleares). Presenta función renal mantenida (Aclaramiento de creatinina: 117 ml/min/1,73cm2) con proteinuria en rango nefrótico (albúmina: 3g/dl; albúmnia/creatinina: 2720 mg/g), presencia de hematíes dismórficos en orina (células G1 >5%) y depleción de C3 que orienta a una glomerulopatía hipocomplementémica. Se programa biopsia renal y estudio del complemento. El corte histológico muestra un patrón membranoproliferativo, donde la IF revela depósitos de C3 y ausencia de IC, que orienta a una GNMP-MC. Se detectan Ac frente a la convertasa del C3 de la vía alternativa del complemento (no factor C3Nef) y alteraciones genéticas de la fracción C3 del complemento que apoyan el diagnóstico. La ME muestra pequeños depósitos poco

electrodensos por lo que se diagnostica a la paciente de una GN C3.

Discusión: El diagnóstico definitivo de la GNC3 se realiza mediante biopsia renal. La IF y la ME van a ser los elementos necesarios para el diagnóstico de esta entidad y poder diferenciar entre los dos tipos de GNMP-MC. Sin embargo, el hallazgo de los hematíes dismórficos (células G1) resulta crucial para orientar al clínico desde un principio hacia una afectación glomerular.

Ante una sospecha clara de GNMP-MC hay que buscar mutaciones en los genes de los factores del complemento o autoanticuerpos frente a proteínas reguladoras del complemento como el factor H o la convertasa C3. El Ac más frecuente contra la convertasa C3 es el C3Nef, que resultó negativo en este caso. Si se identifica una mutación potencialmente causal en el paciente, los familiares deben someterse a pruebas genéticas y, si se precisa, a un estudio analítico para evaluar la presencia de hipocomplementemia y el grado de afectación renal. Puede haber progresión a la insuficiencia renal terminal, por lo que es crucial el diagnóstico precoz en estos pacientes ante una sospecha de GN.

Bibliografía:

- Fernández, M. P., Torres, C. C., & Ramos, J. M. (2019). Glomerulonefritis crónicas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, *12*(80), 4725-4734.
- Cavero, T., & Praga, M. (2016). Glomerulopatía C3:¿ qué sabemos de esta entidad?. *Nefrología*, *8*(2), 95-107.

610
HALLAZGO DE CÉLULAS UMBRELLA EN SEDIMENTARIO URINARIO

S. Arjona Hernández, C. Laffitte Redondo, O. Diz Mellado.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: Las células *Umbrella* forman la capa más externa del epitelio vesical estratificado o urotelio, formando una barrera impermeable que separa el espacio urinario de la capa muscular subyacente. Estas células —con frecuencia multinucleadas (2-55 núcleos)— experimentan cambios morfológicos profundos y reversibles, de forma que adquieren forma de paraguas invertido cuando la vejiga está vacía, y forma plana y escamosa a medida que esta se llena, manteniendo al mismo tiempo una barrera estrecha para el transporte paracelular (1).

Caso clínico: Paciente de 77 años que ingresa en la unidad de Cardiología por estenosis aórtica severa para la implantación de válvula aórtica transcatéter (TAVI). Previamente a la intervención, se cursan analítica de suero y sistemático de orina, donde únicamente se objetivan ligera elevación de PCR (12.6 mg/dl; VR: 0-5), y 60 hematíes/ µl, respectivamente. Ante la detección de hematuria en tira reactiva de orina, se procede a la revisión del sedimento urinario, donde impresiona la presencia de abundantes células multinucleadas. Se decide entonces realizar la citocentrifugación y tinción con panóptico rápido de la muestra, evidenciándose abundantes células con múltiples núcleos redondeados y de igual configuración, nucleolos prominentes, y citoplasma cúbico, abundante y vacuolizado.

Discusión: El hallazgo de células con cierta atipia respecto a la celularidad predominante en el sedimento urinario puede conducir a errores interpretativos y, en consecuencia, diagnósticos (2). Si bien las características morfológicas de las células *Umbrella* pueden en un principio sugerir malignidad por su relativa homología morfológica con células neoplásicas, su presencia en el sedimento urinario es completamente benigna (3).

En el presente caso, la ausencia de signos sugestivos de insuficiencia renal, o imagen indicativa de tumoración, motivaron la investigación sobre el hallazgo citológico, que resultó tratarse de células *Umbrella.* El descubrimiento y documentación sobre este tipo de células —hasta ahora desconocidas por nuestros facultativos, al tratarse de un hallazgo muy inusual— evitó su información al clínico como un hallazgo sugestivo de malignidad, optándose finalmente por no informar de su presencia, al carecer de relevancia clínica.

Es por ello que esta esta tipología celular debe ser fácilmente reconocida por el especialista del laboratorio, para evitar proporcionar al clínico información errónea que pueda conducir a la realización de pruebas innecesarias y causar una importante carga de estrés y ansiedad en el paciente.

Bibliografía:

1. Eaton AF, Clayton DR, Ruiz WG, Griffiths SE, Rubio ME, Apodaca G. Expansion and contraction of the umbrella cell apical junctional ring in response to bladder filling and voiding. MboC. 30(16), 2019, 1879-2095.
2. Renshaw AA, Gould EW. High-Grade Urothelial Carcinoma on Urine Cytology Resembling Umbrella Cells. Acta citol. 62(1), 2018, 62-67.
3. Glass R, Rosen L, Chau K, Sheikh-Fayyaz S, Farmer P, Coutsouvelis C et al. Cytomorphological Features in Atypical Urine Specimens following Application of The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 62(1), 2018, 54-61.

611
HALLAZGOS INUSUALES EN EL SEDIMENTO DE ORINA DE UNA PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

P. Izquierdo Martínez, F. Macho Carballido, J.Á. Jiménez García, P. Juan García, L. Navarro Casado.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: El poliomavirus BK es un virus que se transmite a través de secreciones respiratorias y que tiene tropismo por las células de epitelio del trato genitourinario, en las que permanece de forma latente. Se ha detectado viruria hasta en el 60% de la población inmunocomprometida, en la que, ocasionalmente, puede evolucionar a viremia y a nefropatía BK, caracterizada por una inflamación tubulointersticial que puede desencadenar fallo renal. Por ello, en pacientes trasplantados se hace seguimiento de la viremia BK por el riesgo asociado de pérdida de injerto.

Exposición del caso: Mujer de 76 años que acude a urgencias por fiebre de hasta 39°C de varios días de evolución. Entre los antecedentes de interés destacan lupus

eritematoso sistémico, en tratamiento crónico con corticoides, insuficiencia renal crónica, con valores medios de creatinina de 1.4mg/dL [0.7-1.2] y mielofibrosis autoinmune secundaria a lupus.

Se solicita analítica urgente, con los siguientes resultados: creatinina 2.24mg/dL [0.7-1.2], PCR 198mg/dL [0-5], hemoglobina 8.7mg/dL [12-16], neutrófilos: 840/µL [1800-7500] y plaquetas: 53000/µL [140000-400000]. En el estudio del sedimento de orina destaca la presencia de escasos cilindros granulosos y abundantes células de aspecto tubular infectadas por Poliomavirus BK denominadas *decoy cells* o células señuelo.

La paciente ingresa en el servicio de hematología para completar el estudio de pancitopenia. En el estudio de biopsia de medula ósea se objetiva una distribución irregular del parénquima y la grasa, con áreas acelulares y otras hipercelulares con acúmulos linfocitarios CD8+.

El estudio de biología molecular revela viremia positiva para citomegalovirus (CMV) y Poliomavirus BK (BKV), con carga viral de 20235 y 2073 copias, respectivamente. La viremia de CMV negativizó tras tratamiento con ganciclovir, mientras que la viremia de BKV alcanzó dos semanas después 11250 copias. El último día de ingreso, la viruria de BKV dio un resultado positivo del orden de 10^8.

Discusión: La presencia de células señuelo en el sedimento de orina es el primer hallazgo observado en una infección por BKV. Estas se caracterizan por presentar un núcleo redondeado, agrandado y excéntrico, simulando "escapar del citoplasma", en el que la partícula vírica desplaza la cromatina a la periferia nuclear. En ciertos casos se pueden confundir con atipias uroteliales o con células de carcinoma urotelial.

El hallazgo inicial de estas células en el contexto clínico de la paciente permite orientar al clínico hacia la petición de pruebas complementarias que confirman la presencia del virus BK en orina y sangre, alcanzando así un diagnóstico presuntivo de nefropatía BK, a falta de confirmación histológica.

La nefropatía BK en pacientes con lupus se ha observado en contexto de un daño preexistente en el riñón. Además, el tratamiento con ciclofosfamida y corticoides, una disminución del recuento de linfocitos CD4+ y la infección por CMV, pueden aumentar el riesgo de reactivación.

Este caso refleja la importancia del estudio del sedimento urinario en el diagnóstico diferencial de la nefropatía BK y pone atención en la detección de células señuelo en otros pacientes inmunocomprometidos, especialmente si presentan clínica febril y empeoramiento de la función renal.

Bibliografía:

- Gupta, N. Review article: BK virus in systemic lupus erythematosus. *Pediatric Rheumatology*, *13*(34), (2015), 1–11.
- Fogazzi, G. B. The urinary sediment in the main diseases of the kidney and of the urinary tract. *The urinary sediment: An integrated review,* (2009), 198–206.
- Rodríguez-Benot, A. Nefropatía por poliomavirus BK. Diagnóstico y tratamiento. *Revista Española de Nefrología*, *9*(2), (2018), 50–66.

612
HIPERFOSFATEMIA POR ENEMAS DE FOSFATO: A PROPÓSITO DE UN CASO

I. Pereira González, A. García Narbon, S. Serrano Martínez, M.D.P. Vicente De La Morena, M.C. Calderón Alva.

Hospital General Virgen de la Luz, Cuenca.

Introducción: La hiperfosfatemia se define por una concentración de fósforo sérico superior a 5 mg/dl en adultos y a 6 mg/dl en niños. La hiperfosfatemia aguda ocurre por la presencia de daño tisular en rabdomiolisis, traumatismos, crisis de lisis tumoral, hipoparatiroidismo o por intoxicación con fuentes exógenas de fósforo tras la administración de enemas de fosfato y soluciones orales.

La hiperfosfatemia por enemas de fosfato es más frecuente en pacientes ancianos, con deshidratación, insuficiencia renal o hepática o con consumo de fármacos que deplecionan el volumen.

Esta patología se acompaña de alteraciones metabólicas como hipocalcemia, hipomagnesemia, insuficiencia renal y alteraciones del potasio que se acompaña de pérdida de peso, náuseas, vómitos o deshidratación.

El tratamiento de la hiperfosfatemia tiene como objetivo la excreción urinario de fosfato mediante hidratación forzada y tratar la hipocalcemia acompañante con gluconato cálcico. En caso de insuficiencia renal la única medida efectiva es la diálisis.

Exposición del caso: Paciente de 78 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, enfermedad renal crónica. Acude a urgencias, derivado de su centro de salud, por presentar un cuadro de vómitos marronáceos y deposiciones diarreicas. En la exploración física destaca abdomen plano, blando y depresible sin dolor a la palpación, sin signos de irritación peritoneal, ni masas ni megalias. Se realiza radiografía, donde se observan heces en marco cólico y en ampolla rectal, abdomen con asas intestinales distendidas.

En el control analítico realizado en urgencias no mostraba alteraciones reseñables, salvo una elevación de urea de 91 mg/dl (17-48 mg/dl) y creatinina de 2.23 mg/dl (0.67-1.17 mg/dl).

Se decide su ingreso en el servicio de medicina interna y se le pautan enemas para conseguir al menos tres deposiciones abundantes. Tras realizar un control analítico se observa hipocalcemia de 8 mg/dl (8.8-1.0 mg/dl), hipopotasemia de 3,1 mg/dl (3.3-5.1) e hiperfosfatemia de 11.1 mg/dl (2.5-4.5 mg/dl).

Para tratar las alteraciones electrolíticas se administra gluconato cálcico, sulfato de magnesio y suero de cloruro potásico mejorando la hiperfosfatemia en analíticas posteriores.

Discusión: Este caso demuestra la importancia del laboratorio en las decisiones clínicas, ya que las variaciones hidroeléctricas observadas llevaron a evidenciar una grave hiperfosfatemia y permitieron actuar de forma urgente ajustando el tratamiento.

También destaca el papel del laboratorio para el seguimiento de los pacientes tratados con enemas de fosfato, principalmente en pacientes con patologías de base y ancianos.

Bibliografía:

- Neira Álvarez M, Arias Muñana E, Bielza Galindo

R, Gómez Cerezo J. Hiperfosfatemia y perforación rectal; complicaciones asociadas al uso de enemas de fosfato. Revista Española de Geriatría y Gerontología. Vol.50. 2015; 97-98.

613
HIPONATREMIA: OSMOSIS MEDIDA Y CALCULADA

S.O. Makrini, M.M. Román, R.L. Salas, P.M. Santillan, S.J. Sanchez, L.C. Guayerbas, I.A. Gómez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: La hiponatremia se define como un trastorno hidroelectrolítico en el que la concentración sérica de sodio es <135 mmol/L. Siendo un hallazgo común en la práctica clínica, se asocia con una prolongación de la estancia hospitalaria y un aumento de la morbimortalidad.

Presente en diversas patologías, es fundamental filiar su causa y para ello, la osmolalidad supone una gran ayuda. Mide la cantidad de partículas osmóticamente activas presentes en plasma y refleja el estado hídrico del paciente. Este parámetro puede ser medido o estimado a partir de las concentraciones de los principales solutos presentes en sangre, y permite discernir entre verdadera y pseudo-hiponatremia.

Objetivos: Analizar los factores epidemiológicos asociados a hiponatremia en sus distintos grados, así como comparar la osmolalidad calculada y medida.

Material y métodos: Se han seleccionado un total de 600 muestras con medición sérica de sodio < 135mmol/l en Alinity c de Abbot, que además tenían la ósmosis calculada mediante la fórmula [OSMc= (1.86*[Sodio])+([Glucosa]/18)+([Urea]/6) y medida en Osmómetro OM-6050, durante un periodo de 12 meses (Marzo 2021-22).

Se clasificaron por grado de hiponatremia leve (134-130 mmol/l), moderada (129-125 mmol/l) y severa (<124 mmol/l).

Las muestras que presentaban una osmolalidad, tanto medida como calculada, inferior a 275 mOsm/kg se consideraron hipotónicas.

Para estudiar el ajuste a una distribución normal se escogió test estadístico de Shapiro–Wilk. Para el análisis comparativo entre ambas técnicas se empleó la prueba de regresión lineal no paramétrica Passing-Bablock, el método grafico de Bland-Altman y el coeficiente de correlación de Spearman.

El análisis estadístico se ha realizado en MedCalc, RComander y Excel.

Resultados: La media de edad de los pacientes fue 72,7 años (p25-p75: 61,4- 86,3).

La distribución por sexos y grados se resumen en la siguiente tabla observándose un ligero predominio en mujeres:

SEXO	HIPONATREMIA			
	LEVE	MODERADA	SEVERA	Total
Hombre	59 (9,8%)	130 (21,7%)	64 (10,7%)	253 (42,2%)
Mujer	83 (13,8%)	167 (27,8%)	97 (16,2%)	347 (57,8%)
Total	142 (23,7%)	297 (49,5%)	161 (26,8%)	600 (100,0%)

En una tabla 2x2 se enfrentaron las muestras consideradas hipotónicas en función del criterio de medición y cálculo observándose que 201 muestras que presentaban un cálculo inferior a 275 mOsm/kg, al ser medidas arrojaban un resultado superior.

	HIPOTONICIDAD SEGÚN CÁLCULO		
HIPOTONICIDAD SEGÚN MEDIDA	NO	SI	**Total**
NO	67	201	268
SI		332	332
Total	**67**	**533**	**600**

Los datos se alejan de una distribución normal (p valor < 0.05).

La recta de regresión de Passing-Bablock presenta una pendiente de 0,8182 (IC 95% 0,7931- 0,8421) y una ordenada de 32,0909 (IC 95% 25,6842-38,793). El análisis gráfico de Bland-Altman reveló una diferencia media de 19,5567 (IC 95% 18,6002 -20,5131). Coeficiente de correlación 0,8534118.

Conclusiones: En muestras hiponatrémicas la osmolalidad calculada y medida no son intercambiables puesto que se observan diferencias sistemáticas y proporcionales, siendo la osmolalidad calculada superior a la medida.

La diferencia entre ambas se denomina gap osmótico, e indica la presencia de una sustancia osmóticamente activa (tóxicos, fármacos…), no contemplada en el cálculo.

Aportar ambas datos permite conocer mejor las causas del trastorno.

Bibliografía:

- Castellanos, L., Cárdenas, L. and Carrillo, M., 2022. *Revisión Hiponatremia*. [online] Scielo.org.pe. Available at: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2016000400010> [Accessed 1 May 2022].
- Spasovski, G., Vanholder, R., Allolio, B., Annane, D., Ball, S., Bichet, D., Decaux, G., Fenske, W., Hoorn, E., Ichai, C., Joannidis, M., Soupart, A., Zietse, R., Haller, M., van der Veer, S., van Biesen, W., Nagler, E., Gonzalez-Espinoza, L. and Ortiz, A., 2017. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología*, 37(4), pp.370-380.

614
HIPOPOTASEMIA GRAVE SINTOMÁTICA ASOCIADA A POSIBLE SÍNDROME DE BARTTER

A. Bravo Gómez, C. Montero Domínguez, E. Llorente Martín, A.E. Zamora Trillo, M. García Gámiz, C. Puertas López.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La hipopotasemia (K<3,5mmol/L) puede producirse por diferentes mecanismos: falta de aporte, redistribución hacia el espacio intracelular, pérdidas extrarrenales (habitualmente digestivas) y pérdidas renales. Si la pérdida renal es alta (>20mmol/24h), hay que pensar en un exceso de mineralocorticoides, en la presencia anormal de aniones en el túbulo contorneado distal o en tubulopatías

como el síndrome de Bartter o el síndrome de Gitleman. El síndrome de Bartter es una tubulopatía rara, con alteración de la reabsorción del potasio, el sodio y el cloro en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Clínicamente se caracteriza por alcalosis metabólica hipopotasémica, hipercalciuria y normotensión.

Exposición del caso: Presentamos un varón de 34 años que acude a urgencias por cuadro de parestesias y pérdida de fuerza en las 4 extremidades, acompañado de diarrea sanguinolenta de varios días de evolución. Presenta antecedentes personales de hipopotasemia (2.5mmol/L) (3.5-5.2) asociado con microhematuria, sin antecedentes familiares conocidos. Niega consumo de laxantes o diuréticos.

Los resultados analíticos mostraron alcalosis metabólica [pH 7.56 (7.31-7.41); [$HCO3^-$ 52 mmol/L (22-30)], leucocitosis (>18.000/µL), rabdomiolisis [CK: 18.440 UL (39-308)] con función renal preservada y alteraciones hidroelectrolítica severas: hiponatremia (Na 125mmol/L) (135-145); hipopotasemia (K 1.4mmol/L) (3.5-5.2); hipofosfatemia (P 1.3mg/dL) (1.6-2.5), hipocalcemia (Ca 4.5mg/dL) (8.3-10.2), hipomagnesemia (Mg 0.9mg/dL) (1.6-2.5).

Presenta potasio en orina de 273 mmol/24h (25-100), con gradiente transtubular de potasio de 8, Cl en orina de 78mmol/24h (110-250), Ca de 658 mg/24h (100-300) y un pH urinario de 8.5.

Durante el ingreso se objetiva normalización de las cifras de potasio con reposición mediante fluidoterapia, con reaparición de la hipopotasemia (1.1 mmol/L) e hipomagnesemia (1.3 mg/dL) cuando se suspende el tratamiento con Espironolactona. Se mantiene la poliuria y polidipsia, pero con mejoría clínica y valores de CK en descenso.

Dado antecedentes personales de hipopotasemia, pero no acompañados de parestesias o calambres, hace pensar en una hipopotasemia crónica.

Teniendo en cuenta estos datos, asociados a valores normales de presión arterial (110/70 mmHg) y la presencia de alcalosis renal, el cuadro sería compatible con una tubulopatía renal, concretamente con el síndrome de Bartter. En el diagnóstico diferencial con el síndrome de Gitleman es fundamental la hipercalciuria y la hipomagnesemia, asociadas a normotensión, presentes en el paciente.

En el momento del alta, el paciente se encuentra estable, tolerando el aporte de cloruro potásico con cifras de K de 3.4 mmol/L; pH 7.41 con bicarbonato de 28 mmol/L; Na de 135 mmol/L; Ca 9.6 mg/dL y Mg 1,6 mg/dL.

Discusión: El síndrome de Bartter es una enfermedad recesiva poco frecuente causada por mutaciones en genes que codifican proteínas que transportan iones a través de las células renales.

En este tipo de enfermedades, es importante llevar a cabo un correcto diagnóstico, diferenciándolo de otras tubulopatías, para el que es esencial la determinación de los parámetros bioquímicos afectados.

El control analítico es determinante para tratar y corregir las alteraciones hidroelectrolíticas presentes, de esta manera el paciente podrá tener una evolución normal y un pronóstico favorable.

Bibliografía:

- Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. Pediatr Clin North Am. 2019 Feb;66(1):121-134.
- Mrad FCC, Soares SBM, de Menezes Silva LAW, Dos Anjos Menezes PV, Simões-E-Silva AC. Bartter's syndrome: clinical findings, genetic causes and therapeutic approach. World J Pediatr. 2021 Feb;17(1):31-39.
- Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, Bertholet-Thomas A, Calo LA, Capasso G, Emma F, Schlingmann KP, Singh M, Trepiccione F, Walsh SB, Whitton K, Vargas-Poussou R, Bockenhauer D. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. Kidney Int. 2021 Feb;99(2):324-335.

615
IMPACTO EN LA CARGA ASISTENCIAL DE LAS CONSULTAS DE GASTROENTEROLOGÍA DE LA APORTACIÓN DEL FIB-4 DESDE EL LABORATORIO

S. Jiménez Sánchez, M. Menacho Román, L. Caja Guayerbas, S. Ouriach Makrini, M. Linares Torres, L. Alcázar García, P. Mediavilla Santillán, I. Arribas Gómez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: La presencia de fibrosis es el principal factor de morbi-mortalidad por causa hepática, siendo la biopsia hepática (método invasivo) el método de referencia para su diagnóstico. Actualmente se estudia la utilidad de métodos no invasivos como el FIBROSIS-4 SCORE (FIB-4). La utilización de este indicador es factible desde el laboratorio, para poder seleccionar y reducir la necesidad de biopsia hepática y con ella sus riesgos, a aquellos pacientes que tengan un riesgo elevado de desarrollar cirrosis.

Objetivo: Análisis descriptivo del FIB-4 en función del sexo y la edad y evaluación del impacto en la carga asistencial en las consultas de gastroenterología de la aportación de este índice.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de las peticiones de Atención Primaria (AP) que tienen solicitadas de forma simultánea AST, ALT y plaquetas durante el mes de marzo de 2022. Se determina AST y ALT en Alinity c (Abbott) y plaquetas en Sapphire.

El marcador bioquímico FIB-4, se calcula a partir de los valores de AST, ALT, plaquetas y edad del paciente, clasificándose en: <1,45: cirrosis menos probable; 1,45-3,25: indeterminado y >3,25: cirrosis más probable.

El análisis estadístico se realiza mediante R.

Revisión de las historias clínicas de los pacientes clasificados en “Cirrosis más probable”.

Resultados: Debido a un protocolo de adecuación a la demanda de realización de AST según el resultado de ALT (ejecución del AST si ALT>60U/L), de las 16918 analíticas solicitadas desde AP, se ha calculado en 435 peticiones (2,6%) el valor de FIB-4.

De las 435 peticiones, con mediana de edad de 51,5 años, de las cuales 264 (60,7%) corresponden a hombres. La distribución del FIB-4 con mediana y p25-p75 fue de 1,18 (0,71-1,89).

	Sexo N (%)		
	Hombre	Mujer	TOTAL N (%)
Cirrosis más probable	21 (8)	18 (10,5)	39 (9)
Indeterminado	78 (29,5)	55 (32,2)	133 (30,6)
Cirrosis menos probable	165 (62,5)	98 (57,3)	263 (60,5)

Se analiza si existen diferencias significativas en función del sexo vs edad y sexo vs FIB-4, mediante U de Mann-Whitney.

SEXO	Edad (años)	FIB-4
Hombre	48,13	1,05
Mujer	56,19	1,32
p	**<0,001**	0,062

De la revisión de las 39 peticiones clasificadas como "Cirrosis más probable", 4 tenían diagnóstico de cirrosis hepática y otras 4 tenían solicitado el diagnóstico por imagen.

Conclusiones: El uso de este índice de riesgo (sesgado debido a un protocolo de adecuación a la demanda) se aplica en aquella población que presenta alteraciones de la función hepática. Se observa que aparecen valores más altos en mujeres que en hombres (aunque no es estadísticamente significativo) y que las mujeres presentan una edad superior. La aportación de este índice ofrece un valor añadido en el informe, ya que, tras la revisión, el 78,5% de los pacientes con alto riesgo no estaban diagnosticados. Además, la inclusión de este comentario no supone un desbordamiento en la atención de las consultas de gastroenterología (39 pacientes en 22 días laborables/mes equivale a 1,8 pacientes adicionales por día).

616
IMPORTANCIA DEL SEDIMENTO URINARIO EN LA CISTINURIA: A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Martínez Carreras, I.M. Portell Rigo, S. Martínez Martín, M.B. Sanz Pinazo, M.P. Benayas Bellido, C. Avivar Oyonarte.

Hospital de Poniente, El Ejido.

Introducción: La cistinuria es una enfermedad metabólica hereditaria de carácter autosómico recesivo. Tiene una prevalencia global de 1:7000 y se debe a mutaciones en la superfamilia de los genes SLC (SLC3A1 y SLC7A9), lo que ocasiona un defecto del trasporte transepitelial del aminoácido cistina, y de los aminoácidos dibásicos: ornitina, lisina y arginina. Esto tiene como resultado una disminución de la absorción de estos aminoácidos en el intestino y a nivel renal. El exceso en la orina y su gran insolubilidad a pH ácido genera la formación de cálculos urinarios de cistina. Esta litiasis renal clínicamente se manifiesta con hematuria, dolor lumbar y/o cólicos nefríticos de repetición, lo que puede dar lugar a infección urinaria, obstrucción de las vías urinarias e incluso pielonefritis aguda o insuficiencia renal.

A continuación, se reporta el caso de un paciente que acude a urgencias por recidiva de litiasis renal de cistina diagnosticada en la infancia.

Exposición del caso: Paciente varón de 20 años de edad con antecedentes personales de insuficiencia renal obstructiva en la infancia en estudio por Urología de litiasis por cistina, acude a urgencias por sintomatología persistente que impide el descanso nocturno con dolor lumbar y polaquiuria.

En la ecografía bilateral de riñón y vía urinaria se observan ambos riñones de forma y tamaño habitual sin evidencia de hidronefrosis. Se identifican dos macrolitiasis de aproximadamente 12 y 14,4 mm en grupo calicial inferior derecho.

El sedimento urinario, realizado por microscopia digital automática sobre muestra de orina centrifugada en el equipo sediMAX conTRUST PRO de Menarini Diagnostics, muestra abundantes cristales de cistina, con forma prismática hexagonal, planos, incoloros y transparentes, aislados y formando maclas, así como hematuria abundante.

En la orina de 24 horas la excreción de cistina fue de 2458 mg/24h [7-67] determinada por cromatografía líquida/Tándem masas (LC-MS/MS). Excreción de citrato <87 mg/24h [140-940]; excreción de oxalato 47 mg/24h [13-38]; excreción de ácido úrico 1261 mg/24h [250-750]; excreción de proteínas 0,21 mg/24h [0,05-0,08]. Sodio 164 mEq/L [20-110]; Cloro 132 mEq/L [50-125]; Calcio 6,7 mg/dL [7-24]; Potasio y Fósforo normales.

En suero urea de 56 mg/dL [17-43]. Creatinina, iones y resto de parámetros bioquímicos normales.

Se ajusta el tratamiento a acetazolamida, captopril y citrato potásico con seguimiento cada 6 meses por Urología y se procede al alta.

Discusión: Los cálculos de cistina son de color amarillento, de brillo perlado y radiopacos. Sin embargo, la radiografía de abdomen es poco sensible para detectarlos y se observan solamente en el 50% de los pacientes afectados. Es por ello, que el laboratorio juega un papel fundamental tanto en el diagnóstico definitivo como en el seguimiento, mediante una prueba tan asequible como el sedimento urinario para la detección de cristales de cistina como signo patognomónico. Su diagnóstico precoz es importante para instaurar medidas higiénico dietéticas adecuadas, alcalinizar la orina y aumentar la diuresis, con el fin de prevenir recidivas, evitar la aparición de complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes que requieren un estrecho seguimiento dada la elevada recurrencia litiásica.

Bibliografía:

- Cistinuria: la importancia del sedimento. Rev Lab Clin. 2019; 12(4):161-164.
- Chillaron J, Font-Llitjos M, Fort J, Zorzano A, et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. Nature reviews Nephrology 2010; 6(7): 424-434.
- Roussaud F, Lopez de Heredia M, García S, Nunes V, Angerri O. Nefrología al día. Cistinuria. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/272
- Cistinuria. Manual MSD
- Cistinuria. Orphanet

617
INTERCAMBIABILIDAD DE LOS RESULTADOS DE CONCENTRACIÓN DE GASTRINA OBTENIDOS CON MAGLUMI™ 1000 E IMMULITE 2000 XPI Y ELABORACIÓN DE VALORES DE REFERENCIA PROPIOS

T. Escartín Díez, B. Fernández Cidón, P. Alía Ramos.

Hospital Universitari de Bellvitge, L´Hospitalet de Llobregat.

Introducción: La gastrina es una hormona peptídica producida y almacenada por las células G de la mucosa antral del estómago y su función es estimular la secreción gástrica de ácido clorhídrico. Existen 5 formas biológicamente activas, siendo la gastrina-34 (Gas-34) y la gastrina-17 (Gas-17) las formas mayoritarias en plasma. La medida de la concentración de gastrina está indicada en el diagnóstico de enfermedades gastrointestinales, teniendo especial importancia en el diagnóstico gastrinomas, causantes del síndrome de Zollinger-Ellison.

Actualmente en la industria del diagnóstico in vitro existen varios inmunoensayos y radioinmunoensayos para la determinación de la concentración de gastrina, pero la gran mayoría son métodos manuales. Entre los métodos automatizados, encontramos el sistema de medida Immulite 2000 XPi (Siemens Healthineers) para la determinación conjunta de Gas-34 y Gas-17, y el Maglumi™ 1000 (Snibe Diagnostic) para la determinación de Gas-17.

Objetivos:

- Comparar los resultados de concentración de Gastrina obtenidos con Maglumi™ 1000 (método evaluado) y los obtenidos con Immulite 2000 XPi (método de referencia).
- Elaborar un intervalo de referencia propio para la determinación de concentración de sustancia de Gastrina-17 con Maglumi™ 1000.

Material y método: Para el estudio de intercomparación, se procesan por ambos analizadores 59 muestras de suero recogidas en tubos BD Vacutainer®SSTTMII Advance (Ref.366468) y centrifugadas durante 10 min a 2500xg. Se aplica el método no paramétrico de regresión de Passing-Bablok, utilizando Analyse-it®.

Se evalúa también la concordancia según la clasificación que se hace de los resultados en función del intervalo de referencia correspondiente a cada procedimiento de medida (4,77-62,31 pmol/L para Immulite, y 1,7-7,6 pmol/L para Maglumi).

Para la elaboración de un intervalo de referencia propio, se toman 80 muestras de suero de individuos sanos que cumplen los siguientes criterios bioquímicos: Srm—Glucosa; c.sust. <5mmol/L, Srm—Alanina aminotransferasa; c.cat. <20 U/L, y Srm—Creatinina; c.sust.<100 mmol/L. Se excluyen los resultados inferiores al límite de detección, se eliminan aberrantes, y se normaliza la distribución mediante una transformación logarítmica. Se realiza el cálculo del intervalo de referencia como: media±1,96 SD.

Resultados: En el estudio de intercomparación, se obtiene la siguiente ecuación de ajuste entre los valores obtenidos por ambos sistemas:

$$y = 0{,}39[0{,}36;\ 0{,}41]x - 1{,}66[-2{,}02;\ -1{,}14]$$

donde y representa a los valores de Maglumi, y x representa a los de Immulite.

En el estudio de la concordancia, se obtiene un índice kappa de 0,61. Se obtienen 11 resultados discordantes, por encima del intervalo de referencia según Maglumi, pero no según Immulite.

El intervalo de referencia obtenido para la determinación de Gas-17 con Maglumi en nuestra población es el siguiente: (1,11-9,55) pmol/L

Conclusión: Como era esperable, ya que ambos sistemas de medida determinan distintas formas biológicas de la gastrina, se encuentran diferencias proporcionales y constantes y, por tanto, los sistemas de medida no son intercambiables. Pese a que el grado de acuerdo es bueno, y dado que la discordancia que se observa es en un sentido concreto, es recomendable adecuar los valores de referencia y adoptar valores de referencia propios para cada laboratorio y población.

Bibliografía:

- Rehfeld J. et al. *The Zollinger-Ellison syndrome and Mismeasurement of gastrin.* Gastroenterology, (2011), 1444-1453, 140(5).
- Rehfeld J. et al. *Pitfalls in diagnostic gastrin measurements*. Clinical Chemistry, (2012), 831-836, 58(5).

618
INTERFERENCIA DE LA GLUCOSA EN LA DETECCIÓN DE PIURIA SIGNIFICATIVA EN LAS TIRAS REACTIVAS DE ORINA

A. López Ramal, M.N. López Riquelme, M. Vera Oliván.

Hospital General Universitario de Elche, Elche.

Introducción: Las tiras reactivas de orina constituyen la prueba de *screening* más habitual para la detección de orinas potencialmente patológicas. Entre la variada información que aporta al analista se encuentra la detección de leucocitos en las muestras de orina, presentes en pacientes con inflamaciones y/o infecciones del tracto urinario. Sin embargo, existen algunas interferencias para este método y, dado que hasta un 8% de la población padece diabetes, la glucosa ocupa un papel principal. Para las tiras reactivas *Uriflet S 9UB* usadas en nuestro laboratorio se han descrito falsos negativos con concentraciones iguales o superiores a 300 mg/dL, pero es conveniente que cada laboratorio evalúe la magnitud de cada interferencia en su ámbito de trabajo (Rota et al., 2012).

Material y método: Se recogió la información de todas los urianálisis llevados a cabo entre el 1 de enero de 2022 y el 31 de marzo de 2022 en nuestro laboratorio en el analizador *AutionMax-AX4030* (Menarini Diagnostics) utilizando las tiras reactivas *Uriflet S 9UB.* Se compararon los resultados obtenidos en la detección de leucocitos con la observación microscópica (umbral: 4 leucocitos/campo) y se determinaron la sensibilidad, especificidad y validez diagnóstica para dos grupos: uno con concentraciones de glucosa <300 mg/dL y otro con concentraciones ≥300 mg/dL.

Resultados: Se encontraron 2039 muestras con concentraciones de glucosa inferiores al punto de corte y 762 muestras con valores superiores. Los resultados encontrados tras la comparación con la observación del sedimento se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Comparación entre los resultados de las tiras reactivas y la observación microscópica.				
	[Glucosa] < 300 mg/dL		[Glucosa] ≥ 300 mg/dL	
	Sedimento +	Sedimento -	Sedimento +	Sedimento -
Tira reactiva +	1482	56	98	4
Tira reactiva -	249	1252	105	555

Finalmente, los valores de sensibilidad, especificidad y los valores predictivo positivo y negativo para ambos grupos se encuentran en la Tabla 2. En este apartado, cabe destacar el descenso del 38% de la sensibilidad cuando se analizan muestras con altas concentraciones de glucosa.

Tabla 2. Valores de validez diagnóstica para ambos grupos.		
Parámetros (%)	[Glucosa] < 300 mg/dL	[Glucosa] ≥ 300 mg/dL
Sensibilidad	86	48
Especificidad	96	99
Valor predictivo positivo	96	96
Valor predictivo negativo	83	84

Conclusiones: Las tiras reactivas de orina han demostrado ser un método rápido y fiable para la detección de piuria en orinas con concentraciones de glucosa hasta 300 mg/dL. Sin embargo, a concentraciones superiores se observa un marcado descenso de la sensibilidad. Por este motivo, para evitar un exceso de falsos negativos, sería recomendable la observación al microscopio de estas orinas para confirmar o descartar la ausencia de leucocitos. Además, esta observación sería doblemente recomendable para comprobar la posible presencia de levaduras, más habituales en orinas de pacientes con glucosuria. Finalmente, serían necesarios estudios con un mayor tamaño muestral para una evaluación más potente de esta interferencia.

Bibliografía:

- Rota, C. Evaluation of Aution Max AX-4030 and 9UB Uriflet, 10PA Aution Sticks urine dipsticks in the automated urine test strip analysis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 50(1).

619
LITIASIS RENAL RECIDIVANTE SECUNDARIA A ENFERMEDAD DE CROHN

C.G. Puerto Cabeza, N. Padilla Apuntate, E. Criado Álamo, J. Cuenca Alcocel, M. Santamaría González, J.L. Bancalero Flores.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: Varón de 59 años, diagnosticado de enfermedad de Crohn (EC) y sometido a resección ileocecal (RIC) con anastomosis ileocólica es sometido a estudio metabólico-mineral por varios episodios de litiasis renal.

Exposición del caso: Sintomatología: presenta buen control de su enfermedad base y buena respuesta al tratamiento con Azatioprina desde la cirugía. En todas las analíticas realizadas hasta el momento, presenta un proteinograma y valores de calprotectina fecal normales.

Evolución: la ausencia del íleon terminal desencadenó hasta cuatro episodios de cólico renal, con dolor abdominal característico y hematuria precisando de litotricia para eliminación del cálculo obstructor.

Se realizó análisis morfoconstitucional mediante microscopía estereoscópica y espectroscopía infrarroja, de los cálculos causantes del tercer y cuarto episodio:

Tercer episodio: litiasis de composición íntegra de ácido úrico, de aspecto redondeada, anaranjada, con estructura en capas concéntricas y cristalización en prismas rómbicos.

Cuarto episodio: múltiples fragmentos de ácido úrico y un gran fragmento formado por un núcleo diferenciado de oxalato cálcico monohidrato y rodeado de una capa de ácido úrico anhidro. El oxalato cálcico monohidrato presenta elevada dureza al corte, estructura empalizada concéntrica, color marrón oscuro y cristaliza en prismas monoclínicos.

Informe de laboratorio: se recomienda mantener una elevada ingesta de agua, alimentos ricos en calcio, fitato y citrato, reducir el consumo de alimentos ricos en oxalato, sal y proteína animal y tomar suplementos de calcio y vitaminas C y D.

Del estudio metabólico-mineral en orina destacan:

Parámetro	Resultado	Intervalo de normalidad
Diuresis	2000ml/24h	
Ácido úrico	670mg/24h	250-750mg/24h
Calcio	**70mg/24h**	100-240mg/24h
Magnesio	**8.2mg/24h**	25-255mg/24h
Oxalato	20mg/24h	7-45mg/24h
Citrato	**82mg/24h**	>300mg/24h
pH	**5**	5,3-7

Se consideran factores precipitantes de recidiva litiásica la disminución del volumen urinario, hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria, hipomagnesuria, hipocitraturia y acidificación del pH. Este paciente presentaba las tres últimas situaciones.

Discusión: La EC es un tipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal caracterizada por un estado proinflamatorio crónico que puede afectar a cualquier localización del tracto gastrointestinal, donde la litiasis renal es una manifestación extraintestinal relativamente frecuente.

La RIC en pacientes con EC predispone hacia la formación de litiasis.

La malabsorción intestinal conlleva una pérdida importante de líquidos, electrolitos y micronutrientes, con el consiguiente aumento de la concentración urinaria, con tendencia ácida, propiciando la formación de cálculos de ácido úrico. Asimismo, la disminución de la absorción de sales biliares y ácidos grasos harían disminuir la presencia de calcio libre, aumentando así el oxalato libre, que es fácilmente absorbible a nivel intestinal, produciendo hiperoxaluria y aumentando su eliminación urinaria.

En definitiva, los pacientes con EC y sometidos a RIC pueden presentar complicaciones a nivel metabólico-mineral que deben ser abordadas multidisciplinarmente. El laboratorio tiene un papel importante en el seguimiento de la evolución de la enfermedad, del estado metabólico-mineral del paciente y, en caso de que se desarrolle un episodio de litiasis, la identificación del tipo de cálculo y la integración de recomendaciones higiénico-dietéticas en los informes

de laboratorio según el tipo mineral identificado permitirá reducir el riesgo de recidiva en estos pacientes.

Bibliografía:

- Leanez Jiménez, M. La litiasis urinaria como enfermedad sistémica. Arch. Esp. Urol. 70 (1). 2017, p. 28-39

620
NEFROPATÍA TRAS VACUNACIÓN FRENTE A SARS-COV2. A PROPÓSITO DE UN CASO

P. Izquierdo Martínez, F. Macho Carballido, R.A. Barbella Aponte.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: La administración masiva de la vacuna frente al SARS-CoV2, además de representar una eficaz estrategia en la lucha contra la pandemia, ha supuesto un caso sin antecedentes en la historia de la medicina. En este contexto, se han descrito casos aislados de patología glomerular temporalmente asociada a la vacunación, de mecanismo incierto e incidencia aún desconocida.

Exposición del caso: Hombre de 21 años acude a su médico de atención primaria por aparición de edemas progresivos a la semana de recibir la primera dosis de la vacuna frente al SARS-CoV2, con empeoramiento tras la segunda dosis. Antecedentes de interés: fumador de un paquete al día. En la exploración física se objetivan valores de TA de 161/95 mmHg.

Se solicita analítica de rutina, obteniendo los siguientes resultados: creatinina 1.55mg/dL [0.7-1.2], triglicéridos 178mg/dL [50-200], colesterol 164mg/dL [150-200], albúmina 2.2g/dL [3.5-5.20]. El estudio de tira reactiva de orina revela hematuria y proteinuria y en el sedimento se observa 60-80% de eritrocitos dismórficos, cilindros granulo-lipídicos, abundantes cuerpos ovales grasos y presencia de gránulos lipídicos. Tras estos hallazgos se deriva a la consulta de nefrología.

Se amplía el estudio analítico, en el que se observa un patrón electroforético compatible con síndrome nefrótico en proteinograma de suero, un patrón glomerular no selectivo en el proteinograma de orina y un índice proteínas/creatinina en orina de 6941.7 mg/g creatinina. Los estudios de autoinmunidad y serología son normales.

Se programa biopsia renal, en la que se observan hallazgos compatibles con glomerulonefritis mesangioproliferativa tipo I, con depósitos inespecíficos de cadenas *Lambda*, IgA e IgM. Se le pauta Micofenolato de mofetilo, con mejoría parcial de la clínica y la proteinuria.

Un control evolutivo posterior revela test positivo para SARS-Cov2 y el estudio del sedimento de orina evidencia la presencia de más del 5% de acantocitos, con el resto de la analítica conservada.

Discusión: Aunque actualmente no se conoce demasiado de los efectos secundarios a nivel renal de la vacuna frente al SARS-CoV2, se han reportado casos que cursan con síndrome nefrótico, principalmente asociados a enfermedad de cambios mínimos y nefropatía IgA. Estas patologías, además, se han descrito en contexto de infección por Covid-19, por lo que puede sospecharse una respuesta inmunológica similar en ambos casos. Se ha descrito también para otras vacunas, como la de la gripe o hepatitis B, una asociación temporal con enfermedades glomerulares, especialmente la de cambios mínimos.

En el caso que acontece, el estudio histológico descarta las patologías más frecuentes que producen síndrome nefrótico en estos pacientes, destacando expansión del mesangio, así como formación de semilunas en el 20% y esclerosis en el 15% de los glomérulos evaluados. Además, los capilares glomerulares presentan depósitos predominantemente de cadenas *Lambda* y el epitelio tubular muestra vacuolización y signos de regeneración, probablemente en el contexto de una nefritis intersticial pasada.

En este sentido, la aparición de hallazgos atípicos en el sedimento de orina representa una herramienta de apoyo con el fin de ampliar pruebas complementarias que ayuden a identificar la etiología de la patología del paciente.

Bibliografía:

- Caza, T. N. Glomerular Disease in Temporal Association with SARS-CoV-2 Vaccination: A Series of 29 Cases. *Kidney360*, *2*(11), (2021), 1770–1780.
- Fenoglio, R. New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. *American Journal of Nephrology*, *53*, (2022), 325–330.
- Wu, H. H. L. New-onset and relapsed kidney histopathology following covid-19 vaccination: A systematic review. *Vaccines*, *9*(1252), (2021), 1–16.

621
PRÓNOSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES VIH POSITIVOS EN SEGUIMIENTO

R. Fernandez Bonifacio, J.M. Miró, F. Cofán, A. Moreno, C. Ruiz, J. Laguna, J. Bedini, N. Rico.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las principales complicaciones que aparecen en las personas infectadas por el VIH, ya sea secundaria al propio virus o asociada a la terapia antirretroviral. Actualmente, la prevalencia de ERC en estos pacientes varía del 3% al 24% según la región, la población de estudio, el acceso a los servicios de salud y el diseño del estudio. Esta ERC, puede acabar evolucionando a una enfermedad renal terminal y en el peor de los casos hacia la muerte del paciente. Las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomiendan valorar el pronóstico de ERC mediante el filtrado glomerular (FG), utilizando la ecuación CKD-EPI, y un marcador de daño renal, entre los cuales destaca la proteinuria (cociente proteína/creatinina)

Objetivo: Conocer la evolución de la enfermedad renal en una cohorte de pacientes VIH positivos tras cinco años de seguimiento.

Material y método: Estudio observacional retrospectivo en una cohorte de 3324 pacientes VIH seguidos desde 2014 hasta 2019. Se clasificó esta cohorte según el FG y se estimó para cada estadio, el porcentaje de pacientes que evolucionaron hacia otros estadios. Posteriormente se estimó el pronóstico de ERC en base a las guías KIDGO.

Resultados: Según el FG, en 2014, el 72% de los pacientes (2405) se clasificaron en estadio 1 (función renal normal; FG>90mL/min), el 25% (825) en estadio 2 (enfermedad renal oculta ERO; FG 60- 89mL/min) y 3% (94)

en estadio 3 o superior (ERC; FG<60mL/min). Tras cinco años de seguimiento, un 43% (1043) de los pacientes clasificados como estadio 1 en 2014 progresaron a estadio 2 (ERO) y un 19% (156) de los pacientes clasificados como estadio 2 evolucionaron a una ERC. En estos últimos, tras evaluar la proteinuria, se observó: en 2014 un 69% clasificado como bajo riesgo (BR), 16% como riesgo moderado (RM) y 15% como riesgo alto (RA). En 2019, estos mismos pacientes fueron clasificados un 60% RM, 21% RA y 19% riesgo muy alto (RMA); ningún paciente fue clasificado como BR. Esto implicó un 44% más de pacientes en la categoría de RM, un 6% más en la categoría de RA y un 19% más en la categoría RMA respecto 2014 (Tabla 1).

Pacientes con ERO en 2014 que progresaron hacia ERC en 2019	Pronóstico de ERC según KDIGO	Pronóstico ERC en 2014	Pronóstico ERC en 2019	Diferencia porcentual entre 2019 y 2014
156	BR	108(69%)		
	RM	25(16%)	93(60%)	44%
	RA	23(15%)	33(21%)	6%
	RMA		30(19%)	19%

Tabla 1:Pronóstico ERC guías KDIGO.

Conclusión: En nuestra cohorte observamos que, tras 5 años de seguimiento, hay un empeoramiento de la función renal y un peor pronóstico de ERC. Si nos centramos en los estadios iniciales, vemos que un 43% de los pacientes con función renal normal pasaron a tener ERO y un 19 % de los pacientes con ERO evolucionaron hacia ERC. Los resultados confirman la importancia de identificar, en estadios iniciales, a aquellos pacientes con predisposición a desarrollar ERC. Reconocer esta población podría ayudar a los médicos a implementar estrategias de renoprotección.

Bibliografía:

- Panel de Expertos del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA). Documento de consenso de GeSIDA para la evaluación y el tratamiento de las enfermedades renales en pacientes con infección por el virus d ela inmunodeficiencia humana. Actualización Marzo 2020.
- Saraladevi N et all. Clin Nephrol. 2015 Mar; 83(Suppl 1): S32–S38.
- KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2013;(Suppl 3):1-163.

622
RELACIÓN DE LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-PLA2R EN SUERO CON VARIABLES DE SEVERIDAD Y PRONÓSTICO DESFAVORABLE EN NEFROPATÍA MEMBRANOSA

A. Martínez Cerezuela, L.S. Tofan, J. Tortosa Carreres, M. Piqueras Rodríguez, V. Tadeo Garisto, C. Navarro Morante, Ó. Fuster Lluch, B. Laiz Marro.

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Introducción: La nefropatía membranosa (NM) es una enfermedad renal causada por la deposición de complejos inmunes en la cara externa de la membrana basal glomerular. Constituye una de las causas más frecuentes de síndrome nefrótico en el adulto. La mayoría de los casos de NM son primarios o idiopáticos, mientras que los restantes son secundarios (asociados a infecciones, neoplasias, fármacos, procesos autoinmunes, etc.).

La NM primaria se ha relacionado con la presencia en sangre de anticuerpos contra diferentes antígenos podocitarios. Los más frecuentes son los dirigidos contra el receptor tipo M de fosfolipasa A2 (anti-PLA2R). La determinación de estos anticuerpos en suero ha supuesto un avance importante en el diagnóstico de esta enfermedad, así como en su seguimiento, ya que la evolución del título de anticuerpos suele preceder a la evolución clínica de los pacientes.

Objetivos: Determinar la frecuencia de anticuerpos anti-PLA2R en suero en un grupo de pacientes con NM en seguimiento en nuestro centro. Establecer posibles asociaciones entre variables de severidad y pronóstico desfavorable con la presencia de anticuerpos anti-PLA2R.

Material y método: Se seleccionaron 40 pacientes diagnosticados de NM mediante biopsia renal seguidos en nuestro hospital durante los últimos cuatro años. Se excluyeron aquellos pacientes no seguidos en nuestro centro. Se recogieron retrospectivamente los datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes en el software Microsoft Excel. La determinación de anticuerpos anti-PLA2R se realizó mediante ELISA, expresándose los resultados como una variable dicotómica: <14 UR/mL (anti-PLA2R negativos) y ≥20 UR/mL (positivos). No hubo resultados intermedios (dudosos).

Se realizó un análisis estadístico para determinar diferencias entre los pacientes anti-PLA2R positivos y negativos para variables analíticas de severidad (valores medios y máximos de proteinuria, cociente microalbúmina/creatinina y creatinina en suero) y una variable de pronóstico desfavorable (según necesidad de diálisis, trasplante y exitus). Para las variables cualitativas se empleó un test de Fisher; para las cuantitativas, la prueba U de Mann-Whitney. El análisis se realizó con el software R Commander.

Resultados: El 37,5% de los pacientes con NM presentó anticuerpos anti-PLA2R positivos en la primera determinación. La determinación se realizó en el momento del diagnóstico en únicamente 12 de los 40 pacientes. De estos 12 pacientes, el 58,3% presentó anticuerpos anti-PLA2R al diagnóstico.

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes anti-PLA2R positivos y negativos en variables como sexo, edad y etiología de la enfermedad. Para las variables analíticas de severidad, los positivos mostraron valores significativamente más elevados de microalbuminuria/creatinina media (p<0,01) y máxima (p<0,05) y de proteinuria media (p<0,01). En cuanto a la variable de pronóstico, los resultados fueron peores en los pacientes positivos en comparación con los negativos (p<0,05).

		Anti-PLA2R+		Anti-PLA2R-		p-valor
		N	%	N	%	
Pronóstico						
	Favorable	11	68,8	23	95,8	<0,05
	Desfavorable	5	31,2	1	4,2	

	Anti-PLA2R+ (N=16)	Anti-PLA2R- (N=24)	p-valor
	Mediana(Q1-Q3)		
Microalbuminuria/creatinina media	3176 (1695-4014)	1000 (323-1653)	<0,01
Microalbuminuria/creatinina máxima	5230 (3217-6464)	2424 (1144-5366)	<0,05
Proteinuria media(g/24h)	4,87 (4,16-6,12)	1,98 (1,40-3,73)	<0,01
Proteinuria máxima(g/24h)	11,49 (9,56-14,41)	8,79 (5,79-11,34)	0,10

Conclusión: La presencia de anticuerpos anti-PLA2R en suero se asocia a casos de nefropatía membranosa con clínica más severa y peor pronóstico.

Bibliografía:

- Tesar V, Hruskova Z. Autoantibodies in the diagnosis, monitoring, and treatment of membranous nephropathy. Front Immunol. 2021;12:593288.
- Jatem Escalante E, Segarra Medrano A, Carnicer Cáceres C, Martín-Gómez MA, Salcedo Allende MT, Ostos Roldana H et al. Características clínicas, evolución y pronóstico de la nefropatía membranosa idiopática en función de la presencia de anticuerpos contra el receptor tipo M de la fosfolipasa A2. Nefrología. 2015;35(5):479-86.

623
RESULTADOS ORDINALES DE LAS PROPIEDADES BIOLÓGICAS EN EL ESTUDIO DEL SEDIMENTO DE ORINA MEDIANTE MICROSCOPÍA DIGITAL

R. Ruiz Morer, A. Arbiol Roca, A. Madurga Hernández, C. Romero Gutiérrez, C. Ruz Vilches, M.Z. Gorka, J.C. De La Cruz Blanco, D. Dot Bach.

Hospital Universitari de Bellvitge, L´Hospitalet de Llobregat.

Introducción: Nuestro laboratorio recibe diariamente 400 solicitudes de sedimento urinario, procedentes del ámbito hospitalario y de atención primaria, que se procesan mediante microscopia digital y, cuando procede, revisión con microscopía óptica. Los resultados de eritrocitos, leucocitos y bacterias se expresan en concentración de número y los del resto de elementos formes de forma semicuantitativa, mediante valores ordinales.

Objetivo: Evaluar la intercambiabilidad de los resultados con expresión ordinal de las propiedades biológicas del sedimento de orina entre laboratorios que utilizan el mismo sistema de medida.

Material y métodos: Los elementos formes del sedimento urinario cuyos resultados se expresan mediante escala ordinal son: Uri—Cristales;c.arb.(CRY), Uri—Células epiteliales escamosas;c.arb.(EPI), Uri—Otras células epiteliales;c. arb.(NEC), Uri—Cilindros hialinos;c.arb.(HYA), Uri—Otros cilindros;c.arb.(PAT), Uri—Espermatozoides;c.arb.(SPRIM), Uri—Levaduras;c.arb.(YEA), Uri—Mucina;c.arb.(MUC).

El estudio incluye, además de las especificaciones del proveedor (SediMax®Menarini-Diagnostics), a nuestro laboratorio (LabA) y a dos laboratorios externos (LabB y LabC) de ámbito y actividad similar, que utilizan microscopia digital.

Los datos revisados son el intervalo asignado a cada resultado ordinal y el valor discriminante a partir del que se requiere validación no-automática.

Recopilación de la información (fichero excel), comparación, y descripción de las acciones emprendidas.

Resultados: El LabA, a diferencia del resto, sólo contempla 4 categorías de resultado ordinal (ausencia/escasos/bastantes/abundantes), descartando "muy abundantes" al no considerarlo significativo para la interpretación clínica.

INTERVALO ORDINAL, coincidencia entre los laboratorios excepto:

Discrepancia	Acción LabA
EPI: discrepancia entre todos los laboratorios	Asignar nuevo intervalo promedio acorde a nuestra experiencia
HYA: discrepancia del LabA, posiblemente generada al establecer sólo 4 categorías	Modificar intervalo según el resto de laboratorios
SPRIM: no aplica en LabA ya que sólo se informa a criterio facultativo	-
MUC: no aplica en LabA ya que no se informa la mucina	-

VALOR DISCRIMINANTE, coincidencia entre los laboratorios excepto:

Discrepancia		Acción LabA
EPI: discrepancia entre todos los laboratorios		-
HYA	LabA más restrictivo, con el fin de asegurar la bondad de la alarma	Modificar y equiparar según resto de laboratorios
PAT		
SPRIM: LabA según criterio facultativo		-
Muc: LabA más restrictivo, permite detectar falsos negativos		-

Finalmente, tras las acciones, los valores asignados al intervalo ordinal y discriminante fueron:

	ORDINAL				DISCRIMINANTE
	ausencia	escasos	bastantes	abundantes	
EPI/uL	0-5	5-18	18-50	>50	>50
NEC/uL(*)					>2
HYA/uL		2-4	4-6	>6	>2
PAT/uL(*)	0-1,15				>2
CRY/uL(*)					>6
cristales específicos	0-6	6-18	18-60	>60	>60
SPRM/uL					>70
YEA/uL	0-3	3-10	10-20	>20	>3
MUC/uL					>400

(*)NEC/PAT/CRY son "alarmas", no concretan tipo de elemento forme: no procede definir ordinal, tan sólo discriminante a partir del cual el responsable revisa y especifica según bibliografía.

Conclusiones: En general, el intervalo de valores ordinales es coincidente entre los laboratorios contrastados, existiendo únicamente discrepancia respecto a las células epiteliales escamosas.

La comparación nos permite asumir un valor discriminante menos restrictivo para "HYA-cilindros hialinos" y "PAT-otros cilindros", asegurando la idoneidad de la alarma.

El estudio avala la intercambiabilidad de los resultados con expresión ordinal para las propiedades biológicas del sedimento urinario obtenidos mediante microscopía digital, aunque para ciertos elementos formes, la subjetividad del observador es determinante (cristales, cilindros patológicos y algunas células).

Bibliografía:

- Jiménez-García JA, Ruiz-Martín G. El Laboratorio Clínico 2: Estudio de los elementos formes de la orina. Estandarización del sedimento urinario. LABCAM 2010
- Moreno-Carbonell, et al. Recomendaciones para la estandarización del informe del sedimento urinario. SEQC 2020.

624
REVISIÓN DE CASOS DE CELIAQUÍA DE DIAGNÓSTICO DUDOSO MEDIANTE LINFOGRAMA EPITELIAL POR CITOMETRÍA DE FLUJO

E.J. Laserna Mendieta[1], L. Esparcia Pinedo[2], A. Alfranca[2], R. Juárez Tosina[3], A.J. Lucendo[1].

[1]Hospital General de Tomelloso, Tomelloso; [2]Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; [3]Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan.

Introducción: El linfograma epitelial realizado mediante citometría de flujo está reconocido por la guía de 2018 del Ministerio de Sanidad sobre enfermedad celiaca (ECe) como método para el diagnóstico de casos complejos (1). Los pacientes celiacos activos se caracterizan por presentar un aumento de los linfocitos (CD45+) y de la subpoblación de TCRγδ, mientras que los CD3+CD103- están disminuidos. Una vez instaurada una dieta sin gluten (DSG), dichos cambios revierten a excepción del aumento en los TCRγδ (2,3). Por otro lado, la sensibilidad al gluten/trigo no celiaca (SGNC) ha emergido como una entidad con mayor prevalencia que la ECe (6% vs 1%) en pacientes donde se ha descartado la ECe y la alergia al trigo pero que responden clínicamente a la exclusión del gluten (4). En el pasado, muchos pacientes se diagnosticaron de ECe de forma dudosa, en base a una predisposición genética y una buena respuesta clínica a la retirada del gluten, a pesar de la ausencia de atrofia vellositaria y/o presentar serología de celiaquía negativa.

Objetivos: Realizar el linfograma epitelial para revisar los casos de ECe de diagnóstico dudoso en el pasado.

Material y métodos: Biopsias duodenales de dos localizaciones (2ª porción y bulbo) se procesaron y marcaron con 4 anticuerpos (CD45, CD3, CD103 y TCRγδ) y se analizaron en un citómetro de flujo Cytek Northern Lights. Como punto de corte para la población TCRγδ se usó (2): confirmatorio de celiaquía, ≥8,5% en ambas localizaciones; sugestivo de SGNC, ≤5% en ambas localizaciones; no concluyente, >5% en una localización solamente.

Resultados: Se procesaron biopsias de 25 pacientes (92% mujeres), edad media 45±15 años y mediana de la duración de la DSG 8,3 años (rango 2,1-11,9). La histología cuando se estableció el diagnóstico de ECe fue: Marsh 0 (n=1), Marsh 1 (n=19), Marsh 2 (n=4) y Marsh 3 (n=1). Tras el análisis por citometría de flujo, en 6 pacientes se confirmó el diagnóstico de ECe (24%), 17 fueron clasificados como sugerentes de SGNC (68%), y 2 mostraron un resultado no concluyente (8%). Además, 3 pacientes con ECe confirmada (50%) y 7 con sospecha de SGNC (41%) mostraron linfocitosis (incremento de CD45+) en al menos una localización. Ningún paciente mostró elevación por encima del límite superior de normalidad para los anticuerpos anti-transglutaminasa (tTG) IgA. No se encontraron diferencias estadísticas entre ambos grupos respecto a la duración de la DSG, valores de anti-tTG IgA y antecedentes familiares de ECe. Respecto a la predisposición genética según el genotipo HLA, las variantes de riesgo alto o moderado para ECe (DQ2.5, DQ2.2 y DQ8) fueron mayoritarias en ambos grupos, sin embargo se observó que la variante de bajo riesgo DQ7.5 aparecía en 2 pacientes con ECe confirmada (33%) pero solo en un paciente con sospecha de SGNC (6%).

Conclusión: La realización del linfograma epitelial en pacientes con diagnóstico previo dudoso de ECe reveló que un 68% no muestra un incremento de linfocitos TCRγδ, por lo que podrían presentar SGNC y realizar pequeñas ingestas de gluten según su perfil de tolerancia.

Bibliografía:

1. Fernández-Bañares F, et al. Coeliac Disease in Elderly Patients: Value of Coeliac Lymphogram for Diagnosis. Nutrients. 2021;13(9):2984.
2. Fernández-Bañares, F.; Carrasco, A.; Martín, A.; Esteve, M. Systematic Review and Meta-Analysis: Accuracy of Both Gamma Delta+ Intraepithelial Lymphocytes and Coeliac Lymphogram Evaluated by Flow Cytometry for Coeliac Disease Diagnosis. Nutrients 2019, 11, 1992.
3. Camarero C, et al. Assessment of Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Composition (Lymphogram) for Accurate and Prompt Diagnosis of Celiac Disease in Pediatric Patients. Clin Transl Gastroenterol. 2021;12(11):e00426.
4. Molina-Infante J, et al. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. Aliment Pharmacol Ther. 2015:41(9):807-820.

625
REVISIÓN DEL PROGRAMA DE CRIBADO DE CÁNCER DE COLON

A. Saez-Benito Godino, M.M. Calero Ruiz, M. Fernández Villares.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) supone un importante problema de salud pública debido a la alta frecuencia de aparición y mortalidad. Presenta una serie de características que lo convierten en candidato idóneo para la realización de un cribado poblacional

La reducción de la mortalidad y el aumento de la supervivencia están directamente relacionados con el estadio en que se encuentra el cáncer en el momento del diagnóstico, por lo que la detección de los adenomas o carcinomas en su estadio asintomático mediante un programa de cribado bien diseñado podría reducir la mortalidad por CCR y aumentar la supervivencia.

Objetivo: El objetivo es analizar el estado del programa de cribado de cáncer de colon en nuestra área sanitaria.

Material y métodos:

El protocolo de trabajo consiste en:

a) Invitación a toda la población entre 55-65años de edad sin otros factores de riesgo para la realización de una prueba de sangre oculta en heces.
b) Realización de dicha prueba mediante envío a laboratorio de referencia provincial del kit específico. Si el resultado era negativo (0-20µg/g de heces) vuelve al programa de cribado para nueva determinación en 2años mientras que si el resultado es positivo (0-20µg/g de heces) se cita para colonoscopia diagnóstica. Dicha prueba se realiza diariamente en analizador OC-Sensor.
c) Realización de colonoscopia diagnóstica en casos de cribado positivo y emisión de un informe con patología digestiva observada.

Se ha procedido a la explotación de los datos poblacionales mediante el programa de cribado de cáncer de colon regional desde su implantación (junio 2017 a diciembre 2021). Además mediante el SIL de laboratorio se han recopilado todos los resultados obtenidos de las muestras de sangre oculta en heces y aquellas que resultaron positivas se ha realizado una búsqueda en la historia clínica digital del paciente para revisar la prueba de colonoscopia realizada.

Resultados: Se ha invitado a un total de 128.444 personas para su participación en el programa, lo que supone una cobertura del 97,65% de la población diana. De ellos sólo un 22,69% han aceptado la realización de la prueba con un 7,85% de casos con resultado positivo.

De los resultados positivos a un 89,17% (n=533) se les realizó colonoscopia, detectándose: 174 casos(32,6%) de pólipos de bajo riesgo, 186 casos (34,9%) de pólipos de riesgo intermedio, 157 casos (29,4%) de pólipos de alto riesgo y 16 casos (3,1%) de cáncer invasivo.

También se detectó que aquellos con neoplasias presentaban todos ellos concentraciones de sangre en heces superiores a 1500µg/g heces.

Conclusiones:

- Queda reflejada la buena cobertura alcanzada por el programa.
- Se pone de manifiesto la importancia del cribado de cáncer de colon poblacional para la detección de lesiones premalignas, lo que conlleva a una reducción de la mortalidad y un aumento de la supervivencia con respecto a un diagnóstico en fases más avanzadas.
- Se observa una posible asociación entre los niveles de sangre oculta detectados y el riesgo de tener una neoplasia colónica aunque para llegar a dicha conclusión sería necesario realizar otros tipos de estudios estadísticos para confirmar su correlación.

Bibliografía:

- Red de programa de cribado de cancer. http://www.cribadocancer.org
- Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J et al. Gastroenterol Hepatol. 2018 Nov;41(9):585-596. doi: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.012.
- Saumell Baeza L. Screening revelance for colorectal cancer.ten Primaria. 2020 Oct;52(8):585-586. doi: 10.1016/j.aprim.2020.05.011

626
SÍNDROME DE BARTTER. A PROPOSITO DE UN CASO

M. El Amri Bouharras, Z. Koraichi Rabie Senhaji, J.M. Liebana Cabanillas, E. Gil Ginés, A.M. Palomo Hernandez, S. Roman Soto, V. Cespedes Balderrama, G. Mira Garcia.

Hospital Comarcal de Melilla, Melilla.

Introduccion: El síndrome de Bartter(SB) consiste en un conjunto de trastornos de herencia AR caracterizada por la heterogeneidad de locus y expresividad variable. Se trata de una tubulopatía pierde sal a nivel del segmento grueso del asa ascendente de Henle. Las mutaciones de los genes que codifican el transporte de sodio,cloro y potasio (K) producen pérdida salina urinaria, con la consiguiente depleción de volumen e hipercalciuria, que secundariamente estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Muchos pacientes se encuentran asintomáticos o con síntomas leves neuromusculares de inicio en la infancia tardía o en la juventud, no obstante, existen formas más severas conocidas como síndrome Gitelman (SG) en la primera infancia difíciles de distinguir clínicamente de un SB tipo III.

Exposicion del caso: Paciente de 17 años de edad,de padres no consanguíneos, que consulta el servicio de psiquiatría por astenia,calambres musculares, bajo rendimiento escolar y poliuria. Tras descartar causa psiquiátrica se solicitó analítica evidenciando hipopotasemia (K=2,2 mEq/L) por lo que se derivada a Nefrología para su estudio y corrección. Siguiendo el algoritmo de hipopotasemia se constataron perdidas elevadas de K en orina de 24 horas (K > 30 mEq/24h). Paralelamente, la paciente presentó alcalosis metabólica junto con elevación de la actividad de renina plasmática (ARP) y aldosterona (ALD) en ausencia de hipertensión arterial (HTA). Para dilucidar la etiología del caso se determinó el Ca y Mg urinarios observándose hipomagnesemia asociada a una fracción de excreción de Mg elevado (64%) sin hipocalciuria. Ante estos hallazgos se planteó el diagnóstico del SB que se confirmó con estudio genético (EG) de un panel NGS revelándose la presencia en aparente homocigosis (AH) de una variante patogénica del gen CLCNKB (NM_000085.5:c.610G>A) responsable del SB tipo III.

Discusión: En el manejo de las hipocalemias persistentes con niveles de ALD elevados podría plantearse el hiperaldosteronismo como causa, sin embargo, esta condición suele acompañarse de HTA. En ausencia de HTA cabría pensar en causa secundaria del aumento de la ALD y la renina como es el caso de los SB o SG.Los dos síndromes comparten características como: pérdida renal de sal, alcalosis metabólica, hipopotasemia, aumentos secundarios de ARP y ALD sin HTA, sin embargo, la calciuria podría diferenciar entre ambos, mientras el SG cursa con hipocalciuria, en el SB la excreción de Ca es normal o elevada. Ante la ausencia de hipercalciuria se sospechó el SB como causa etiológica. A pesar de estos hallazgos, el EG constituye la piedra angular del diagnóstico definitivo. Al tratarse de una entidad que presenta heterogeneidad de locus,es preciso realizar el EG con un panel NGS para variantes responsables del SB.Finalmentes, una vez establecido el diagnóstico y al tratarse de una entidad rara y en ausencia de consanguinidad, una variante en homocigosis debe interpretarse con precaución y ser considerada una AH

ya que no es posible descartar una posible gran deleción en un alelo o una posible disomía uniparental del cromosoma portador de la variante. Para poder discernir entre una AH y una homocigosis verdadera es necesario el estudio de la variante en los progenitores.

Bibliografía:

- Yanes L. Nefrología al día. Tubulopatías. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/253
- Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC, Diller E. Hyperplasia of the yuxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. Am J Med 1962;33:811-28.
- Aguirre M, Tubulopatías. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:135-53.
- Loris C et al. Claudin-19 mutations and clinical phenotype in Spanish patients with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. Plos One 2013;8: e53151.

627
SÍNDROME DE FANCONI-BICKEL. A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Herrero Castellano, L. Mayan Santos, W. Trapiello Fernández, H. Marcos Sánchez, M.I. Vidriales Vicente, A.B. Guerrero Peral, M.D. Calvo Nieves, B. Aguirre Gervas.

Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

Introducción: El síndrome de Fanconi-Bickel es un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono caracterizado por la acumulación tanto hepática como renal de glucógeno.

La enfermedad es causada por una mutación patogénica que se produce en el gen SLC2A2, localizado en el cromosoma 3q26.1-26.3., que conlleva la producción anómala de la proteína transportadora GLUT 2, ubicada en diferentes tipos celulares, como las células beta pancreáticas, células tubulares renales, hepatocitos y enterocitos. Inicialmente clasificada como una glucogenosis hepatorrenal (tipo XI), se abandonó dicho término al descubrirse que el origen de la patología no estaba producido por una enzima, en concreto la fosfoglucomutasa, sino por este tipo de transportadores.

La mayoría de estos pacientes son homocigotos, por lo que el patrón de herencia es autosómico recesivo. Dos tercios de los casos son producto de la consanguinidad de los padres.

Las manifestaciones clínicas son multisistémicas, destacando las alteraciones a nivel del sistema óseo, como retraso en el crecimiento, raquitismo y osteoporosis. A nivel renal son importantes las pérdidas de diferentes componentes, generadas por el desarrollo de una tubulopatía proximal tipo Fanconi.

Exposición del caso: Paciente recién nacida que ingresa por estancamiento ponderal, vómitos, desnutrición, hiperglucemia e hipovitaminosis D. Después de recibir el alta, fue remitida a consulta de nefrología para reevaluación, observándose: fallo de medro, debido a la desnutrición; alteración de los niveles de glucosa plasmática (tendencia a hipoglucemia a primera hora de la mañana, con hiperglucemia en algunos de los controles realizados); ligera hepatomegalia; hipofosfatemia y sospecha de tubulopatía proximal de Fanconi, puesto que se objetiva aumento de los niveles glucosa (1981 mg/dL), proteínas (28,22 mg/dL) y B2 microglobulina (>25 mg/L) en micción aislada.

El retraso en el crecimiento, junto con la nefropatía tubular proximal, la hepatomegalia y la alteración de la glucemia son manifestaciones muy comunes en el síndrome de Fanconi-Bickel, por lo que se decide llevar a cabo un estudio genético debido a los hallazgos clínicos descritos anteriormente. La paciente fue diagnosticada con dicho síndrome presentando una mutación en homocigosis p. Tyr241Ter en el gen SLC2A2, siendo ambos padres portadores.

Se indicó dieta exenta en lactosa, tratamiento con suplementos orales y controles periódicos de la glucemia, así como la realización de cuidados del sistema de monitorización continua de glucosa.

Discusión: El síndrome de Fanconi-Bickel es una enfermedad rara, cuyas características clínicas se pueden presentar en los primeros meses de vida. El interés del caso radica en su todavía desconocida frecuencia, por lo que la exploración física del paciente junto con los datos proporcionados por el laboratorio son cruciales a la hora de realizar el diagnóstico. Además, su confirmación se puede llevar a cabo realizando los estudios genéticos correspondientes mediante técnicas de secuenciación, lo cual nos ayudará a optimizar el diagnóstico.

Bibliografía:

- Pascual J.M., Síndromes hereditarios del transporte de glucosa, Med Clin., vol. 127, núm. 18, 2006, 709-14.
- Mihic J.V., Síndrome de Fanconi-Bickel. Presentación de un caso y revisión de la literatura, Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría, vol. 79, núm. 1, 2016, 15-18.

628
SÍNDROME NEFRÓTICO PEDIÁTRICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Herrero Castellano, L. Mayan Santos, W. Trapiello Fernández, H. Marcos Sánchez, M.I. Vidriales Vicente, A.B. Guerrero Peral, M.D. Calvo Nieves, B. Aguirre Gervas.

Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

Introducción: El síndrome nefrótico pediátrico es una glomerulopatía que se caracteriza por la afectación de los podocitos que rodean la membrana basal glomerular.

Su principal manifestación clínica es la proteinuria (>40 mg/m2/h), apareciendo frecuentemente edemas, hiperlipemia con lipiduria e hipoproteinemia con disproteinemia, además de fenómenos de hipercoagulabilidad.

La incidencia del síndrome nefrótico pediátrico es de 1-3 casos por cada 100.000 niños menores de 16 años, pudiendo clasificarse como primario o idiopático, o secundario a infecciones, fármacos o neoplasias. Aparece con mayor frecuencia entre los 2-8 años, afectando dos veces más a varones.

Exposición del caso: Paciente varón, de 3 años de edad, que acude al hospital por edema palpebral. Dichos edemas se hicieron más llamativos con el paso del tiempo, generalizándose a otras localizaciones como la cara y las extremidades inferiores. Se decide realizar una exploración física completa y solicitar una analítica al laboratorio.

En la misma, destaca una elevada proteinuria (6,22 g/L), junto con hipoalbuminemia (1,7 g/dL) y alteración del perfil

lipídico (colesterol 414 mg/dL y triglicéridos 474mg/dL). Se solicitaron serologías de varios virus como Citomegalovirus, hepatitis B y C, VIH, Parvovirus B19 y un Mantoux para descartar un síndrome nefrótico secundario a infección, resultando todos negativos.

El paciente fue tratado con prednisona y diuréticos, obteniéndose una respuesta favorable. Por último, se le pautó una serie de recomendaciones, tanto dietéticas como nuevos cambios en el estilo de vida con el fin de prevenir la aparición de complicaciones.

Discusión: Los valores elevados de proteínas en orina, junto con niveles disminuidos en plasma son aspectos a tener en cuenta a la hora de realizar el correcto diagnóstico del síndrome nefrótico.

Aunque el síndrome nefrótico idiopático representa el 90% de estos síndrome en niños entre 2-12 años, es recomendable llevar a cabo estudios genéticos y/o histológicos para realizar un correcto diagnóstico del paciente. La mayoría de los niños responden bien al tratamiento con corticoides y tan solo un 20% serán resistentes al mismo.

El papel del laboratorio es también fundamental en el curso clínico del paciente, no sólo para llevar a cabo la detección de posibles complicaciones y recaídas, sino también para la reevaluación precisa de su pronóstico y tratamiento.

Bibliografía:

- Velásquez L., Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en niños, Bol Med Hosp Infant Mex., vol. 71, núm. 5, 2014, 315-322.
- Román E. Síndrome nefrótico pediátrico. Protoc diagn ter pediatr., vol. 1, 2014, 283-301.

629
URIANÁLISIS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE GRAVEDAD EN PACIENTES COVID-19

M.J. Extremera Garcia, B. Del Rio Merchan, L.M. Bernal Bolaños, I.J. Peral Camacho, M.A. Gonzalez Garcia.

Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera.

Introducción: La enfermedad por nuevo coronavirus (COVID-19) puede verse agravada por la afectación que produce de la función renal. Es posible detectar anomalías en la función renal a través del urianálisis, método rápido y fácilmente disponible en los Servicios de Urgencia. Los criterios de progresión a enfermedad grave pueden revisarse implementando los resultados obtenidos a través de dicho análisis.

Objetivos: Describir los resultados del análisis de orina obtenidos en pacientes con enfermedad COVID-19 e identificar los parámetros que pueden discriminar a los pacientes con enfermedad grave.

Material y método: Estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron 101 pacientes mayores de 18 años, sin diabetes ni enfermedad renal, admitidos en el Hospital con diagnóstico de COVID-19 basado en pruebas moleculares entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de marzo de 2022, a los que se les hubiera practicado análisis de orina. Éste se llevó a cabo utilizando las tiras de orina Aution Sticks 10EA en un analizador Aution Max AX-4030 de Arkray. El nivel de gravedad de los pacientes se estableció según el servicio de ingreso fuese UCI (COVID-19 grave) u otros servicios (COVID-19 moderada). El análisis estadístico se realizó con el sofware GraphPad Prism 9.0.0. El nivel de significación estadística se estableció en un valor $p<0,05$.

Resultados: Los datos demográficos de edad y sexo y los resultados del urianálisis vienen recogidos en la tabla. No se observan diferencias en la distribución por sexos ni en la mediana de edad en ambos grupos. En cuanto a los resultados del urianálisis, se analizan las diferencias en los parámetros de densidad, pH, hematíes, leucocitos y proteínas, encontrando que son estadísticamente significativas en los parámetros de pH y de hematíes.

	Moderado (n=88)	Grave (n=13)	p
Sexo, f (%)	45 (51)	4 (31)	0,1702
Edad, años, mediana (IQR)	66,5 (56,25-77)	65 (57-72)	0,8055
Densidad, mediana (IQR)	1015 (1010-1023)	1020 (1015-1035)	0,2213
pH, mediana (IQR)	6 (5,5-6,5)	5 (5-6)	0,0339
Hematíes, n (%)	37 (42)	9 (69)	0,0001
Leucocitos, n (%)	28 (32)	3 (23)	0,1541
Proteínas, n (%)	49 (56)	8 (62)	0,3883

Conclusión: Los resultados del urianálisis en esta cohorte reportan diferencias entre pacientes con enfermedad COVID-19 moderada frente a grave. Como parámetros discriminantes se encuentran los hematíes y el pH. Los resultados obtenidos reproducen en parte los de otras cohortes publicadas, en las que además se encuentran alterados los parámetros de proteínas y densidad. En definitiva, el implementar el urianálisis en la estratificación de pacientes COVID podría ser muy útil, si bien sería conveniente confirmar estos hallazgos con estudios más enfocados a ese objetivo.

Bibliografía:

- Bonetti G et al. Urinalysis parameters for predicting severity in coronavirus disease 2019 (COVID19). Clin Chem Lab Med; 58(9), 2020, e163–e165.
- Liu R et al. The value of urine biochemical parameters in the prediction of the severity of coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med; 58(7), 2020, 1121–1124.

630
UTILIDAD DEL RECUENTO DE ESQUISTOCITOS EN EL DIAGNÓSTICO DE MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA POSTRASPLANTE RENAL

Á. Martínez Ortega, R. Pliego Morante, M.E. González García, B. Fernández-Puntero, M. Sanz De Pedro, M. Rodríguez Gutiérrez, M.J. Alcaide Martín, R. Gómez Rioja.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: La microangiopatía trombótica (MAT) es una complicación infrecuente, pero grave en el trasplante de órganos sólidos. Se ha descrito una incidencia muy variable (0,8-14%) que puede depender de la inclusión o no de MAT renal localizada, manifestada como deterioro renal exclusivo y diagnosticada mediante biopsia. La presentación sistémica típica cursa con la triada de trombopenia, daño renal y signos

de anemia hemolítica no autoinmune; aumento de LDH, disminución de haptogobina y presencia de esquistocitos. Un recuento de esquistocitos >1% se considera altamente indicativo de MAT.

Objetivos: El objetivo de este estudio es valorar la utilidad diagnóstica del recuento de esquistocitos para el diagnóstico de MAT-postTXR. Dicho diagnóstico se basa en la aparición de anemia hemolítica Coombs negativa, con trombopenia y alteración de la función renal no atribuible a otras causas.

Material y métodos: Se recopilaron los resultados del seguimiento analítico del trasplante renal (TXR) entre 2019 y 2021. El protocolo de despistaje de MAT incluyó determinación de hemoglobina y recuento de plaquetas (Advia 2120, Siemens Healthineers), recuento de esquistocitos siguiendo las recomendaciones ICSH (Cellavision y microscopio óptico), determinación de lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina, haptoglobina, hemoglobina libre (fHb) mediante índice hemolítico (Atellica, Siemens Healthineers) y carboxihemoglobina (COHb) (ABL90 Flex, Radiometer). Este seguimiento se realizó en todos los casos entre los días 1 y 3 postTXR y cada 4-5 días hasta el día 21. Posteriormente, el perfil se realizó exclusivamente en caso de sospecha clínica.

Resultados: Se recogieron los datos de 126 TXR en un periodo de tres años. No se ha diagnosticado ningún caso de MAT sistémica. En este estudio se incluyeron 1551 episodios con perfil de despistaje de anemia hemolítica, 1235 de ellos solicitados en las 3 primeras semanas. En tan sólo 7 casos el recuento de esquistocitos fue >1% y en ninguna de esas ocasiones el paciente fue diagnosticado de MAT sistémica.

En la tabla 1 se presentan los resultados de dichos episodios y el juicio clínico establecido:

Paciente	Hemoglobina (g/dL)	Esquistocitos (%)	fHb (mg/dL)	COHb (%)	Bilirrubina (mg/dL)	Haptoglobina (mg/dL)	LDH (UI/L)	Plaquetas (x10^3/µL)	Dias seguimiento	Diagnóstico
1	10,8	1	7	1,2	0,41	121	372	157	122-124	*Empeoramiento función renal.*
2	10,3	1,10	1	1,5	1	-	346	231	42-43	Estenosis arteria renal.
3	9,1	1,20	0	0,9	1	119	268	171	42	Necrosis tubular aguda
4	9,7	1,20	10	1,4	0,8	214	239	180	5	Estenosis arteria renal
5	9,7	1,60	10	1,6	1	49	317	231	28-29	Hemorragias tras injerto
6	9,1	1,60	2	2	0,5	45,6	548	111	6	Necrosis tubular aguda
7	11,1	1,60	2	1,3	0,5	265	222	639	51	Necrosis tubular aguda

En rojo resultados fuera de intervalo de referencia del laboratorio.

Conclusión: Durante el seguimiento postTXR se observaron esquistocitos >1% en un 6% de los pacientes. En ninguno se confirmó el diagnóstico ni se observó una alteración analítica compatible con MAT sistémica. La inclusión del recuento de esquistocitos en el protocolo de despistaje de MAT en el seguimiento del TXR no resulta eficiente debido a su baja especificidad.

Bibliografía:

- Ávila A. Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: An Underdiagnosed and Potentially Reversible Entity. Frontiers in medicine. 2021 Apr 8;8:642864. doi: 10.3389/fmed.2021.642864.
- Saikumar Doradla L.P. Clinical Profile and Outcomes of De novo Posttransplant Thrombotic Microangiopathy. Saudi J Kidney Dis Transpl 2020;31(1):160-8.

631
VALORACIÓN DE LA UTILIDAD DEL BIOMARCADOR GDF-15 EN LA ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS

R. Sansano Galiano[1], I. Cebreiros López[1], B. Ramos Molina[2], A.J. Ruiz Alcaraz[2], F. Guzmán Aroca[1], M.D. Frutos Bernal[1], D. Calvo Sanz[3], J.A. Noguera Velasco[1].

[1]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; [2]Instituto Murciano de Investigación Biomédica, Murcia; [3]Universidad de Murcia, Murcia.

Introducción: La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se produce por la acumulación de un exceso de grasa en el hígado por causas diferentes al consumo de alcohol o fármacos.

Es la enfermedad hepática crónica más común y tiene una relevancia especial en el caso de personas obesas y con obesidad mórbida, ya que éstos tienen un alto riesgo de padecerla, además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2, cirrosis y hepatocarcinoma, acarreando también problemas cardiovasculares y renales.

El método de referencia para el diagnóstico de EHGNA es la biopsia hepática, que es un método caro e invasivo, por lo que se está estudiando una serie de marcadores séricos menos invasivos.

Uno de ellos es el Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) que forma parte de una superfamilia de citoquinas de los factores transformadores de crecimiento beta. Es un homodímero sintetizado en respuesta al estrés celular por tejidos como hígado, intestino y riñones.

Estudios recientes muestran la utilidad del GDF-15 en la valoración de EHGNA, ya que éste presenta valores alterados en presencia de daño hepático, por lo que se ha postulado como un marcador capaz de evaluar esta enfermedad.

Objetivo: Valorar la utilidad del GDF15 en una población de pacientes obesos mórbidos con sospecha de EHGNA.

Material y métodos: El estudio se llevó a cabo en una población de 107 pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica. A todos ellos se les realizó biopsia hepática que fue analizada por el servicio de Anatomía Patológica. En función del resultado histológico se establecieron tres grupos de estudio:

1. No esteatosis
2. Esteatosis simple
3. Esteatohepatitis.

En todos los pacientes se recogió una muestra de suero previa a la cirugía que se utilizó para la medición del GDF-15 mediante una técnica de electroquimioluminiscencia en analizador Cobas e-411 (Roche Diagnostics).

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 47 ± 11 años, siendo 81 mujeres y 28 hombres.

Se compararon los valores de GDF-15 entre los tres grupos del estudio mediante el test de Kruskal-Wallis (**tabla 1**).

	No esteatosis (n=32)	**Esteatosis simple (n=52)**	**Esteatohepatitis (n=23)**	**p**
GDF-15 (pg/mL)	757,90 [561,50 – 979,45]	837,15 [595,90 – 1164,0]	933,20 [708,75 – 1579,0]	**0,037***

Discusión: Los resultados muestran que existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de GDF-15 entre los pacientes que presentan esteatohepatitis, esteatosis simple y no esteatosis, siguiendo una tendencia ascendiente cuanto mayor es el daño hepático causado por la enfermedad. Los valores de GDF-15 son más bajos en aquellos pacientes que no presentan esteatosis y van aumentando según evoluciona la enfermedad.

Conclusiones: Se ha demostrado que los valores de GDF-15 aumentan según aumenta la lesión hepática en los pacientes con EHGNA. Estos resultados sugieren que puede ser un candidato como biomarcador para esta enfermedad en este tipo de pacientes.

Bibliografía:

- Wang D *et al*. GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease. Nat Rev Endocrinol. 2021 Oct;17(10):592-607.
- Bilson J *et al.* Growth differentiation factor-15 and the association between type 2 diabetes and liver fibrosis in NAFLD. Nutr Diabetes. 2021 Oct 18;11(1):32.

PREANALÍTICA, GARANTÍA DE CALIDAD, INFORMÁTICA Y GESTIÓN

632
ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE COAGULACIÓN

R.F. Heredia Molina[1], V. Cámara Hernández[1], M. García Corbalán[1], Á. Pérez Arribas[1], G. Pastor Lomo[1], L. García Díaz[1], V. Benito Zamorano[2].

[1]Hospital Universitario de Getafe, Getafe; [2]Diagnoslab, Collado Villalba.

Introducción: La medicina basada en la evidencia permite la toma de decisiones fundamentadas en una combinación de experiencia profesional del facultativo junto con el conocimiento de la mejor evidencia científica disponible en la literatura. El uso racional de pruebas diagnósticas siguiendo la filosofía del "No Hacer" promovida por el ministerio de sanidad y el proyecto por la calidad de las sociedades científicas de España, constituye un ejemplo de buena praxis, al evitar la realización de pruebas innecesarias que no aportan valor para orientar el diagnóstico o decidir acciones terapéuticas en beneficio del paciente.

El estudio básico de coagulación por parte de los servicios de urgencias se solicita de manera rutinaria sin tener en cuenta, en la mayoría de los casos, las indicaciones ni los tiempos entre mediciones que eviten resultados redundantes, siendo necesario concienciar sobre el correcto uso de dichas pruebas y aplicar planes de gestión de la demanda de las mismas.

Objetivo: Evaluar la idoneidad de la demanda del estudio básico de coagulación por parte del Servicio de Urgencias.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los resultados obtenidos del estudio básico de coagulación durante un mes en muestras de plasma analizadas con el equipo Sysmex CS-2500 y procedentes del Servicio de Urgencias. Se han evaluado los siguientes parámetros:

- Actividad de protrombina (PT).
- Tiempo de tromboplastina (APPT).
- Índice Internacional Normalizado (INR).

Resultados: Se han analizado un total de 2816 peticiones, en las que el 100% tienen solicitada la PT, y por consiguiente el INR, y un 98,6% la determinación de APPT. La mayoría las determinaciones se encuentran en rango (Tabla 1), considerando como resultados normales aquellos cuyo resultado de PT es ≥ 80% y APPT ≤ 34 segundos.

Número de peticiones	Número de determinaciones	% determinaciones con resultados dentro de la normalidad	% determinaciones con resultados patológicos
2816	PT 2816	75,64	24,36
	APPT 2777	91,90	8,10

Tabla 1. Resultados correspondientes al análisis del estudio básico de coagulación.

Además, se evaluaron cuantas de las solicitudes totales correspondían a repeticiones del mismo paciente. Se analizaron los datos en función del INR independientemente del tiempo transcurrido (Tabla 2) y en función del tiempo transcurrido entre repeticiones (Tabla 3).

INR	Determinaciones sin cambios	Las determinaciones con variaciones lo hacen a INR
<1,10	81%	1,10-1,38
1,10-2,5	95%	2,51-3,76
>2,5	73%	0,91-2,15

Tabla 2. Resultados obtenidos de INR independientemente del tiempo transcurrido entre repeticiones.

INR	<24 horas Determinaciones sin cambios	24-48 horas Determinaciones sin cambios	>48 horas Determinaciones sin cambios
<1,10	97%	81%	100%
1,10-2,5	100%	95%	83%
>2,5	67%	73%	100%

Tabla 3. Porcentaje de repeticiones sin cambios en función del INR y el tiempo transcurrido.

Conclusiones: En vista a los resultados obtenidos y en consenso con el Servicio de Urgencias se acordó:

- Limitar las solicitudes del estudio básico de coagulación a pacientes con patologías sugerentes de alteración en la coagulación como pacientes anticoagulados, hemorragias, etc.
- No realizar el estudio básico de coagulación en solicitudes con resultados de INR <2.5 en las 48 horas previas,salvo cambio en la clínica del paciente.

Bibliografía:

- Ferreras JM. Reducción de la determinación de coagulación en las pruebas analíticas básicas en los servicios de urgencias. Emergencias. 2017;29:109-112.
- Moreno E. Laboratorios y servicios hospitalarios de urgencias: en búsqueda de la eficiencia. Emergencias. 2014;26:429-30.
- Salinas M. Variabilidad en la oferta y en la solicitud de determinaciones de laboratorio en pacientes de servicios de urgencias hospitalarios. Emergencias. 2014;26:450-8.

633
ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE LA DETERMINACIÓN DE TRANSFERRINA EN MUESTRAS DE ATENCIÓN PRIMARIA

H.M. Cabrera Valido, T. Dorta Ramos, M.J. Cuesta Rodríguez, Á. Cabrera Argany, G. García Aguilar, A.M. Sánchez De Abajo, J. Paco Ferreira, M. Kassih Ibrahim.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción: Los datos de utilización de pruebas de laboratorio indican que entre un 25% y un 40% de todas las solicitadas al laboratorio no están indicadas y, de estas, entre un 16% y un 30% son inapropiadas. Probablemente la causa principal de la sobreutilización en Atención Primaria (AP) se deba al amplio número de pruebas accesibles.

La transferrina es una proteína transportadora responsable de la distribución del hierro, por lo que su uso en el diagnóstico y control de la anemia ferropénica está muy extendido. La bibliografía nos indica que en estos casos se recomienda el empleo de la concentración plasmática de ferritina. En caso de una concentración de ferritina de interpretación dudosa está indicado utilizar la concentración plasmática de transferrina o alguno de sus índices conjuntamente con la ferritina.

Objetivos: Evaluar la adecuación de la solicitud de la transferrina en AP e implementar un algoritmo de trabajo basado en la evidencia científica para control de su petición.

Material y método: El catálogo de pruebas desarrollado para nuestra Comunidad Autónoma en AP incluye la transferrina como prueba solicitable en tres situaciones: diagnóstico diferencial de anemias hipocrómicas no ferropénicas, cribado de hemocromatosis hereditarias y monitorización del tratamiento con eritropoyetina (EPO). La petición se hace por vía electrónica mediante selección de las pruebas de forma individual en el programa informático.

Para evaluar la adecuación de la solicitud de transferrina se creó un grupo de trabajo en el Servicio de Análisis Clínicos – Bioquímica Clínica de nuestro Hospital. Tras una búsqueda bibliográfica se planteó hacer una intervención que consistió en rechazar todas las peticiones de transferrina desde AP a excepción de:

1. Anemias hipocrómicas no ferropénicas, definidas con resultados de hemoglobina por debajo de valores normales (definidos según sexo), con valores de hierro superiores a 60 mg/dL, Ferritina superiores a 10 mg/dL y Hemoglobina Corpuscular Media (HCM) inferior a 25 pg.
2. Peticiones de cribado de hemocromatosis y de monitorización del tratamiento con EPO.
3. Resultados de ferritina superiores a 400 mg/dL.

Además, en los casos de peticiones en las que se incluía la transferrina y el índice de saturación se añadía la prueba ferritina.

A partir del sistema informático del laboratorio (SIL) se desarrollaron todos los supuestos anteriores. Se evaluó los datos anuales de solicitud de transferrina desde AP un año antes y uno después de la intervención, desarrollada en mayo de 2021.

Resultados: Analizando los datos un año anterior y un año posteriormente a mayo de 2021, comparados mes a mes para evitar fluctuaciones debidas a días festivos, se observó una disminución media del 92,6% de las determinaciones de transferrina (Intervalo de confianza 91,8 – 93,6%).

Conclusiones:

1. Con esta intervención se ha conseguido adecuar la demanda de la transferrina en AP a aquellos pacientes que se requería para su correcta evaluación, diagnóstico y seguimiento.
2. Se ha conseguido una reducción del 92,6 % de media de las peticiones de transferrinas demandadas por AP, siempre manteniendo sus objetivos de control.

Bibliografía:

1. Salinas, M. et al. Primary care requests for anaemia chemistry tests in Spain: potential iron, transferrin and folate over-requesting. J Clin Pathol, 2017, 70(9): 760-765.
2. del Amo del Arco, M. et al. Efectividad de una intervención para mejorar la gestión de la demanda de pruebas de laboratorio relacionadas con la anemia en Atención Primaria. J. healthc. qual. Res. 2020; 35 (5): 291-296.
3. Pérez Surribas, D. et al. Estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico. Rev Lab Clin. 2019; 12 (4): e34-e53.

634
ADECUACIÓN DE LA DEMANDA EN TRANSAMINASAS

M. Izaguirre Ascargorta, M. Seco García.

OSARTEN, Mondragón.

Introducción: Las aminotransferasas catalizan la transferencia del grupo amino de un aminoácido a un α-cetoglutarato. Ambas enzimas se encuentran principalmente en el hígado, aunque también se localizan en otros tejidos. La alanina-aminotransferasa (ALT) es una enzima citosólica y aunque puede encontrarse en riñón, músculo esquelético y corazón, su ubicación hepática se encuentra en mayor proporción que la AST (aspartato-aminotransferasa). Por ello, se considera que es más sensible a cualquier alteración o enfermedad hepática. La AST está presente en riñón, cerebro, corazón, músculo esquelético, páncreas, pulmones, leucocitos y hematíes. Esta enzima, además de encontrarse en el citoplasma, también se halla en una proporción elevada (80% de la actividad total) en las mitocondrias. El pico de elevación de las aminotransferasas no guarda relación con el pronóstico, ni se asocia a la gravedad, sino que se relaciona más con la causa de la lesión hepática.

Multitud de estudios de adecuación de la demanda aconsejan realizar un análisis secuencial que comience por la determinación de la ALT y la ampliación de la AST sólo en el caso de que esta sea patológica.

Objetivos: Evaluar la adecuación de la demanda conjunta de las transaminasas ALT y AST en los análisis periódicos de empresa.

Material y métodos: Se estudiaron de forma retrospectiva 1430 analíticas realizadas a un grupo concreto de trabajador@s en las que se había solicitado conjuntamente ALT y AST durante el año 2021. Los valores de ambas transaminasas se cuantificaron en el módulo c501 del Cobas6000 (Roche Diagnostics).

Se realizó un estudio de adecuación de la demanda teniendo en cuenta lo siguiente:

En hombres:

- Si ALT ≥ 41 U/L (valor anormal) sí procede realizar AST
- Si ALT < 41 U/L (valor anormal) no procede realizar AST

En mujeres:

- Si ALT ≥ 33 U/L (valor anormal) sí procede realizar AST
- Si ALT < 33 U/L (valor anormal) no procede realizar AST

En cuanto a la AST se consideraron patológicos los valores superiores al percentil 97 de nuestra población (> 44 U/L).

Resultados: De las 1430 determinaciones de transaminasas realizadas en 2021, únicamente 90 (6,3%) presentaron valores de ALT fuera del rango de normalidad, por lo que en las 1340 analíticas restantes no se debería de haberse realizado la AST.

De las AST cuantificadas, sólo 11 presentaron valores patológicos (>44 U/L), con una media de 62U/L y una desviación estándar de ± 30,73, suponiendo un 0,8% de las determinaciones realizadas.

Conclusiones: Mediante los siguientes resultados se demuestra la importancia de establecer un algoritmo en la petición de transaminasas, ya que en la mayoría de los casos la determinación de la ALT hubiera sido suficiente. Este estudio pone de manifiesto la necesidad de adecuar la demanda por parte del laboratorio y de implantar nuevas estrategias para lograr un uso adecuado de los recursos.

Bibliografía:

- Larsson A, et al. Is it necessary to order aspartate aminotransferase with alanine aminotransferase in clinical practice? Clin Chem. 2001;47(6):11335.
- Newsome PN, et al. Guidelines on the management of anormal liver blood tests. Gut. 2018;67(1):619.
- Salinas M, et al. Pilot Group of the Appropriate Utilization of Laboratory Test (REDCONLAB) working group. Request of laboratory liver test in primary care in Spain: potential savings if appropriateness indicator targets were achieved. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(10):11306.

635
ADECUACIÓN DE LA DEMANDA PARA LA VITAMINA D Y B12 EN ATENCIÓN PRIMARIA

C. Castillo Pérez, L. Rodríguez Alonso, B. Torrubia Dodero, M. Cebrian Ballesteros.

Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción: Existen numerosos artículos que ponen de manifiesto el impacto de los niveles de Vitamina D (25OHVitD) y B12 sobre el estado de salud de los pacientes. El número de publicaciones existentes aumenta cada año, así como la petición de rutina de estas vitaminas tanto en Atención Primaria como en la especializada. Sin embargo, los resultados de la mayoría de estos artículos son de carácter descriptivo, no existen datos experimentales que demuestren la rentabilidad y beneficios para la salud de la estrategia de cribado poblacional para el estudio de la hipovitaminosis D y B12, sino que se reserva para aquellos grupos de pacientes de alto riesgo.

Debido a la creciente demanda de realización de 25OHVitD y B12, se hace cada vez más necesaria la adecuación de su demanda por parte de los servicios de Medicina del Laboratorio. En nuestro hospital se ha producido un aumento del 320% en las peticiones de 25OHVitD y un 167% para la Vitamina B12 en los últimos 6 años.

Objetivos: Análisis del impacto de la gestión de la demanda en la petición de 25OHVitD y B12 en la Atención Primaria de nuestro Hospital.

Material y métodos: Se seleccionaron todas las peticiones de 25OHVitD y Vitamina B12 procedentes de Atención Primaria desde el 1 de noviembre de 2021 al 30 de Abril de 2022. Se configuró en nuestro sistema informático, de acuerdo con la Sociedad Española de Medicina del Laboratorio, la no realización de aquellas peticiones con un histórico inferior a 4 meses para la 25OHVitD y la no realización de la Vitamina B12 si existe un histórico dentro del rango de normalidad (197-771 pg/mL) en los tres meses anteriores. En ambos casos, se especificará que se ha realizado la gestión de la demanda con un comentario en el resultado: “Resultado anterior en vigor obtenido el día D: X ng/mL” para la 25OHVitD y “Resultado anterior en vigor obtenido el día D: X pg/mL” para la Vitamina B12.

Resultados: Se obtuvieron 27230 peticiones durante el periodo de estudio para la 25OHVitD y 37375 para la Vitamina B12. Un total de 1800 peticiones de 25OHVitD y 1562 peticiones de Vitamina B12 cumplieron criterios para no ser procesadas. Esto equivale a un 6,61% para la 25OHVitD y un 4,18% para la Vitamina B12. Los datos mensuales se detallan en la tabla 1:

	Noviembre 2021	Diciembre 2021	Enero 2022	Febrero 2022	Marzo 2022	Abril 2022	% Gestión Demanda
25OHVitD Gestión	5166	3931	3309	4656	5599	4569	6,61
	232	310	339	332	331	256	
Vitamina B12 Gestión	7076	5424	4665	6486	7505	6219	4,18
	311	258	290	239	252	212	

Conclusiones: El desarrollo de un mecanismo simple de gestión de la demanda en la Atención Primaria ha supuesto una disminución del 6,61% y del 4,18% para la 25OHVitD y B12 respectivamente, lo que contribuye a una disminución de la carga de trabajo y una mejora en la eficiencia para el seguimiento de estos pacientes.

Bibliografía:

- Toward Optimized Practice (TOP) Working Group for Vitamin D. Vitamin D Testing and Supplementation. Clinical Practice Guideline. August 2014.
- The Appropriate Pathology Test Study The Canberra Hospital MSJA 2012;4(1):24- 28.

636
ADECUACIÓN DE LA DEMANDA Y EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES DE FACTOR REUMATOIDE PROCEDENTES DE ATENCIÓN PRIMARIA

E. Antón Valadés, M. López Melchor, M. Miró Fernández, A. Guzmán Olmedo, M.B. Esteban Jiménez, E. Jiménez Medina.

Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda.

Introducción: La determinación del factor reumatoide (inmunoglobulina de tipo M considerada autoanticuerpo) se solicita al laboratorio ante una sospecha de actividad inflamatoria y autoinmune.

Valores aumentados de factor reumatoide se relacionan con la presencia de artritis reumatoide pero no es un marcador diagnóstico de esta enfermedad, ya que ni la especificidad ni la sensibilidad del factor reumatoide son muy buenas. Para el diagnóstico de artritis reumatoide se necesitan evaluar además otras determinaciones, entre ellas el anticuerpo antipéptido citrulinado (más sensible y específico).

La solicitud del factor reumatoide se debe realizar ante una sospecha clara de artritis reumatoide (dolor de articulaciones, nódulos subcutáneos y pruebas de imagen que muestran inflamación de articulaciones y pérdida de cartílago y hueso) y no se debe volver a solicitar en un periodo breve de tiempo si el valor resultante se encuentra

dentro del intervalo normal.

En ocasiones la solicitud del factor reumatoide desde atención primaria no se realiza adecuadamente y se solicita en pacientes con resultados normales anteriores, por lo que es necesario adecuar la demanda de esta determinación desde el laboratorio.

Objetivos: Ante la alta demanda de determinaciones de factor reumatoide solicitadas por atención primaria en nuestro área de salud (la mayoría con resultados normales anteriores) consideramos necesario realizar una evaluación y adecuar la demanda de las solicitudes de factor reumatoide a la vez que disminuir el gasto sanitario innecesario.

Métodos: Teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad, las recomendaciones de solicitud de las guías clínicas de reumatología y las solicitudes realizadas en otras áreas sanitarias instauramos una regla de rechazo en nuestro Sistema Informático de Laboratorio que anula la realización de la prueba teniendo en cuenta los resultados anteriores del paciente. El rechazo se produce si existe una determinación previa de factor reumatoide en el intervalo de un año con resultado no patológico.

Resultados: En el periodo de un año se solicitaron 9790 determinaciones de factor reumatoide procedente de atención primaria y la regla de rechazo se activó en 870 peticiones. En estos casos no se realizó la determinación y se informó al médico solicitante con el siguiente comentario: "Resultado previo de … UI/ml realizado el día…. Según las guías clínicas no se recomienda su determinación antes de 365 días."

Al incorporar la herramienta de adecuación de la demanda disminuye la realización de determinaciones innecesarias y se produce una reducción del gasto de reactivo de factor reumatoide, ahorrando 493,29 euros en el año.

Conclusiones: La solicitud del factor reumatoide desde atención primaria debe realizarse siempre con una sospecha firme de posible artritis reumatoide y la realización del mismo debe someterse a gestión de la demanda cuando el paciente ya tiene la determinación realizada anteriormente.

Con la aplicación de adecuación de la demanda en el factor reumatoide se consigue evitar que se realicen determinaciones innecesarias (disminuyendo el gasto sanitario) y se potencia el valor que el laboratorio tiene en el diagnóstico centrando el mismo en las determinaciones útiles.

Bibliografía:

- Almoallim H. Determining early referral criteria for patients with suspected inflammatory arthritis presenting to primary care physicians: a cross-sectional study. Open Access Rheumatol. 9; 2017 Apr 27; 81-90.
- Salinas M. Managing inappropiate requests of laboratory tests:from detection to monitoring. 22(9); 2016 Sep 1; E311-6.
- Salinas M. Large-Scale Analysis Evaluating Regional Variability in the Request of Laboratory Test in Primary Care and its Potential Economic Impact. Lab Med; 48(3); 2017 Aug 1; 271-6.

637
ANÁLISIS CAUSA RAÍZ DE UN EVENTO CENTINELA RELACIONADO CON UN VALOR CRÍTICO DE LABORATORIO

E. Martín Torres, F. Sánchez-Escribano Del Palacio, M. Ruiz Ginés, P. Fuentes Bullejo.

Complejo Hospitalario, Toledo.

Introducción: Un evento centinela es un evento adverso (EA) con consecuencias graves, reales o potenciales, para el paciente y requiere necesariamente una investigación y respuesta inmediatas. El análisis causa-raíz es la técnica de gestión reactiva del riesgo que permite analizar las causas predisponentes e introducir barreras que limiten la aparición de un EA similar en el futuro.

Objetivos: Revisar las causas raíz de un EA relacionado con la falta de notificación de un valor crítico (VC).

Material y métodos: Análisis retrospectivo de las posibles causas del EA. La metodología utilizada fue:

- Detección del evento centinela.
- Recopilación de información utilizando una tabla cronológica.
- Detección de fallos y análisis de factores causales.
- Desarrollo de soluciones y plan de acción.

Resultados: Las tablas 1 y 2 muestran un resumen cronológico y los factores contribuyentes del EA, respectivamente:

TABLA 1

	03/05/22	04/05/22
¿Qué ocurrió? ¿Qué se hizo?	Paciente acude al hospital por episodios de movimientos anormales y desconexión del medio tras TCE hacía una semana. Se solicita analítica completa y TAC cráneo urgente.	Acude a urgencias de nuevo por persistencia de deterioro del nivel de conciencia. Solicita analítica, que muestra hiponatremia severa. Paciente comienza con "gasping", se traslada a Box vital y se inicia RCP avanzada. Exitus.
¿Qué hizo bien?	Solicitar TAC cráneo, que descarta patología aguda, y analítica.	Pautar suero hipertónico.
¿Qué fallo?	Alta hospitalaria sin revisión de analítica. Laboratorio no comunica VC de sodio.	Laboratorio no comunica VC de sodio, por resultado previo similar.

TABLA 2

Factores contribuyentes	Componentes
Ligados a tareas	• Protocolo de notificación de VC no actualizado, simple e incompleto
Equipamiento y recursos	• Ausencia de alertas de VC en el informe de laboratorio y en la historia clínica
Condiciones de trabajo	• Falta de confianza de los servicios médicos en el laboratorio • Fatiga ligada a guardias de 24 horas • Ratio personal paciente elevada • Presión en la información de resultados en tiempo inferior a 1 hora

Individuales	• Residente en formación • Falta de supervisión • Aspectos psicológicos
Comunicación	• Falta de comunicación de VC • No notificar un resultado por valor previo similar
Formación y conocimientos	• Falta de concienciación del personal sobre la importancia de VC

El plan de acción a llevar a cabo consiste en:

- Implantar un protocolo normalizado de trabajo de notificación de VC que contemple el flujo y modo de comunicación.
- Crear alertas en el informe de laboratorio e historia clínica.
- Creación automática de una prueba de laboratorio auto rellenable ante la aparición de un VC, donde el analista deberá indicar la acción realizada (notificación telefónica, resultado no informado por previo similar ya notificado…).
- Bloquear la creación del informe de alta sin previa revisión de las pruebas de laboratorio solicitadas.

Conclusión: Las tres primeras medidas disminuirían la probabilidad de un nuevo EA similar, al reducir la variabilidad en la práctica asistencial. Sin embargo, la única solución que impide que el EA se produzca es la cuarta, al imposibilitar la creación del informe de alta sin revisión previa de la analítica.

Bibliografía:

- Manual de Calidad Asistencial, SESCAM Servicio de Salud de Castilla la Mancha, 2009, 323-350.
- Fondahn E, Manual Washington de calidad en la atención y seguridad del paciente, Wolters Kluwer, 2016, 198-212.
- Caballero Ruíz M, Recomendaciones para la elaboración de un mapa de riesgos en el laboratorio clínico, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, 2019, 30-37.

638
ANÁLISIS DEL TIEMPO DE ENTREGA DE MUESTRAS AL LABORATORIO Y SU VARIABILIDAD COMO INDICADOR DE CALIDAD DEL PROCESO ANALÍTICO

V. Castillo Guardiola, J.M. Sicilia Piñero, C. Acevedo Alcaraz, J.M. Egea Caparrós.

Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, San Javier (Murcia).

Introducción: El tiempo transcurrido entre la solicitud y la entrega del resultado es uno de los indicadores de calidad del proceso analítico que permiten evaluar de forma objetiva el servicio prestado y asegurar la calidad del mismo. Este tiempo puede dividirse en dos etapas: tiempo transcurrido entre la extracción y la entrega de la muestra en el laboratorio (tiempo preanalítico extra-laboratorio) y tiempo transcurrido desde la recepción de la muestra hasta la generación del informe de resultados. El presente estudio pretende evaluar el primero de ellos en las distintas unidades de hospitalización de nuestro centro, ya que una correcta gestión de este tiempo permitirá optimizar la calidad total del servicio prestado.

Objetivos: El objetivo principal del presente estudio es analizar el tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra y su entrega en el laboratorio en las distintas plantas del hospital. Los resultados obtenidos se podrán utilizar para realizar intervenciones en aquellas plantas en las que este tiempo sea elevado, o en las que haya mucha dispersión en el tiempo de entrega (TE) de muestras.

Material y método: Se recogieron los datos de hora de extracción de la muestra y hora de activación de la petición en el laboratorio de 2768 muestras procesadas entre los meses de enero y abril del año 2022. Se seleccionaron sólo muestras de pacientes hospitalizados y con horas de extracción y activación entre las 7 y las 10 de la mañana. De esta forma nos centramos en las analíticas de control de las distintas plantas de hospitalización, siendo 9 en total. El tiempo transcurrido se denominó tiempo de entrega (TE). Posteriormente se llevó a cabo la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad del TE y para comparar las medianas se realizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Resultados: En la tabla siguiente se muestran las medianas y rango intercuartílico del TE distribuido entre las distintas plantas del hospital.

	Tiempo de entrega (minutos)	
Planta (número de muestras)	**Mediana**	**Rango intercuartílico**
21 (121)	13	7,5-18,5
22 (136)	17	7-30
23 (48)	**7,5**	**4-11,75**
31 (725)	16	9-24
32 (812)	14	8-21
33 (330)	10	5-18
34 (477)	15	8-25
35 (95)	**22**	**10-48**
UCI (24)	12	3,25-21,5

La planta con un mayor TE fue la 35, siendo también la que presentó una mayor variabilidad. De la misma forma, la planta 23 fue aquella con menor TE y menor dispersión.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov concluyó que la variable TE no seguía una distribución normal, por lo que se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las medianas, obteniéndose como resultado que existían diferencias significativas entre las medianas, es decir, los grupos no son homogéneos.

Conclusión:

- Medir y caracterizar la variabilidad permite identificar áreas de mejora en cuanto a tiempo preanalítico en las unidades de hospitalización.
- Es necesario detectar los factores que influyen en el elevado TE e intentar corregirlos en aquellas plantas donde es mayor.
- Es necesario conocer las fortalezas de aquellas plantas en las que el TE está más optimizado para intentar mantener los resultados actuales.

Bibliografía:

- Yeste MLL, Mas ARP, Muñoz LG, Álvarez SI, García FM, Font AB, et al. Gestión del proceso posanalítico en los laboratorios clínicos según los requisitos de la norma ISO 15189:2012. Consideraciones sobre la gestión de muestras clínicas, aseguramiento de la calidad en el proceso posanalítico y gestión de la información del laboratorio. Advances in Laboratory Medicine /

Avances en Medicina de Laboratorio 2021;2:381–9. https://doi.org/10.1515/almed-2020-0088.

639
APLICACIÓN DE LAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD EN EL PROTEINOGRAMA

M. López García, J. Olivas García, C.D.J. Rojas Gómez, S. Lorenzo García, L. Llorca Tolón, M.D.C. Bernal Soriano, Á. Esteban Rodríguez.

Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción: El cumplimiento de las normas de calidad es una función básica en el trabajo de laboratorio de manera que se dar resultados analíticos con unas especificaciones mínimas de calidad. En nuestro laboratorio está establecido el cumplimiento de los criterios de calidad dados por las especificaciones basadas en la variabilidad biológica, según el modelo 2 de la Conferencia Estratégica de Milán.

Objetivos: Determinar el cumplimiento de las especificaciones de calidad del laboratorio de proteínas, más concretamente en el proteinograma en términos de error sistemático (ES), coeficiente de variación analítico (CVa) y error total (ET) para las diferentes fracciones del proteinograma: albúmina, alfa-1, alfa-2, beta y gammaglobulinas.

Material y métodos: Las fracciones del proteinograma son obtenidas de rutina en el Capilarys 2 de Sebia mediante electroforesis capilar.

Se obtiene el ET del programa de garantía de calidad Externa de la SEQC para proteínas, haciendo una media mensual del año 2021.

Se calcula el ES y el CVa del procesamiento de los controles internos diarios para el año, por el SIL del laboratorio.

Los valores obtenidos son comparados con los valores facilitados para cada magnitud en las bases de datos de la variación biológica: EFML y bases de datos de la SEQC.

Resultados: Los resultados obtenidos pueden verse en la siguiente tabla:

MAGNITUD		MEDIA	ESPECIFICACIÓN MÍNIMA	ESPECIFICACIÓN DESEABLE	ESPECIFICACIÓN ÓPTIMA
ALBÚMINA	ES	0,7	2,1	1,4	0,7
	CVA	1,1	1,9	1,3	0,6
	ET	0,99	5,2	3,4	1,7
ALFA-1	ES	0,2	9,5	6,3	3,2
	CVA	5,7	8,6	5,7	2,9
	ET	4,09	23,6	15,7	7,9
ALFA-2	ES	0,3	6,1	4,1	2
	CVA	3,2	7,7	5,2	2,6
	ET	4,83	18,9	12,6	6,3
BETA	ES	0,3	5,1	3,4	1,7
	CVA	2,6	7,6	5	2,5
	ET	3,61	17,6	11,7	5,9
GAMMA	ES	0,2	7,2	4,8	2,4
	CVA	1,8	10,9	7,3	3,6
	ET	1,75	25,2	18,6	8,4

Todos los mesurandos cumplen las especificaciones deseables u óptimas. No hay ninguno en grado de cumplimiento mínimo. Respecto al error total y error sistemático, todas las fracciones están en las especificaciones óptimas. En cuanto al CVa todos los mesurandos cumplen las deseables a excepción de la fracción gammaglobulina, que posee los tres indicadores en grado de cumplimiento óptimo.

La imprecisión (CVa) es derivada del CV intraindividual de manera directamente proporcional. Las fracciones alfa-1 y gamma son las que presentan mayores valores de CV intraindividual del proteinograma, con valores de 11.4 y 14.6 respectivamente. La fracción alfa-1 es la que presenta un cumplimiento más ajustado mientras que la gamma, a pesar de su alta variabilidad tanto intraindividual como interindividual, presenta unos valores de cumplimiento óptimos.

Conclusión: Se concluye la calidad del proceso analítico en el laboratorio de proteínas al cumplirse los objetivos propuestos de calidad.

Es importante establecer los criterios de calidad para saber cuándo implementar medidas de corrección en caso de no cumplir dichas especificaciones.

Bibliografía:

- Ricós C et al. Variación biológica. Revisión desde una perspectiva práctica. Rev Lab Clin, 3(4) 2010; 192-200
- Ricós, C et al. Rationale for using data on biological variation. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 53(6), 2015; 863-870.

640
APLICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE LA SEQC PARA UNA TRANSMISIÓN ÁGIL DE INFORMACIÓN A LOS CENTROS DE EXTRACCIÓN PERIFÉRICOS

D. Parraga Garcia, J.M. Comino Cáceres, M. Luquín Irigoyen, J. Cabanes Madrid.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Es frecuente centralizar el análisis de muestras de pacientes que acuden a centros de extracción periféricos en los laboratorios de hospitales.

El área preanalítica es donde se concentran la mayor tasa de errores de todo el proceso analítico, y es de vital importancia ser ágiles a la hora de resolver las múltiples incidencias que ocurren a diario. La SEQC en su programa de píldoras informativas asociado al programa externo de garantía de calidad preanalítico recomienda una serie de actuaciones para minimizar los citados errores.

Objetivo: Describir la integración de las recomendaciones de la SEQC para mantener una comunicación ágil con los centro de salud periféricos minimizando la tasa de errores de la fase preanalítica en un hospital de tercer nivel.

Métodos: A continuación se describe como se procede en cada ítem de recomendación de la SEQC:

1. Envío de notas informativas. Se codifica en el buscador de e-mails del correo corporativo los correos de los puntos de extracción de manera que se facilita la comunicación con los mismos. A su vez, se diseña una plantilla Excel con datos de fecha, nº de petición, paciente e incidencia para poder listar las incidencias ocurridas con la mayor brevedad posible, enviándose a primera y última hora del día. Para divulgación de información no urgente, se procede a enviar circulares dentro de las neveras de transporte de muestras.
2. Colocar póster en los puntos de extracción. Se hace una Instrucción Técnica donde se indica mediante un algoritmo el orden de llenado de tubos, al lado de una imagen de los mismos, y se colocan por todos los puntos de extracción.
3. Realizar formación en los centros. Se organiza un curso anual de formación para enfermería acreditado y se invita a todos el personal de centros periféricos.
4. En una clase del curso se muestra a los asistentes que sucede con las muestras dentro del laboratorio.
5. Resolver consultas a tiempo real. Se facilita el busca corporativo de los facultativos de la unidad para que puedan consultar dudas en cualquier momento. Este busca se incluye en la firma del correo electrónico que se envía a diario para facilitar su consulta.
6. Preparar "el mensaje del mes". Se planifican mensajes divulgativos mensuales, tratando problemas que se pretenden minimizar. A principios de mes se incluirán en la firma del correo electrónico para facilitar su lectura.

Resultados: Tras la implantación de las recomendaciones de la SEQC, se comienzan a solventar más problemas de identificación de pacientes. Se percibe un notable aumento de las consultas telefónicas por parte de los centros periféricos. Por último, el curso formativo tiene mucho éxito demandándose por parte de los centros periféricos que se realice de forma anual.

Conclusiones: Es de vital importancia que el laboratorio y los centros periféricos de extracciones tengan una comunicación ágil y fluida, ya que son una extensión del mismo laboratorio. Esto se refleja en una mayor calidad percibida por los pacientes y en una reducción de la tasa de errores preanalíticos.

Bibliografía:

- Norma UNE-EN-ISO 9001:2015. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos.: AENOR; 2015.
- Transmisión ágil de información a los centros de extracción periféricos. Programas de Garantía Externa de la Calidad: Preanalítica. ISBN: 978-84-89975-62-0.

641
APLICACIÓN DE TRES INDICADORES DE CALIDAD EN LA GESTIÓN DE LA DEMANDA DEL PROTEINOGRAMA

J. Núñez Rodríguez, M.D. Badía Carnicero, M. Rodríguez Albo, M. Mujika Marticorena, D. Sánchez Ospina, Á. Arrabal Alonso, S. Gundín Menéndez.

Hospital Universitario, Burgos.

Introducción: La única utilidad demostrada del proteinograma es el diagnóstico y seguimiento de gammapatías monoclonales. Éstas comprenden un grupo de enfermedades que en menos del 15% de los casos aparecen en pacientes menores de 50 años, por lo que no se recomienda la realización del proteinograma por debajo de esta edad sin sospecha de gammapatía. Por otro lado, su indicación es clara en pacientes con alteraciones compatibles con mieloma múltiple (anemia, hipercalcemia o afectación renal), por lo que debe solicitarse junto a estas pruebas.

El proteinograma es, por tanto, una prueba susceptible de adecuación. A este fin, la Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM) propone varios indicadores, y hemos estudiado su impacto aplicados en nuestro laboratorio.

Objetivos: Evaluar si la demanda del proteinograma es correcta en nuestro entorno aplicando los indicadores propuestos por AEBM.

Materiales y métodos: Los proteinogramas se realizaron en un equipo Interlab G26 de electroforesis en gel de agarosa (Sebia®). Los datos de proteinogramas hechos en el año 2021 fueron recopilados mediante el software Omnium® (Roche®).

Como indicador de estructura se empleó la existencia o no de perfiles conteniendo proteinograma no relacionados con mieloma, y como indicadores de proceso el ratio de solicitudes de proteinograma en pacientes de 50 años o más respecto del total y el ratio de solicitudes sin hemoglobina, calcio y creatinina respecto del total.

Resultados: En nuestro laboratorio no existen perfiles que contengan proteinograma sin relación con mieloma. Por otro lado, en el año 2021 se solicitó un total de 7716 proteinogramas, de los cuales el 81%(6280) se realizó a pacientes de 50 años o más (ratio 0,81) y el 42%(3226) se solicitó sin hemoglobina, calcio o creatinina (ratio 0,42). Según el Programa de Evaluación de Adecuación de la Demanda de AEBM (PEAD-ML), los ratios a alcanzar serían, respectivamente, >0,80 y <0,45.

Conclusiones: Nuestra demanda de proteinograma es la adecuada, pues los tres indicadores están dentro de objetivos. Esto probablemente derive de una intervención previa a la petición, aplicada tiempo atrás, por medio de una estrategia de información y pedagogía sobre los principales servicios peticionarios, que se tradujo en una significativa reducción de la demanda. Con todo, aún hay margen de mejora, especialmente si implementamos el volante electrónico en nuestro laboratorio, herramienta que, en el campo de la gestión de la demanda, apunta a una amortización de sus costes con relativa facilidad. De gestionar la demanda perfectamente, sumando todos los indicadores conseguiríamos un ahorro anual en costes directos de 13986 euros, además de repercusiones indirectas como un menor

número de derivaciones a Hematología y evitar al paciente preocupaciones innecesarias.

Debemos tener en cuenta una limitación inherente al segundo indicador de proceso, que puede presentar problemas de recogida si el proteinograma se pide en una solicitud distinta a hemoglobina, creatinina y calcio. Puede, como es lógico, que se hayan solicitado en un volante anterior habiéndose así sobreestimado los proteinogramas mal solicitados. A pesar de ello, consideramos que este es un ejemplo representativo de la mejora de la eficiencia desde el Laboratorio Clínico.

Bibliografía:

- Cámara Hernández V, González Pereira N. Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. Páginas 83-87. AEBM. 2º edición. 2021.

642
APLICACIÓN DE UNA REGLA EN EL SIL PARA LA GESTIÓN DE LA DEMANDA DE NT-PROBNP EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

I. Monge Lobo, N. Pascual Gómez, E. Varela Piñón, M.D.P. Sanz Martín, C. Nuñez-Arenas Liberos.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: Los péptidos natriuréticos (PN) de tipo B (BNP, NT-proBNP) son una herramienta útil en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la insuficiencia cardíaca (IC), y así lo indican las distintas guías clínicas tanto internacionales como nacionales[1,2]. La medida de la concentración de PN en el seguimiento de IC no está justificada de forma rutinaria, sino que debe realizarse bajo consideraciones y situaciones clínicas concretas. Así, en pacientes hospitalizados con IC agudizada se recomienda realizar dos determinaciones de PN, una al ingreso y otra al alta. No se recomienda su medida en tiempos intermedios durante la hospitalización como guía terapéutica, y solo está indicada durante el ajuste diurético para la resolución de la congestión[2]. Además, se considera que una reducción del 30% respecto al valor basal es indicativa de una mejor evolución.

Objetivo: El objetivo es evaluar las determinaciones rechazadas de NT-proBNP al aplicar una regla experta de rechazo en el SIL para la adecuación de la demanda.

Material y métodos: Se evaluaron las determinaciones de NT-proBNP rechazadas al aplicar una regla informática en el SIL durante 6 meses en el Servicio de Análisis Clínicos de nuestro centro. La regla experta aplicada en el SIL fue rechazar aquellas determinaciones de NT-proBNP con un resultado previo en los últimos 5 días, teniendo en cuenta principalmente el tiempo de hospitalización de los pacientes.

Resultados: En el periodo evaluado se rechazaron un total de 446 determinaciones de NT-proBNP. La procedencia de las determinaciones rechazadas por tipo de paciente y servicio solicitante fue:

Tipo de paciente	Porcentaje
Hospitalizado	73%
Consulta Externa	24%
Urgente	3%

Servicios	% solicitudes NT-proBNP rechazadas
Medicina Interna	42,4%
Cardiología	31,8%
Urgencias	6,7%
Nefrología	4,7%
Neumología	4,3%
Anestesiología y Reanimación	3,6%
Otros	6,5%
Total	100,0%

Conclusión: El porcentaje de solicitudes rechazadas NT-proBNP fue mayor en hospitalizados y en los servicios de medicina interna y cardiología, seguido de urgencias y nefrología. El ahorro en ese periodo en determinaciones de NT-proBNP fue de 7950 euros. La determinación de NT-proBNP es una prueba de alto coste y es necesario racionalizar su uso para que sea coste-efectivo, por lo que se ha de solicitar cuando aporte información clínicamente relevante en el manejo adecuado del paciente. Aunque se aplique esta regla en el SIL, se puede realizar esta determinación de NT-proBNP bajo petición del clínico en caso de ajuste de tratamiento o de un cambio en la situación clínica del paciente.

Bibliografía:

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 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 (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-2200.
- Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clínica Esp* 2016;216(6):313-322.

643
APLICACIÓN DEL MODELO SEIS SIGMA PARA EVALUAR Y OPTIMIZAR LA CALIDAD ANALÍTICA EN EL LABORATORIO

M. García Corbalán, G. Sánchez Helguera, R.D.F. Heredia Molina, L. Mayor García, C. Cubero Cabañas, G. Pastor Lomo, V. Cámara Hernández, T.J. Pascual Durán.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: Para proporcionar resultados de calidad desde el laboratorio podemos usar herramientas como el modelo seis sigma, a partir del cual podemos establecer reglas de control que nos permitan alcanzar un mayor nivel de exigencia de las especificaciones de calidad (EC) basadas en la variabilidad biológica.

Objetivos: Evaluar y optimizar los procesos de calidad internos de diferentes parámetros bioquímicos empleando el modelo seis sigma.

Material y método: Se evaluaron los datos del control interno de calidad (PCCC1, lote 410119, Roche Diagnostics), obtenidos en los analizadores COBAS® 8000 módulo c701 (Roche Diagnostics) de nuestro laboratorio,

durante seis meses. Los datos recogidos para la realización del cálculo sigma fueron el coeficiente de variación (CV%), el error sistemático (ES%), y el error total (ET%) desde el sistema informático Data Manager, Roche Diagnostics) y el error total deseable (ETd%), mínimo (ETm%), y óptimo (ETo%), de la base de datos de la EFLM. Se calculó sigma = (Eta% - ES%)/CV%. A partir del valor obtenido se estableció una especificación de calidad distinta para ciertos analitos (mínima con σ<3, deseable de σ de 3 a 7 y óptima para σ≥7). Se usó la métrica sigma para escoger las reglas de control.

Resultados: Ver tabla.

Conclusión: En parámetros con bajos niveles de σ<3, se recomienda establecer reglas de QC más restrictivas y con mayor número de controles a procesar, mientras que otros analitos pueden seguir reglas de QC más sencillas y se pueden establecer metas de calidad más exigentes.

Bibliografía:

- Westgard J. Statistical quality control procedures. Clinics in Laboratory Medicine 2013;33: 111-24.
- Carchio ST. Aplicación de seis sigma en el labotatorio clínico. Acta Bioquím Clín Latinoam 2019; 53 (4): 525-37.

644
CÁLCULO DE INDICADORES DE LA RECOMENDACIÓN DE "NO HACER" DE LA SEDAR Y DE LA AEBM-ML RELATIVA A PRUEBAS PREOPERATORIAS DEL LABORATORIO

A. Romero Gómez[1], A.M. López Martos[2], S. Prieto Menchero[1], N. González Pereira[1], I. Dapia García[1].

[1]Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada; [2]Complejo Hospitalario, Toledo.

Introducción: La Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor y la AEBM-ML recomiendan la no realización sistemática de pruebas

Técnica	CV%	ES %	ET %	ET d %	Sigma (ET d)	ET m %	Sigma (ET m)	ET o %	Sigma (ET o)	Reglas de control con N:2
Ácido úrico	2,08	0,00	2,08	11,97	5,7					1-3,5s
Albúmina	2,95	0,00	2,95	4,07	1,4	6,1	2,1			1-3s /2-2s/ R4s/4 1s
ALT	2,17	2,17	4,35	27,48	11,6			13,7	5,3	1-3s
Amilasa	2,44	1,20	3,64	14,58	5,5					1-3s
AST	2,13	2,08	4,21	16,69	6,9					1-3,5s
Bilirrrubina directa	4,04	1,02	5,06	44,55	10,8			22,3	5,3	1-3s
Bilirrubina total	3,96	1,94	5,90	26,94	6,3					1-3,5s
Calcio	1,46	0,00	1,46	2,55	1,75	3,6	2,5			1-3s /2-2s/ R4s/4 1s
CK	2,10	2,72	4,82	30,32	13,2			15,2	5,9	1-3s
Cloro	1,62	2,05	3,67	1,54	-0,3	2,2	0,1			1-3s /2-2s/ R4s/4 1s
Fósforo	2,82	0,28	3,11	10,11	3,5					1-3s /2-2s/ R4s/4 1s
GGT	2,13	2,13	4,26	22,11	9,4			11,1	4,2	1-2,5s
Glucosa	1,98	0,98	2,96	6,96	3					1-3s /2-2s/ R4s/4 1s
HDL	2,73	1,54	4,27	11,63	3,7					1-3s /2-2s/ R4s/4 1s
Hierro	2,15	3,34	5,49	30,67	12,7			15,3	5,6	1-3s
LDH	2,53	1,28	3,81	11,35	4					1-3s /2-2s/ R4s/4 1s
LDL	1,56	1,59	3,15	11,9	6,6					1-3,5s
Lipasa	3,02	3,86	6,89	37,88	11,3			18,9	5	1-2,5s
Magnesio	2,12	0,00	2,12	4,81	2,3	7,2	3,4			1-3s /2-2s/ R4s/4 1s
Potasio	1,72	0,29	2,01	5,61	3,1					1-3s /2-2s/ R4s/4 1s
Proteínas totales	2,16	0,00	2,16	3,63	1,7	5,4	2,5			1-3s /2-2s/ R4s/4 1s
Sodio	2,05	0,36	2,40	0,73	0,2	1,1	0,4			1-3s /2-2s/ R4s/4 1s
Urea	2,1	0,21	2,31	15,55	7,3			7,8	3,6	1-3s /2-2s/ R4s/4 1s

(Comunicación 643)

preoperatorias. La AEBM-ML ha definido indicadores en relación a esta recomendación para evaluar su cumplimiento:

1. ¿Existen definidos perfiles específicos preoperatorios en función de los criterios ASA?
2. ¿Existe un listado de intervenciones quirúrgicas realizadas con su criterio ASA correspondiente disponible para el laboratorio?
3. Grado de concordancia del perfil preoperatorio solicitado con el criterio ASA del paciente.

La Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) propuso una clasificación centrada en el estado físico de los pacientes. El objetivo fue evaluar e identificar las comorbilidades médicas previas a la anestesia.

ASA	Paciente
1	Sano
2	Enfermedad sistémica moderada
3	Enfermedad sistémica significativa o grave que limita la actividad diaria normal.
4	Enfermedad grave.
5	Moribundo.
6	Muerte cerebral donante de órganos.

Las principales acciones que aporta el laboratorio en la consulta de preanestesia son el estado anémico, coagulación, función renal, tiroidea y hepática.

Objetivo: El objetivo del estudio es calcular la concordancia entre el perfil solicitado por el área de intervención y el perfil analítico que llega al laboratorio en función del perfil ASA evaluado previamente (indicador 3).

Material y métodos: Estudio retrospectivo de datos valorando perfiles con intervenciones programadas con solicitud de evaluación preanestésica en 2021 y registro del ASA.

El primer paso es la fusión de la base de datos de los perfiles solicitados al laboratorio con la base de datos del perfil ASA valorado en el proceso preoperatorio. Realizamos una clasificación de pacientes:

Grupo	Definición
1	Coincide ambos perfiles
2	No coinciden. ASA preoperatoria mayor al ASA perfil solicitado
3	No coinciden. ASA preoperatoria menor al ASA perfil solicitado
4	No presenta el perfil ASA preoperatorio solicitado.
5	No presenta perfil analítico para el laboratorio.
6	Pacientes con ASA V-VI

Valoramos el tiempo establecido desde la recepción de la analítica hasta la fecha prevista de la intervención para eliminar datos repetidos. Los datos que presenten una fecha de recepción de analítica posterior a la fecha programada de la intervención serán excluidos y seleccionamos la analítica que se encuentre más cercana a la cirugía.

Resultados: Concluido el análisis, obtenemos los siguientes porcentajes:

Grupo	Porcentaje (%)
1	26
2	2,3
3	9,5
4	4,1
5	57,8
6	0,3

Al obtener un porcentaje tan elevado del grupo 5 realizamos un cruce de datos con analíticas anteriores a la cirugía y pudimos observar que más del 90% tenían hemogramas de más de 90 días.

Conclusión: Obtenemos un porcentaje de concordancia bastante alto de perfiles que coinciden el ASA solicitado y la valoración preanestésica, esto pone en evidencia el grado de acuerdo entre los clínicos que intervienen en el proceso. Sin embargo, un elevado porcentaje no presentaban datos de laboratorio valorables para la cirugía programada solicitados como perfil específico ASA.

A la hora de valorar el cumplimiento del indicador es necesario definir como valorar las peticiones de laboratorio aisladas (hemograma) y no solicitadas dentro del protocolo consensuado entre anestesia y laboratorio.

Bibliografía:

1. Sepúlveda Voullieme, P.O. ¿Qué entendemos por la Clasificación ASA-PS? Gastroenterol. latinoam ; vol 24-nº1, 2013, pp 38-43.
2. Siddaiah H, Patil S, Shelvan A, Ehrhardt KP, Stark CW, Ulicny K, et al. Preoperative laboratory testing: implications of “Choosing Wisely” guidelines. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2020;34(2):303-14.
3. Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. Cámara, V. Gonzalez Pereira, N. 2021. ISBN 97884-18547-74-4 (Ed Arán).

645
CÁLCULO DEL VALOR DE REFERENCIA DEL CAMBIO EN EL PROTEINOGRAMA

M. López García, C.D.J. Rojas Gómez, S. Lorenzo García, L. Llorca Tolón, M.D.C. Bernal Soriano, Á. Esteban Rodríguez.

Hospital General Universitario, Alicante.

Introducción: La utilización del valor de referencia del cambio (VRC) en la validación es especialmente útil en el caso de mesurandos que poseen fuerte individualidad y cuyo mínimo cambio puede suponer una diferencia en el manejo clínico del paciente.

En las gammapatías monoclonales la medida precisa de las diferentes fracciones del proteinograma en general y del componente monoclonal (CM) en particular es muy importe tanto para el diagnóstico como para su seguimiento, según criterios del International Myeloma Working Group (IMWG).

Objetivos: Calcular el VRC en las diferentes fracciones del proteinograma (albúmina, alfa-1, alfa-2, beta y gammaglobulinas) así como en el componente monoclonal.

Material y métodos: Los proteinogramas en suero se realizaron en el Capillarys 2 de Sebia.

El cálculo del VRC se basó en el uso de la fórmula $VRC=2^{1/2}\times Z\times(CV_A^2+CV_I^2)^{1/2}$ donde: Z=1,64 estadístico unidireccional para un IC 95%; CV_A coeficiente de variación analítico; CV_I coeficiente de variación intraindividual.

El CV_A se obtuvo de la media anual de los controles realizados en el Capillarys2 de Sebia a través del SIL.

El CV_I se obtuvo de las bases de datos de la variabilidad biológica de la SEQC y la EFML. El del CM fue obtenido de la bibliografía debido a la falta de referencias en las bases de datos mencionadas.

Resultados: Los resultados de VRC obtenidos se pueden ver en la siguiente tabla:

MESURANDO	CV_A	CV_I	VRC (%)
ALBÚMINA	1,1	2,6	**7,8**
ALFA-1	5,7	11,4	**35,3**
ALFA-2	3,2	10,3	**29,9**
BETA	2,6	10,1	**28,9**
GAMMA	1,8	14,6	**40,8**
CM	0,9	7,8	**21,8**

Los VRC para albúmina y gammaglobulina son los más bajos y altos respectivamente. El VRC es dependiente del CV_I de manera que la fracción gamma, que posee los valores más elevados de CV_I, resulta tener también el VRC más alto. Por el contrario, la albúmina posee una mayor regulación a nivel individual por lo que su VRC es considerablemente inferior al resto.

Respecto al CM, nuestro CV_A es de 0.9 y el CV_I es obtenido del estudio de Salamatmanesh et al. sobre pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto, ya que la variación del CM no existe en las bases de datos de variación biológica. El CV_A es inferior a los valores de 3.1 y 5.8 informados respectivamente en los estudios de Salamatmanesh y Katzmann, usados como referencia. Asimismo, el VRC obtenido es de 21.8, menor que los de los mismos estudios, de 36.7 y 26.9 respectivamente. Esta diferencia puede ser debida al uso de electroforesis en gel de agarosa en estos trabajos, en comparación con la electroforesis capilar, que tiene mayor sensibilidad y precisión.

Conclusión: El VRC es un valor específico de cada laboratorio al incluir su propia variabilidad analítica. Es necesario tener en cuenta que el CV_I puede variar según la patología de los pacientes estudiados (gammapatía de significado incierto, mieloma múltiple…). Así pues, a pesar de la evidente dificultad que supone, sería interesante que cada laboratorio obtuviese sus propios VRC en base a la variabilidad biológica de su población.

Bibliografía:

- Katzmann JA et al. Long-term biological variation of serum protein electrophoresis M-spike, urine M-spike, and monoclonal serum free light chain quantification: implications for monitoring monoclonal gammopathies. Clin Chem. 2011;57(12):1687-1692. doi:10.1373/clinchem.2011.171314.
- Salamatmanesh M, et al. Monoclonal protein reference change value as determined by gel-based serum protein electrophoresis. Clin Biochem. 2018;51:61-65. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.10.006.

646
CITRATO 3.8% VS 3.2%: EFECTO EN LAS PRUEBAS BÁSICAS DE COAGULACIÓN

P. San José Alonso[1], J. Hernando Redondo[2], A. Pineda Morón[3], R. Corcobado Gutiérrez[1], M. Expósito Aguilera[1], M.À. Ruiz Mínguez[1].

[1]Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet; [2]Hospital del Mar, Barcelona; [3]Fundació Hospital de l'Esperit Sant - ICO Badalona, Santa Coloma de Gramenet.

Introducción: Las alteraciones en las pruebas de hemostasia secundaria conllevan, en muchas ocasiones, la realización de estudios ampliados de factores y pruebas específicas de coagulación. En nuestro centro, observamos un alto número de interconsultas al Servicio de Hematología motivadas por alargamientos del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) detectadas en análisis de rutina, muchas de ellas sin causa confirmada, por lo que se decidió revisar las condiciones de obtención y procesamiento de las muestras.

Las pruebas básicas de coagulación son muy sensibles a las condiciones preanalíticas de recogida y procesamiento de la muestra. Las guías CLSI sobre la recolección de muestras para estudios de coagulación recomiendan la utilización de tubos con anticoagulante citrato de sodio al 3.2%(105-109 mmol/L) o ajustar los valores de referencia. En nuestro centro disponemos de tubos de citrato al 3.8%(129 mmol/L) para determinaciones de rutina.

Objetivos: El objetivo del estudio es evaluar las diferencias en los resultados de las pruebas básicas de hemostasia secundaria, especialmente el TTPA, utilizando tubos de muestra con diferentes concentraciones de citrato de sodio como anticoagulante.

Material y método: Se procesaron 182 muestras de 91 pacientes, de los cuales 6 en tratamiento anticoagulante oral (TAO). De cada paciente se obtuvo una muestra de sangre en tubo con anticoagulante de citrato de sodio al 3.8%(129mmol/L) y otra muestra con citrato de sodio al 3.2%(109 mmol/L) ambos del proveedor VACUTEST®. De cada muestra se midieron los siguientes parámetros: Tiempo de protrombina (TP) en segundos, porcentaje e INR y TTPA en segundos y ratio. Las muestras se procesaron por el autoanalizador ACLTOP-500-CTS® utilizando los reactivos: RecombiPlasTin2G para el TP y SynthasIL para el TTPA.

Para el grupo no TAO (N=85) se realizó un T-test de muestras pareadas tras comprobar la normalidad de los datos mediante inspección visual de los gráficos Q-Q y diagrama de cajas. El grupo de pacientes TAO (N=6) se analizó mediante el test no paramétrico de Wilcoxon para muestras pareadas. Se utilizó un nivel de confianza de 0.95 en todas las pruebas.

Resultados: Se observaron diferencias estadísticamente significativas para todos los parámetros evaluados en el grupo de pacientes que no recibe TAO (N=85). La media del TTPA del grupo de citrato 3.8% fue 35.22 segundos (ratio 1.14) y la del grupo 3.2% fue 32.58 segundos (ratio 1.05). El intervalo de confianza (95%) para la diferencia de medias del TTPA fue 2.06-3.23 segundos (0.07-0.11 ratio). El grupo TAO también demostró diferencias significativas en cuanto al TTPA en segundos y ratio.

Tabla 1.- Resultados para el grupo no-TAO.

		TTPA s (DE)	TTPA ratio (DE)	TTPA s 3.2% vs 3.8%	TTPA ratio 3.2% vs 3.8%
GRUPO NO TAO (N=85)	**3.2%**	32.58 (4.82)	1.05 (0.15)	2.64 (2.06,3.23)	0.09 (0.07,0.11)
	3.8%	35.22 (4.89)	1.14 (0.16)		

Conclusión: La diferencia observada en los resultados con las diferentes concentraciones de citrato de los tubos de coagulación justifica el alargamiento inespecífico del TTPA y debe tenerse en cuenta a la hora de establecer los niveles de

referencia del laboratorio para interpretar correctamente los resultados y evitar la realización de pruebas innecesarias.

Bibliografía:

- Magnette A et al. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. Thromb J. 2016 Dec 12;14:49.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) - H21-A5: Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline—Fifth Edition. 2008 Vol 28 Nº5.
- Adcock DM, et al. Effect of 3.2% vs 3.8% Sodium Citrate Concentration on Routine Coagulation Testing 1996 Vol 107 Nº1 105:110.

647
COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETERMINAR PROTEÍNAS EN ORINA EN EL ANALIZADOR AU5800

B. Solano López, D. Mesado Llorens, D. García Ferrer, A. Vericat Portolés, R. Eguren Clemente, A.I. López Delgado, M.D.C. Giménez De Pedro, Á. Sánchez Herrero.

Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana.

Introducción: La determinación de proteínas en orina es de gran importancia para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades asociadas a la disfunción renal, cardiaca y tiroidea. Otras causas del aumento de la cantidad de proteínas en orina pueden ser afecciones como gammapatías monoclonales, nefropatía diabética o infecciones urinarias.

Para cuantificar las proteínas en orina podemos recurrir a diferentes métodos analíticos de determinación. Actualmente, debido a la situación de desabastecimiento general, nos podemos ver obligados al cambio del método analítico en uso por uno nuevo en un corto periodo de tiempo.

Para poder realizar este cambio y asegurar la calidad de los resultados, es necesario llevar a cabo un estudio de semejanza entre ambas técnicas. Esto nos permitirá saber si las técnicas son comparables, intercambiables entre sí, o si se tienen que ajustar los valores de referencia para asegurar la correcta interpretación clínica.

Objetivo: Comparación de dos métodos analíticos para determinar las proteínas totales en orina en el mismo analizador debido a la necesidad de sustituir un reactivo por otro. Siendo la técnica en uso la determinación con reactivo "Cloruro de Bencetonio" y el nuevo método a comparar, la determinación de proteínas totales con reactivo "Rojo de Pirogalol".

Materiales y métodos: Para la evaluación se ha utilizado como guía el documento de la Sociedad Española de Química Clínica titulado "Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida", publicado en el boletín de documentos de la SEQC 2011.

El estudio contó con 60 muestras de orina de pacientes, recogidas en tubos secos de 11 mL. Cada muestra fue dividida en dos alícuotas para la determinación de proteínas totales en orina por ambos métodos (reactivo Microprotein, referencia TR50001 de Thermo Fisher y reactivo Urinary/CSF Protein referencia OSR6170 de Beckman Coulter). Las determinaciones fueron llevadas a cabo en el analizador AU5800 de la casa comercial Beckman Coulter.

Para el estudio comparativo estadístico se usó el método de regresión Passing and Bablok, el coeficiente de correlación de Pearson y el análisis gráfico de Bland-Altman.

Resultados: Con el test Passing y Bablok observamos que no existen diferencias significativas entre los dos métodos de medición ($p<0,05$), siendo el coeficiente de la pendiente igual a 0,980. El análisis de Bland-Altman nos proporcionó un sesgo o error sistemático equivalente a -1,12. Este error es mayor conforme aumentan las concentraciones y siendo mínimo a concentraciones bajas. El coeficiente de correlación de Pearson es a 0,988 ($y=0,9979x + 1,2895$). En el tratamiento de los datos no se rechazaron los datos outliers.

Conclusiones: Ambas técnicas de análisis de proteínas totales en orina son comparables en el analizador AU 5800 de la compañía Beckman Coulter. Los resultados proporcionados mediante la técnica que usa el reactivo "Rojo de Pirogalol" y los resultados usando el reactivo "Cloruro de Bencetonio" son intercambiables. No se tuvo la necesidad de cambiar los valores de referencia al cambiar de método de determinación de proteínas totales en orina.

Bibliografía:

- Martínez Morillo, E., Gella Tomás, F., Alonso Nieva, N., Boned Juliani, B., Canalías Reverter, F., Izquierdo Álvarez, S. and Serrat Orus, N., 2011. *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.

648
COMPARACIÓN DE LA OSMOLALIDAD URINARIA PRE Y POS-CENTRIFUGACIÓN

L. Ruiz Sanjuán, I. Monge Lobo, A. Martín Gutiérrez.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: La osmolalidad urinaria (OsmU) es considerada el mejor método para determinar la concentración de solutos en orina y para evaluar la capacidad de concentración de la orina por el riñón. La osmolalidad se define como el número de moles de las partículas osmóticamente activas por kilogramo de solución, y se expresa como miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg).

Objetivo: Evaluar si hay diferencias entre la medida de la osmolalidad urinaria sin centrifugar y después de centrifugar.

Material y métodos: Se analizaron un total de 31 muestras de orina midiendo la osmolalidad urinaria antes y después de centrifugar. La osmolalidad se midió con el micro osmómetro Advanced® modelo 3220 que utiliza la técnica de reducción del punto de congelación. Las condiciones de centrifugación fueron de 5 minutos a 1700 rpm. Para el análisis estadístico se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (K-S) y la prueba de t de Student para muestras apareadas mediante el programa estadístico PSPP (GNU 0.10.4).

Resultados: Las diferencias de las medias mostraron una distribución normal, ya que la prueba de K-S mostró una $p=0,336$ ($p>0,05$). Mediante la prueba de t de student se obtuvo una t calculada de 1,62. El valor de t tabulado

para 30 grados de libertad y una significación de α=0,05 es de 2,042. Así, el valor de t calculado es menor que el valor de t tabulado, por lo que no existen diferencias significativas entre ambas medidas, aceptando la hipótesis nula.

Prueba de Kolmogorov Smirnov	
Z de Kolmogorov Smirnov	0,94
Sig. Asint (2 colas)	0,336

Variables	Media	N	Desviación estándar (s)	Error estándar de la media (EEM)
OsmU Pre	527,68	31	188,06	33,78
OsmU Pos	528,61	31	188,8	33,91

Variables	N	Correlación	Sign.
OsmU Pre vs OsmU Pos	31	1,00	0,000

	Diferencias emparejadas				t	df	Sign. (2-colas)
	Media	Desviación estándar	Error Est. Media	IC 95% de la diferencia			
OsmU Pre-OsmU Pos	-0,94	3,22	0,58	-2,12(0,25)	1,62	30	0,117

Conclusión: La osmolalidad urinaria presenta utilidad clínica para medir la capacidad de concentración de solutos por parte del riñón. En el presente trabajo se objetiva que no existen diferencias significativas entre la osmolalidad urinaria medida antes y después de centrifugar, es decir, que las partículas y elementos de mayor tamaño presente en la orina no influyen en la medida de la osmolalidad. Por tanto, se puede realizar la medida de la osmolalidad urinaria sin centrifugar.

Bibliografía:

- Vico Cano J, Vírseda Chamorro I, García de Guadiana L y Canalda M. Medida de la concentración urinaria: densidad vs osmolalidad. Anál clín 2004;29(3):49-56.

649
DE LA NEFELOMETRIA A LA TURBIDIMETRIA: VERIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE 5 MAGNITUDES BIOLÓGICAS

A. Mansilla Usero, Á. García Osuna, F. Illana Cámara.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Introducción: Los métodos más utilizados para la determinación de proteínas en el laboratorio clínico son la inmunonefelometría y la inmunoturbidimetría. Hasta ahora, en nuestro laboratorio se ha empleado la inmunonefelometría (analizador IMMAGE800®) para determinar la concentración de un grupo de proteínas: β-2-microglobulina, α-1-antitripsina, haptoglobina, prealbúmina y ceruloplasmina.

Objetivo: Realizar la verificación y el estudio de intercambiabilidad entre ambos métodos analíticos para traspasar estas magnitudes a un autoanalizador de bioquímica (Alinity®), el cual emplea la inmunoturbidimetría, y que recientemente va a estar conectado por cadena a un sistema preanalítico.

Material y métodos: Para realizar la verificación del método nefelométrico, estudiamos la imprecisión y la exactitud para cada una de las magnitudes sujetas al cambio en los autoanalizadores Alinity®. Para ello utilizamos los controles de calidad internos. De cada magnitud se hicieron 3 repeticiones de cada uno de los 3 niveles de control para realizar el cálculo intradía de los valores: media, desviación estándar y coeficiente de variación (CV) -para estudio de imprecisión- y desviación porcentual (DP) -para estudio de exactitud-. Se hizo lo mismo para el cálculo interdía, en este caso realizando 1 determinación/nivel de control/día, durante un período de al menos 1 semana por magnitud.

La intercambiabilidad se evaluó procesando al menos 20 muestras de cada magnitud con el método estadístico de Passing-Bablock y el análisis de los residuales.

Resultados: Los criterios de aceptación de imprecisión y exactitud se obtuvieron de la base de datos de EFLM establecida a partir de datos de variabilidad biológica. Para todas las magnitudes se cumplen al menos requisitos mínimos (min) tanto para imprecisión como para exactitud (ver tabla 1 y 2).

Magnitud	Imprecisión interdia (CV%)			CV% (EFLM)
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	
B-2-microglobulina	2,5	2,9	2,9	<3,1 (min)
α-1-antitripsina	2,12	1,96	2,38	<3,1 (min)
Haptoglobina	2,83	3,29	2,02	<6,4 (min)
Prealbúmina	2,85	2,02	2,38	<5,5 (des)
Ceruloplasmina	2,42	1,87	3,52	<3,70 (min)

Tabla 1.

Magnitud	Exactitud interdia (DP%)			DP% (EFLM)
	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	
B-2-microglobulina	-0,655	-3,251	-1,941	<4,6 (min)
α-1-antitripsina	0,258	-1,855	0,159	<4,2 (min)
Haptoglobina	1,885	0,699	0,718	<15 (min)
Prealbúmina	-0,543	-0,787	-2,786	<5,5 (des)
Ceruloplasmina	3	1	-1	<6 (min)

Tabla 2.

Además, los estudios estadísticos de Passing-Bablock muestran que los métodos son estadísticamente intercambiables para: α-1-antitripsina, haptoglobina, prealbúmina y ceruloplasmina.

Para β-2-microglobulina se observó un sesgo proporcional. Se evaluó significancia a nivel clínico para la clasificación pronóstica en pacientes con mieloma múltiple a través de un estudio de concordancia kappa. Los resultados obtenidos muestran una excelente concordancia en la clasificación de los pacientes (k=0.80).

Conclusiones: Los resultados de imprecisión y exactitud para la medida de las distintas magnitudes por la técnica de inmunoturbidimetría cumplen los requisitos establecidos, por lo que verificamos la correcta implantación del método en nuestro autoanalizador.

La intercambiabilidad entre los métodos y el estudio de concordancia para β-2-microglobulina permiten realizar el traspaso de todos los métodos nefelométricos a turbidimetría sin necesidad de realizar la modificación de los intervalos de referencia.

Bibliografía:
- Pum, J. Chapter 6: A practical guide to validation and verification of analytical methods in the clinical laboratory; Advances in Clinical Chemistry, Volume 90, 2019, pages 215-281.
- Nichols, James H. Chapter 5: Verification of Method Performance for clinical laboratories; Advances in Clinical Chemistry, Volume 47, 2009, pages 121-137.
- Bilic-Zulle, Lidija. Comparison of methods: Passing and Bablok regression, Biochemia Medica, Volume 1, 2011, pages 49-52.

650
DETECCIÓN DE PACIENTES CON HIPOMAGNESEMIA DESDE EL LABORATORIO DE URGENCIAS

M.E. Paniagua Arribas, D. Perez Torrella, R. Padilla Berdugo, R. Blazquez Sanchez, J. Reig Del Moral.

Hospital General de Móstoles, Móstoles.

Introducción: El magnesio es el segundo catión intracelular más abundante después del potasio.

Actúa como cofactor para muchas reacciones enzimáticas y es esencial para la regulación de la contracción muscular, presión arterial, metabolismo de la insulina, excitabilidad, tono vasomotor, transmisión nerviosa y conducción neuromuscular.

La deficiencia de magnesio puede deberse a la disminución de la ingesta, disminución de la absorción gastrointestinal, colestasis, insuficiencia pancreática, ingesta de ciertos medicamentos o diarrea, y por un aumento de excreción de magnesio como se observa en el alcoholismo o la diabetes.

La detección de la hipomagnesemia y la necesidad de su tratamiento son poco reconocidas y está subestimado en la práctica clínica.

Objetivos: Detectar en pacientes con hipopotasemia y/o hipocalcemia niveles bajos de Magnesio a través de reglas automáticas diseñadas en el sistema informático del laboratorio (SIL).

Material y método: A partir del 24 de Enero de 2022 se crea una regla informática en el SIL que programa en las peticiones con hipopotasemia e hipocalcemia, que llegan al Laboratorio de Urgencias, una nueva prueba denominada Magnesio traza y si la petición no tiene pedida la prueba de Magnesio se le da de alta además dicha prueba.

En el periodo comprendido entre el 24 de Enero y el 27 de Abril de 2022 detectamos en el laboratorio de Urgencias 135 peticiones con hipocalcemia y/o hipopotasemia. De todas ellas, 42 peticiones no tenían el Magnesio pedido y fue dado de alta desde el SIL.

Resultados: De las 19 peticiones con hipopotasemia, correspondientes a 17 pacientes diferentes, 7 peticiones tenían el Mg normal y 12 presentaban valores <1.8 mg/dl lo que se considera hipomagnesemia:

Hipomagnesemia Leve 1.4-1.8mg/dl: 5 peticiones que aunque tienen el Magnesio >1.5mg/dl y no requieren tratamiento, debido a los hallazgos desde el Laboratorio, el clínico decide poner tratamiento a dos pacientes.

Hipomagnesemia Moderada 1.0-1.39mg/dl: 4 peticiones que al tener el Magnesio <1.5mg/dl requieren tratamiento. Los clínicos se lo pautan a 3 pacientes gracias al hallazgo desde el Laboratorio.

Hipomagnesemia grave <1 mg/dl: 3 peticiones (2 pacientes) que requieren tratamiento pero no se los pautan.

De las 23 peticiones con hipocalcemia, correspondientes a 19 pacientes diferentes, 9 peticiones tenían el Mg normal y 14 presentaban valores <1.8 mg/dl, lo que se considera hipomagnesemia:

Hipomagnesemia Leve 1.4-1.8mg/dl: de las 8 peticiones, 2 de ellas correspondientes al mismo paciente tienen niveles de Mg que indican que debe ser tratado y los clínicos sí le pautan el tratamiento.

Hipomagnesemia Moderada 1.0-1.39mg/dl: 5 peticiones que al tener el Magnesio <1.5mg/dl requieren tratamiento. Los clínicos se lo pautan a 1 paciente. De dos pacientes no disponemos de la información en Selene. Y a los dos restantes no les pautan tratamiento.

Hipomagnesemia grave <1 mg/dl: 1 peticiones que requiere tratamiento y los clínicos sí se lo pautan.

Conclusión: Disponer de reglas automáticas diseñadas por el laboratorio clínico facilita la detección de pacientes con hipomagnesemia desconocida por los clínicos pero significativa lo que conlleva a mejorar la tasa de tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía:
- Automatic laboratory interventions to unmask and treat hypomagnesemia in the Emergency Department. Maria Salinas, Emilio Flores, Maite López-Garrigós, Carmen Puche Carlos Leiva-Salinas. j.clinbiochem 75 (2020) 48-52.

651
DISMINUCIÓN DE ERRORES PREANALÍTICOS EN EL ÁREA DE URGENCIAS POR MEJORAS EN EL PROCESO DE ETIQUETADO

J.M. Comino Caceres, C. Amil Manjon, S. Real Gutierrez, E.A. Lopez Jimenez, A.C. Lopez Regueiro.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Estudios recientes han señalado a la identificación del paciente en la extracción de sangre como el paso que conllevan el mayor riesgo en la seguridad. Del total de errores de identificación se ha estimado que el 56% de los casos son debidos al etiquetado.

En nuestro centro hemos detectado un número elevado de muestras que llegan al laboratorio sin haber sido vinculadas a ninguna petición electrónica en el servicio de urgencias comparándolas con otras áreas. Entre las posibles causas se encuentran: cambios frecuentes de ubicación del paciente y rotaciones del personal asistencial.

Objetivos: Reducir la aparición de incidencias y facilitar el proceso, mediante la implantación de un **procedimiento nuevo** de etiquetado en urgencias, basado en la impresión de etiquetas de cada petición por impresoras "zebra", que sustituye al **procedimiento tradicional** de plantillas de etiquetas preimpresas.

Evaluar el impacto de la mejora en base a tres indicadores: **muestras innecesarias, errores de identificación irreversibles y asociación de muestras a paciente incorrecto**.

Material y métodos: Procedimiento tradicional: Se usa una plantilla con un juego de 10 etiquetas. Al extractor

se le aconseja por escrito (con PNT específico) a colocar, en la parte trasera de la plantilla, una etiqueta identificativa del paciente o en su defecto algún indicador escrito.

Procedimiento nuevo: Basado en impresión de etiquetas por impresoras a través del sistema Tubetti de Palex. El sistema imprime tantas etiquetas como muestras necesarias con sólo seleccionar la petición electrónica. Las etiquetas llevan incluidos datos de identificación del paciente.

En ambos métodos se recomienda: el etiquetado en presencia del paciente y que la asociación de muestra con la petición electrónica y el envío al laboratorio se hagan lo antes posible.

Se compara la aparición de incidencias entre los dos métodos en el servicio de urgencias; durante toda una semana de transición (24 al 30 de enero de 2022) en la que los extractores pueden utilizar cualquiera de los dos procedimientos en cualquier momento del día.

Las peticiones estudiadas fueron 1915 en total. De las cuales 685 (35,78%) se etiquetaron por el método tradicional y 1230 (64,22%) por el método nuevo.

Resultados: Con el **procedimiento tradicional** se han detectado 25 muestras innecesarias, 3,6% del total de peticiones. Entre ellas había muestras de 4 pedidos que no pudieron ser asignados a ningún paciente por error irreversible en la identificación, 0.58% del total. No se ha notificado la incidencia de asociación de muestras a paciente incorrecto.

Con el **procedimiento nuevo** no se ha detectado ninguna incidencia en los tres tipos de incidencia evaluados.

Conclusión: El etiquetado con datos del paciente permite al laboratorio resolver incidencias cuando no se ha recibido la petición electrónica. Elimina prácticamente la posibilidad de que se extraigan muestras innecesarias.

La notificación del error de asociación de muestras a paciente incorrecto, depende en gran parte del personal de asistencia directa al paciente. Es un error difícil de identificar por el laboratorio y tiene una incidencia baja, por tanto sería necesitarío evaluar periodos de tiempo mayores para saber si el nuevo método tiene repercusión.

Bibliografía:

- Cornes M. Blood sampling guidelines with focus on patient safety and identification - a review. Diagnosis (Berl). 2019 Mar 26;6(1):33-37. doi: 10.1515/dx-2018-0042. PMID: 30315735.
- van Dongen-Lases. “Patient identification and tube labelling – a call for harmonisation” *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 54, no. 7, 2016, pp. 1141-1145.
- Simundic, Ana-Maria. “Compliance of blood sampling procedures with the CLSI H3-A6 guidelines: An observational study by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) working group for the preanalytical phase (WG-PRE)” *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 53, no. 9, 2015, pp. 1321-1331.

652
EL PAPEL DEL LABORATORIO EN LA HUMANIZACIÓN DEL PACIENTE

M.M. Arrebola Ramirez, M.C. Porrino Herrera, I. Rodríguez Sánchez, M.G. Soriano Bueno.

Hospital Comarcal de la Axarquia, Vélez-Málaga.

Introducción: En el contexto sanitario el concepto de humanización hace referencia al abordaje integral de la persona, a su extensión holística donde interactúan las dimensiones biológica, psicológica, social y conductual. Por lo tanto, humanizar la asistencia significa hacerla digna del ser humano y coherente con los valores de cada persona. Son muchas las acciones que se recomiendan desde distintos organismos, como facilitar la intimidad y privacidad, facilitar el confort, mejorar las habilidades de comunicación, etc… Desde el punto de vista del Laboratorio es necesario realizar un análisis de nuestra situación para empezar a desarrollar posibles indicadores o actuaciones relacionadas con la humanización de nuestra actividad.

Objetivo: Analizar 2 procedimientos que afectan a los controles postvasectomías y a la sobrecarga oral de glucosa (SOG) en el primer trimestre de embarazo, y cómo influyen en mejorar los circuitos de esta población.

Material y métodos: En el último semestre del 2021 se revisaron 2 procedimientos:

A) El procedimiento de trabajo para el estudio de los controles postvasectomías. Hasta dicha fecha era el propio paciente el que entregaba su muestra en el laboratorio, con la finalidad de obtener una muestra lo más reciente posible para el estudio de la movilidad de los espermatozoides en caso de presencia. Como la gran mayoría de estos controles son azoospérmicos decidimos cambiar nuestro procedimiento, facilitando la entrega de la muestra en el propio centro de atención primaria, y únicamente aquellos en los que se visualiza espermatozoides se contacta telefónicamente con el paciente para la entrega en el laboratorio de una muestra reciente de semen.

B) El procedimiento de la SOG: para facilitar el circuito de las embarazadas con un resultado de la prueba O’Sullivan patológico se consensuó con el servicio de Ginecología y Obstetricia facilitar el circuito de estas pacientes contactando telefónicamente desde el propio Laboratorio y realizando la citación a nuestra Sala de Extracciones para la realización de la SOG de 100 gr. De esta forma se evita el desplazamiento innecesario de la embarazada a su centro de atención primaria para esta gestión exclusiva.

Los datos analizados de ambos procedimientos fueron extraídos de nuestro SIL (Servolab).

Resultados: Procedimiento Control Postvasectomía: en el primer trimestre del 2022, de los 26 controles postvasectomías, sólo tuvieron que realizar la entrega en el Laboratorio del Hospital 6 pacientes (26%), evitando el desplazamiento de 20 pacientes (74%).

Procedimiento SOG Embarazo: en el primer trimestre del 2022 se realizaron 481 SOG, de las cuales 213 (44%) se contactó con ellas para citarlas y realizarles una SOG de 100 gr., evitando una visita innecesaria a su centro de atención primaria.

Conclusiones: Aunque en los laboratorios tengamos poco contacto con los pacientes, tenemos procedimientos que pueden afectar directamente los circuitos de los pacientes, su

intimidad, privacidad, etc. Por ello es importante realizar una labor de reflexión de nuestra actividad diaria para optimizar la asistencia sanitaria en su totalidad, y desde la perspectiva de la humanización. La revisión de estos 2 procedimientos evidencia el impacto facilitando la accesibilidad.

Bibliografía:

- Plan de Humanización del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Estrategia de Humanización compartida. 2021 (Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía).

653
ELIMINACIÓN DE LA LISTA DE ESPERA TRAS ACCIONES CORRECTIVAS COMO CONSECUENCIA DE UN ESTUDIO DE INCIDENCIAS Y MOTIVOS DE RECHAZO EN LOS ANÁLISIS DEL SEMEN

L.F. Sáenz Mateos[1], Á. Gil Montoya[2], J.M. Quiñonero Diaz[1], E. Jiménez Santos[1], V. Cadenas García[1], J. Zarauz García[1].

[1]Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca; [2]Facultad de Biología. Universidad de Murcia, Murcia.

Introducción: Los estudios de esterilidad cada vez son más numerosos y generan un aumento en la lista de espera, evitando que se llegue a un diagnostico a tiempo y a un tratamiento de fertilidad eficaz. Los retrasos en los análisis postvasectomía ocasionan frustración en los pacientes, principalmente cuando hay una segunda cirugía.

Objetivos: Aumentar la calidad asistencial y reducir la lista de espera, analizando las incidencias y motivos de rechazo de los análisis del seminograma y vasectomías, estableciendo acciones correctivas y evaluando su eficacia en los 6 meses restantes.

Material y método: Se estudiaron 271 muestras, 129 análisis postvasectomía y 142 análisis del seminograma desde mayo de 2021 hasta mayo de 2022. Se acordó con los clínicos peticionarios a los 6 meses las siguientes acciones correctivas: a) marcar seminogramas preferentes en la lista de espera, b) no volver a citar a los pacientes que no se presentan, salvo que llamen pidiendo cita, c) compromiso por parte del clínico peticionario para explicar mejor las normas y evitar el error de creación de seminogramas en la petición cuando se trata de una vasectomía.

Resultados: La edad media de los pacientes en los seminogramas fue de 37 años y en los análisis postvasectomía de 43 años. El porcentaje de motivos de rechazo e incidencias en el seminograma (14 y 48%) fue el doble que en el análisis post-vasectomía (7 y 24%).

Tras las acciones correctivas a los 6 meses, se observó un descenso significativo en el número y porcentaje de motivos de rechazo, destacando el descenso del incumplimiento de los días de abstinencia requeridos para realizar el seminograma. El porcentaje de incidencias fue ligeramente superior, pero la "petición mal creada" tuvo un descenso significativo, siendo una de las incidencias que más repercusión tiene en el aumento de la lista de espera.

En los estudios post-vasectomía, igualmente se puede observar un descenso significativo en el número y porcentaje de motivos de rechazo, siendo el de no cumplir los días de abstinencia requeridos para el análisis el que más desciende. Experimentan el mayor descenso "la petición mal creada" y "la identificación errónea" en lo que se refiere a los motivos de incidencia.

Conclusión: Se consiguió eliminar la lista de espera de los seminogramas a los 3 meses de la puesta en marcha de las acciones correctivas, produciéndose un aumento de la calidad asistencial por la mejora en el cumplimiento de las condiciones preanalíticas en el análisis del semen.

Bibliografía:

- ASEBIR, "Medicina Reproductiva y Embriología Clínica," Soc. Española Fertil., vol. 4, 2016.
- F. Boitrelle et al., "The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis," Life, vol. 11, no. 12, Dec. 2021.
- J. Remohí Giménez, J. Bellver Pradas, M. Ferrando Serrano, A. Requena Miranda, and A. Pellicer Martínez, Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana, 5a. 2018.

654
ERROR PREANALÍTICO DURANTE LA MONITORIZACIÓN DE NIVELES DE METOTREXATE (MTX). A PROPÓSITO DE UN CASO

I. Roda Martínez, S. Bilbao De La Vega, Á. Larruzea Ibarra, G. Mugertza Beraztegi, C. Ponga Palacio, I. Naharro Villafañe.

Hospital Galdakao-Usansolo, OSI Barrualde-Galdakao.

Introducción: La fase pre-analítica es la principal fuente de errores en el diagnóstico de laboratorio, pudiendo perjudicar gravemente la seguridad del paciente. La responsabilidad abarca a un amplio personal, incluyendo auxiliares, enfermeros y médicos.

Exposición del caso: Mujer de 35 años diagnosticada de

Tabla 1. Cantidad de motivos de rechazo e incidencias antes y después de las acciones correctivas en los análisis de los seminogramas.

	NÚMERO ANÁLISIS	EDAD MEDIA	RECHAZO	PORCENTAJE RECHAZOS	INCIDENCIAS	PORCENTAJE INCIDENCIAS
SEMINOGRAMAS ANTES	84	37	16	19%	39	46%
SEMINOGRAMAS DESPUÉS	58	37	4	7%	29	50%

Tabla 2. Cantidad de motivos de rechazo e incidencias antes y después de las acciones correctivas en los análisis de las vasectomías.

	NÚMERO ANÁLISIS	EDAD MEDIA	RECHAZO	PORCENTAJE RECHAZOS	INCIDENCIAS	PORCENTAJE INCIDENCIAS
VASECTOMIAS ANTES	78	41	7	9%	18	23%
VASECTOMIAS DESPUÉS	51	43	2	4%	13	25%

leucemia aguda de fenotipo mixto mieloide/B, Phi negativo, MLL negativo, t(8;12) que ingresa para Consolidación-3 precoz, según protocolo Pethema lal BCR/ABL1 negativa adultos 2019.

La monitorización del MTX fue la siguiente, usando el reactivo ARK (imprecisión: 7,8% para concentraciones de 0,08 umol/L; 2,2% para concentraciones de 0,39 umol/L y 3,3% para concentraciones de 0,78 umol/L).

Horas post infusión (horas)	24	48	72	96	120	144	168	192
MTX (umol/L)	70	3,1	0,52	0,41	0,38	0,28	0,21	0,16

Resultado de 216 horas: 0,21 umol/L. Al ser un resultado inesperadamente elevado se contacta con el servicio de Hematología, que niega que se le haya administrado MTX entre ambas extracciones.

Por otro lado, al tratarse de una muestra lipémica, se solicita nueva muestra ante sospecha de contaminación. La nueva muestra, también de aspecto lechoso, presenta niveles de MTX de 0,86 umol/L.

Se amplían triglicéridos (TG) en ambas muestras: 1.102 mg/dL, y 983, respectivamente. Se ultracentrifugan para reanalizar el infranadante: mientras los valores de TG corrigen, los de MTX no (0,18 y 0,84 umol/L respectivamente).

Se procede a descartar todas las interferencias descritas a partir del infranadante:

Parámetro	**Unidades**	**Resultados Muestra 1**	**Resultados Muestra 2**	**Concentración interferente**
Urato	mg/dL	2,3	2,2	30
Colesterol	mg/dL	216	189	620
TG (infranadante)	mg/dL	110	98	835
GGT	U/L	388	328	12
Bilirrubina-total	mg/dL	1,3	1,1	70
Bilirrubina-directa	mg/dL	0,9	0,8	70
Albúmina	g/dL	3,1	2,7	12
FR	IU/mL	10	9	1.080
Hemólisis	-	12	13	1.000
Lipemia	-	34	31	-835
Ictericia	-	2	2	-70

Se vuelve a contactar con Hematología, que insisten en que no se le ha administrado más medicación a la paciente. Envían una tercera muestra, en la que los niveles de MTX son de 0,89 umol/L. Ampliamos creatinina para descartar fracaso renal; los niveles son normales (0,8 mg/dL; valores normales 0,5 – 1).

Reinterrogando al personal descubrimos que la paciente porta una intratecal. Explicamos que el incremento de los niveles se debe a que la paciente lleva una perfusión al tiempo que se le realizan nuevas extracciones.

El coste que ha implicado la intervención es el siguiente:

Parámetro	**U.R.C.**	**Coste unidad (euros)**	**Determinaciones innecesarias (unidad)**	**Coste total (euros)**
MTX	2,71	27,1	4	108,4
Urato	0,0246	0,246	2	0,492
Colesterol	0,0236	0,236	2	0,472
Triglicéridos	0,0347	0,347	2	0,694
GGT	0,0283	0,283	2	0,566
Bilirrubina-total	0,0226	0,226	2	0,452
Bilirrubina-directa	0,0221	0,221	2	0,442
Albúmina	0,019	0,19	2	0,38
Factor reumatoide	0,1661	1,661	2	3,322
Creatinina	0,0131	0,131	1	0,131

Discusión: Si bien es posible cuantificar a nivel económico el impacto de este error preanalítico (el coste total de las determinaciones innecesarias fue de 115,351 euros), las consecuencias clínicas sobre la vida del paciente son incuantificables. En este tipo de cuestiones la comunicación y entre profesionales es clave.

Bibliografía:

- Romero RA. Buenas prácticas en preanalítica. Una revisión de errores y cómo evitarlos. CEUTA, 2005.
- Hernández A, Monteblanco M. Guía práctica de obtención de muestras para análisis clínicos. 2a ed. Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Florida. 2005: 29-41.
- Bagnarelli A. Interferencias en los resultados de los análisis: un problema sin resolver. Ver Informativa 2001: 159.

655
ESTABILIDAD DE IONES EN SUERO DURANTE 5 DÍAS EN UNA PLATAFORMA AUTOMATIZADA COBAS 8100

J. Cabanes Madrid, S. Peral García, J. Sanz Gómez, E.C. Tamayo Hernández.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: En nuestra plataforma, las muestras de suero, plasma y orina que incluyan pruebas de bioquímica son almacenadas durante un periodo de 5 días en la nevera cobas p701 (Roche Diagnostics), integrada en una cadena automatizada Cobas 8100.

Dicho almacenamiento tiene la ventaja de poder realizar ampliaciones de pruebas a una muestra ya extraída, ahorrando al paciente una segunda extracción prescindible. Sin embargo, hay que tener en cuenta las condiciones y el periodo de almacenamiento, ya que algunas magnitudes pueden presentar una baja estabilidad a lo largo del tiempo.

La estabilidad de una magnitud bioquímica corresponde al periodo de tiempo en el cual la magnitud mantiene su valor dentro de unos límites establecidos, conservando la muestra en la que se hace la medición en unas condiciones específicas.

Objetivos: Estudiar la estabilidad de los iones sodio

(Na^+), potasio (K^+) y cloruro (Cl^-) en muestras de suero almacenadas en nevera. La hipótesis a probar es que estos tres parámetros se encuentran dentro de los límites de estabilidad durante 5 días en estas condiciones.

Materiales y métodos: Se escogieron 22 muestras de sangre en tubos de gel y activador del coágulo de Vacutest Kima S.R.L. Estas fueron centrifugadas, se determinaron los parámetros Na^+, K^+ y Cl^- en un módulo ISE (Cobas 8000, Roche Diagnostics) el mismo día que llegaron al laboratorio y fueron almacenadas en la nevera cobas p701, a una temperatura de 4-8ºC. Durante los siguientes 4 días se volvieron a determinar los parámetros mencionados.

Para considerar o no estable un parámetro a lo largo de los días se toma como criterio el propuesto por la Comisión de Calidad Analítica de la SEQC (2006) por el cual el límite de estabilidad (EST) se obtiene de la fórmula $EST=1,65xCV_A$, donde CV_A es el Coeficiente de Variación analítico. Para el presente estudio, el CV_A empleado se corresponde con el coeficiente de variación acumulado durante los últimos 7 meses en nuestro laboratorio para cada uno de los parámetros a estudio.

Resultados: La comparación de los resultados obtenidos con respecto al límite de estabilidad se muestra en la siguiente tabla:

	VARIACIÓN (%) DE CONCENTRACIÓN DEL CONJUNTO DE MUESTRAS RESPECTO AL DÍA 1				
PARÁMETRO	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	EST (%)
SODIO	0.62	0.69	0.72	1.04	1.43
POTASIO	0.20	0.70	0.92	2.06	2.19
CLORURO	1.84	1.85	1.72	1.42	2.05

Tabla 1. Variación porcentual media de los parámetros en las muestras por día.

Conclusiones: El sodio y potasio muestran una tendencia ascendente en el incremento porcentual de la concentración. Sin embargo, ninguno de los 3 analitos supera el límite de estabilidad en ninguno de los días analizados. Por tanto, podemos garantizar la estabilidad de los iones sodio, potasio y cloruro, durante todo el periodo en el que las muestras permanecen almacenadas en nuestro laboratorio.

Bibliografía:

- Morales C, et al. Estudio de la estabilidad de insulina, testosterona y péptido C en suero y de paratirina en suero y plasma. Rev Lab Clin. 1 (1), 2008; 8-12.
- Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios de la SEQC. Comisión de la Calidad Analítica. Definición del límite de estabilidad de las magnitudes en las muestras biológicas. Quim Clin. 25(2), 2006; 81-85.
- Cruz LM, et al. Estabilidad de las magnitudes bioquímicas, QUÍMICA CLÍNICA 21 (2), 2002, 52-61.

656
ESTABLECIMIENTO DE UN NUEVO MODELO PARA LA ESTIMACIÓN DE LÍMITES DE CAMBIO (DELTACHECK) APLICADO A MAGNITUDES BIOQUÍMICAS Y HEMATOLÓGICAS

I. Cachón Suárez, M.J. Castro Castro, L. Sánchez Navarro.

Hospital Universitari de Bellvitge, L´Hospitalet de Llobregat.

Introducción: Los límites de cambio (LC) o deltacheck son una herramienta utilizada para determinar si el resultado analítico de un paciente es válido, e indican si la variación entre el resultado actual y anterior en la misma magnitud y paciente podría deberse a un error.

Existen diversas estrategias para establecerlos: datos subjetivos basados en experiencia profesional o literatura científica, y datos objetivos, utilizando la variabilidad biológica intraindividual o percentiles de distribución poblacionales.

Objetivos: Establecer un modelo individualizado para estimar LC en magnitudes bioquímicas y hematológicas, basado en múltiples resultados anteriores de cada paciente.

Evaluar la eficacia de combinaciones de magnitudes para la detección de informes de laboratorio erróneos.

Material y métodos: Se seleccionan magnitudes solicitadas frecuentemente: concentración sérica de alanina-aminotransferasa, albúmina, aspartato-aminotransferasa, bilirrubina, calcio(II), creatinina (CRE), fosfatasa alcalina, gamma-glutamiltransferasa, glucosa (GLU), ion potasio (POT), ion sodio y urea, medidas en el cobas® c702 (Roche Diagnostics); concentración en sangre de número de eritrocitos (ERI), leucocitos (LEU) y plaquetas (PLA), concentración de masa de hemoglobina (HEM), fracción de volumen de los eritrocitos (HTO) y volumen entítico eritrocitario (VCM), medidas en el Sysmex XN (Sysmex).

Entre enero y marzo de 2018, se realiza una selección de informes de laboratorio de pacientes ingresados, a partir del sistema informático Infinity (Roche Diagnostics) y del registro de no conformidades: 41 informes erróneos (71% contaminaciones endovenosas y 29% errores de identificación de muestras) y 68 no erróneos. Se obtiene el histórico de resultados de los 30 días previos, de cada informe.

Se proponen dos modelos para la estimación de LC, teniendo en cuenta los resultados anteriores de cada paciente, a partir de: 1) percentiles de las diferencias observadas para cada magnitud; 2) porcentajes de variación de los valores mínimo y máximo de cada magnitud.

Para evaluar la eficacia del modelo se comprueba si cada resultado de los informes se encuentra dentro/fuera de los LC. Un informe sospechoso se considera erróneo cuando, como mínimo, un resultado se encuentra fuera del LC. Se calcula sensibilidad (S) y especificidad (E) de combinaciones de 4 magnitudes, que individualmente presentan S o E >70%. Se considera aceptable si S y E >80%.

Resultados: En la tabla 1 se muestran los LC seleccionados.

	$LC_{inferior}$	$LC_{superior}$
$LC_{P2,5}$	$P_{2,5}$	$P_{97,5}$
$LC_{P1,25}$	$P_{1,25}$	$P_{98,75}$
LC_{P0}	P_0	P_{100}

	$LC_{inferior}$	$LC_{superior}$
$LC_{\%10}$	$P_0 - (0,1P_0)$	$P_{100} + (0,1P_{100})$
$LC_{\%20}$	$P_0 - (0,2P_0)$	$P_{100} + (0,2P_{100})$
$LC_{\%50}$	$P_0 - (0,5P_0)$	$P_{100} + (0,5P_{100})$

Tabla 1. LC: límite de cambio; *P*: percentil.

$LC_{P2,5}$ presenta S>70% para GLU, y $LC_{\%50}$ para GLU, POT, CRE, ERI, HB, HTO, VCM, PLA y LEU, E>70% para la detección de resultados erróneos.

Las combinaciones de 4 magnitudes GLU+POT +CRE+HB, GLU+POT+CRE+HTO y GLU+POT+CRE+ ERI presentan S=100%, pero E bajas (<27%). $LC_{\%20}$ de GLU+POT+CRE+VCM presenta S=85% y E=81%.

Conclusiones: La estimación de LC basada en percentiles permite, en GLU+POT+CRE+HB, GLU+POT+CRE+HTO y GLU+POT+CRE+ERI, detectar el total de informes erróneos, a pesar de la baja E. La estimación basada en porcentajes de variación, $LC_{\%20}$ de GLU+POT+CRE+VCM, consigue la mejor combinación de S y E.

El control de la plausibilidad se puede aplicar eficientemente utilizando la combinación de 4 magnitudes.

Bibliografía:

- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard. NCCLS; 2003. 31 p.
- Navarro LS, Fuentes-Arderiu X. Estimation of alert and change limits of haematological quantities and its application in the plausibility control. The electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2014;115–27.
- Castro-Castro M-J, Sánchez-Navarro L. Estimation of change limits (deltacheck) in clinical laboratory. Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio. 2021 Aug 4;2(3):417–23.

657
ESTRATEGIA DE ADECUACIÓN DE LA SOLICITUD ANALÍTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

M.C. Lorenzo-Lozano, M. Sagredo Del Río, J.F. Carretero Gómez, A.R. Mateos Lérida, F.J. Morales Rodríguez, F. Bedoya García, M. Cruz Rojas.

Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo.

Introducción: Las pruebas de laboratorio no se deben solicitar sin un plan de uso de los resultados obtenidos. Además, la excesiva repetición de pruebas ha sido señalada como uno de los comportamientos derivados del uso inadecuado del laboratorio. Se ha comprobado que una reducción en la utilización repetida de magnitudes del laboratorio no aumenta, ni porcentajes de mortalidad, ni estancia hospitalaria del paciente, ni tampoco elimina información importante para el diagnóstico clínico del paciente.

Objetivos: Implantar un protocolo de adecuación de la demanda analítica desde la perspectiva de Atención Primaria (AP) e indicadores de seguimiento.

Material y método: En septiembre de 2018 se presentó a la Gerencia de Atención Primaria (GAP) un protocolo sobre recomendaciones de solicitud de pruebas al laboratorio. A través de un grupo de trabajo multidisciplinar se acordó:

- Solicitar pruebas en cascada en función de la especificidad.
- No realizar pruebas de cribado poblacional sin justificación clínica.
- Evitar repetición no justificada.

Se crearon diferentes reglas informáticas en el sistema informático de laboratorio o en historia clínica de AP.

Se incorporaron indicadores en el cuadro de mando del laboratorio.

Resultados: Se implantaron el 68% de las pruebas del protocolo inicial. En la tabla se indica su seguimiento.

Conclusión: Se estima que hasta un 40% de los análisis solicitados pueden ser cuestionables: influyen en seguridad del paciente, consumen recursos limitados y tienen un impacto negativo en la eficiencia del laboratorio. La incorporación de reglas informáticas asociadas a un protocolo consensuado ha permitido que las pruebas solicitadas a nuestro laboratorio se modulen. En todos los casos el indicador de seguimiento ha fluctuado favorablemente con respecto al año 2018. En el caso de la petición de vitamina D y proteinograma se observa un incremento en el año 2021, debido a la disminución de analíticas de control en años anteriores y a la incorporación de una segunda regla de rechazo del proteinograma en menores de 35 años. Anualmente se analizan los resultados con la GAP descartando impacto negativo o incidencias remitidas debidas al protocolo. El uso apropiado de las pruebas de laboratorio es necesario para el cuidado óptimo del paciente.0

Bibliografía:

- Salinas La Casta, María. Modulación de la demanda

		2018	2019	2020	2021	Interpretación
Eficacia diagnóstica de AST	(Nº determinaciones AST/Nº determinaciones ALT)*100	96,4%	61,8%	69,0%	64,9%	Mejor disminución, solicitud escalonada de pruebas
Eficacia diagnóstica de Urea	(Nº determinaciones Urea/Nº determinaciones Creatinina)*100	83,3%	71,2%	69,9%	65,9%	Mejor disminución, solicitud escalonada de pruebas
Eficacia diagnóstica de Colesterol HDL	(Nº determinaciones Colesterol total/ Nº determinaciones Colesterol HDL)*100	127,5%	132,4%	133,2%	131,7%	Mejor que aumente, solicitud escalonada de prueba secundaria (HDL no solicitado)
%Rechazos Hemoglobina glicosilada	((HbA1c rechazados)/(Total HbA1c))*100	9,7%	4,7%	4,7%	5,0%	Menos rechazos indica mejor solicitud
%Rechazos Vitamina D-25OH	((25OH-vitamina D rechazadas)/(Total 25OH-vitamina D))*100	3,0%	2,7%	2,8%	3,7%	Menos rechazos indica mejor solicitud
%rechazos proteinogramas suero	((Proteinogramas rechazados)/(Total Proteinogramas))*100	2,9%	2,29 %	3,09 %	6,15 %	Menos rechazos indica mejor solicitud
Eficacia diagnóstica estudio anticuerpos anti-TPO	(Nº determinaciones TPO/Nº determinaciones TSH) *100	4,2%	4,03 %	4,14 %	3,76 %	Menos rechazos indica mejor solicitud

analítica. Programa de Formación Continuada a Distancia (2014). Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA). ISBN: 978-84-616-7919-5.
- Estrategias para la gestión de la demanda analítica en el Laboratorio Clínico (I). Consideraciones sobre intervalos mínimos de repetición de pruebas. Recomendación (2014). Grupo de trabajo de la Gestión de la Demanda (GT1). Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC). Disponible en:http://www.sanac.org/images/site/Grupos_de_trabajo/Documento_GT1.pdf

658
ESTRATEGIA DE GESTIÓN DEL RESULTADO DE LA VITAMINA B12 EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

S. Fernández-Landázuri, R. Baeza-Trinidad, L.T. Alonso, M. Garrido Contreras, A.I. Díez Peña, S. Sánchez Cano, A. Fontán Abad, P. Ascorbe Salcedo.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introducción: La hipervitaminosis-B12 asintomática provoca interconsultas y pruebas complementarias para determinar la causa. La estrategia diagnostica incluye la solicitud de analítica completa con proteinograma y marcadores tumorales, junto a radiografía de tórax y ecografía abdominal.

Objetivos: Evaluar el impacto de la intervención del laboratorio en la detección de macrovitaminosis-B12:
- Determinar los niveles séricos de vitamina B12 (s-B12) tras intervención.
- Calcular coste de identificación del paciente con macrovitaminosis-B12.
- Calcular el porcentaje de interconsultas a Medicina Interna (MI) por elevación de s-B12, antes y después de la intervención.

Material y método: Estudio retrospectivo en centro hospitalario que asiste a 320.000 habitantes. El laboratorio introdujo la estrategia de detección de macrovitamina-B12 en el 2020.

El sistema de información de laboratorio(SIL), ante s-B12 mayores de 1.000pg/mL, registro automáticamente la prueba de macrovitamina-B12. El facultativo revisó historia clínica valorando suplementación con B12. Tras descartar suplementación, se procedió a la detección de macrovitamina-B12 mediante precipitación con polietilenglicol(PEG). Los s-B12 se analizaron en el sobrenadante por electroquimioluminiscencia (Cobas8000. Roche Diagnostics). Se calculó automáticamente en el SIL el porcentaje de recuperación([concentración de s-B12 tras precipitación con PEG×2/concentración de s-B12 antes de precipitación con PEG]×100). Se consideró la presencia de macrovitamina-B12 cuando el porcentaje de recuperación es menor de 65%, informando el resultado con el comentario: *"En este paciente se ha detectado la presencia de macrovitamina B12. El resultado informado corresponde a la vitamina B12 tras precipitación de la macrovitamina B12 con polietilenglicol*".

El análisis estadístico incluyó la descripción de las variables. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes. Los datos se recogieron y analizaron en el programa estadístico IMB-SPSS-Statistics versión 20.

Se calculó el coste de la identificación de macrovitaminosis-B12 [Coste identificación paciente con macrovitaminosis-B12(€)=(Nº test B12 adicionales*Coste test B12)/Nºpacientes identificados]. El coste de reactivo de B12 es 1,29€. Se desestimó el coste PEG, fungibles y personal.

Se calculó como indicador de resultado el porcentaje de consultas a MI de pacientes con elevación de s-B12 en el año anterior y posterior a la intervención.

Resultados: La hipervitaminosis-B12 en 2019 y 2021 fue de 3,62% y 3,08%, respectivamente, con un nivel de actividad equiparable en ambos años.

En 2021 se detectaron 1.880 determinaciones con s-B12>1.000pg/mL. La elevación de s-B12 por suplementación fue del 6%. Se realizó la precipitación con PEG en 1.768 determinaciones, detectándose macrovitamina-B12 en 439 (24,8%). Tras la precipitación, el 82,9% presentó niveles dentro del intervalo de referencia (200-800pg/mL), el 14,8% valores >800pg/mL y el 2,3% deficiencia (<200pg/mL).

El coste adicional de identificación de pacientes con macro-B12 fue de 5,19€. El porcentaje de interconsultas a MI por hipervitaminosis-B12 (>1000pg/mL) fue 7,4% y 6,6%, en el 2019 y 2021, respectivamente.

Conclusión: La presencia de macrovitamina-B12 es frecuente en nuestra población con la tecnología empleada, la cual sobreestima niveles, e incluso enmascara deficiencias de s-B12 con las repercusiones hematológicas y neurológicas que supone.

Es necesario adecuar la solicitud de la vitamina-B12 ante pacientes suplementados.

La estrategia del laboratorio ha permitido categorizar adecuadamente a los pacientes, resultando coste-efectiva, quedando justificado la inversión del laboratorio al evitar consultas médicas y pruebas adicionales.

Bibliografía:
- Soleimani R, et al. Macro vitamin B12: an underestimated threat. Clin Chem Lab Med. 2020 Feb 25;58(3):408415.
- Arendt JF et al. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a populationbased cohort study. J Natl Cancer Inst. 2013 Dec 4;105(23):1799-805.

659
ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLICADA EN SANGRE TOTAL A LOS 7 DÍAS

E. Valera Núñez, M. Fernandez-Rufete Lozoya, A.M. López Martos, J.F. Carretero Gómez.

Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Introducción: La fase preanalítica es sumamente influyente en todas las determinaciones que se realizan en el laboratorio. Es además la mayor fuente de errores que finalmente afectan a la calidad de los resultados. En el caso de muestras de sangre total EDTA-tripotásico para la determinación de hemoglobina glicada (HbA1c) es importante considerar los días transcurridos desde la extracción de la muestra hasta su determinación y la temperatura de conservación. Evaluar la variabilidad de los

resultados basales con respecto a los obtenidos tras un ciclo de descongelación es importante dada su implicación en el en el control glucémico de los pacientes diabéticos.

Objetivo: Comprobar la variabilidad en los resultados para la determinación de HbA1c en muestras de sangre total EDTA tripotásico conservadas a -20ªC transcurrida una semana de la determinación basal.

Material y métodos: Se analizaron los resultados de 65 peticiones analíticas con determinación basal de HbA1c procesadas por el laboratorio de rutina de nuestro hospital. Dichas muestras se congelaron a -20ªC y se reanalizaron pasada una semana, tiempo máximo según ficha técnica del reactivo. Las muestras de sangre total EDTA-tripotásico fueron descongeladas a temperatura ambiente y procesadas por el analizador D-100 System (Bio-Rad) mediante HPLC.

Los datos analíticos se agruparon en tres categorías según clasifican al paciente: Sanos, pre-diabetes y diabetes.

Resultados:

SANOS (<5,6%)	PRE-DIABETES (5,7-6,4%)	DIABETES (≥6,5)
0,13082457	0,23531008	2,65402009
0,82062683	0,33223498	1,39331385
0	0,71545374	0,22483522
0,92259971	0,12180995	0,74264778
1,07955234	2,31838289	0,32068335
0,76169492	0,23929163	0,91239585
0,27144214	0,79006344	1,56699564
1,69133177	0,33752114	1,07955234
1,19063817	0,74826114	0,9753197
0,13082457	0,23929163	1,0475656
0,39911954	1,5156452	0,97900247
0,12638191	1,25151643	0,37914573
0	0,11582421	1,64443437
0,67024339	0,77765082	1,17200019
0,13585145	0,59172116	0,40755434
0,51239622	0,24425105	0,49275734
0,83681276	0,34690439	0,16088891
0,50688658	1,35547626	0,52185002
1,12736245	1,07955234	0,30810753
0	0,98589636	0,37314342
1,27406627	1,38196765	
0,40677284		
0,13585145		
0,27675412		

Los datos de coeficiente de variación analítico fueron calculados con el valor basal y el obtenido a los sietes días tras descongelación.

El CVi de Hb1Ac obtenido de la base de datos de European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFML) fue 7,1. Para el estudio de estabilidad se siguió el protocolo de estabilidad de analitos bioquímicos publicado por la comisión de calidad analítica de la Sociedad Española de Química Clínica (SECQ) según el cual se comparan los valores de CVa con la mitad del valor de CVi. El análisis de datos se llevó a cabo con el programa Excel y Method Validator.

Conclusión: A raíz de los resultados obtenidos podemos afirmar que los CVa obtenidos de la comparación entre los valores basales y la medida realizada a los 7 días es inferior a la mitad del CVi de Hb1Ac para las tres categorías de pacientes. Por lo que confirmamos que la estabilidad pasado dicho tiempo es la deseada para la determinación de Hb1Ac en sangre total EDTA-tripotásico.

Bibliografía:

- Esteve S., Implementación de la variabiidad biológica como objetivo de la calidad en un laboratorio clínico, Revista del Laboratorio Clínico, 3(4) 2010:153-160.

660
ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE MAGNITUDES BIOLÓGICAS: INFLUENCIA DE LA CENTRIFUGACIÓN

A. Barranco Almohalla, A. Oliva Sánchez, M.J. Maza Castillo, I. González García, G. Calero Rodríguez, M. Milano Molina, C. Rabanal Álvarez.

Hospital Universitario, Guadalajara.

Introducción: La centrifugación de muestras de sangre es un proceso preanalítico que permite la separación del plasma o suero de los componentes celulares. Este proceso, junto con mantener las muestras a baja temperatura, permite una mayor estabilidad de todos los parámetros a analizar.

Objetivo: Realizamos un estudio para determinar si los resultados obtenidos de muestras que llegan refrigeradas al laboratorio 4h después de su extracción, sin centrifugar, son correctos para su validación en los parámetros seleccionados.

Materiales y métodos: El estudio se realizó con muestras séricas de 40 pacientes, de los que se obtuvieron dos tubos por paciente para procesarlos de manera diferente. Uno de los tubos se analizó de forma rutinaria, centrifugándolo en el momento que se recibió y el otro 4h después, manteniéndolo refrigerado hasta entonces.

En ambos tiempos se midieron varios parámetros que en la bibliografía aparecen como susceptibles de cambiar si se retrasa la centrifugación de la muestra. Los parámetros son: glucosa, LDH, K, P, Fe, ferritina, C3, C4, prealbúmina, insulina y vitamina B12.

Para determinar si la diferencia entre los resultados obtenidos de cada parámetro tras centrifugar a los diferentes tiempos desde la extracción (0 y 4h) es significativa, se realizó el % de diferencias entre ambos y se compararon los resultados con los valores de referencia del cambio (VRC).

El VRC se obtiene mediante el coeficiente de variación (CV) analítico, obtenido de nuestros controles de calidad, y el CV biológico que es un parámetro estipulado. La ecuación del VRC es: $VRC(\%) = \sqrt{2}\, xZx\, \sqrt{CV^2{}_A + CV^2{}_I}$ en la que Z=1,96 siendo nuestro IC del 95%.

Resultados: La condición que se debe cumplir para que los resultados sean fiables es que el % de diferencias obtenido entre las determinaciones (centrifugado a las 0h y a las 4h de la extracción) debe ser menor que el VRC.

Una vez hecha la comparación, se calculó el % de muestras que cumplían dicha condición para cada parámetro. Los resultados obtenidos demuestran que de los parámetros estudiados, en las muestras centrifugadas a las 4h de su extracción únicamente se pueden analizar Fe, ferritina, C3,

C4 y prealbúmina, ya que son los resultados que presentan una variabilidad menor que el VRC (Tabla 1).

Parámetros	VRC	No Cumplen	Cumplen
Glucosa	9,09	2/40	95%
LDH	14,07	9/40	77,5%
K	7,41	30/40	25%
P	12,73	2/40	95%
Fe	37,54	0/40	100%
Ferritina	24,25	0/40	100%
C3	7,98	0/40	100%
C4	13,1	0/40	100%
Prealbúmina	18,56	0/40	100%
Insulina	31,37	4/40	90%
Vit-B12	34,36	1/40	97,5%

Tabla 1.

Conclusiones: Los resultados para las pruebas Fe, ferritina, C3, C4 y prealbúmina no sufren cambios en sus valores cuando se centrifugan las muestras 4h después de su extracción si se conservan en frío, ya que en el 100% de las muestras analizadas su % de diferencias es menor que el VRC. Estos resultados nos permiten afirmar que es posible validar de forma fiable los valores de dichos parámetros en las condiciones propuestas en el estudio.

Bibliografía:

- Guder, W. & Narayanan, S. Pre-Examination Procedures in Laboratory Diagnostics: Preanalytical Aspects and their Impact on the Quality of Medical Laboratory Results. 2015.
- European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Biological variation database.* Recuperado el 10 de Noviembre de 2021 de https://biologicalvariation.eu/meta_calculations

661
ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE MUESTRAS DE SANGRE TOTAL PARA PRUEBAS DE COAGULACIÓN

D. López Mecández, M. Cárdenas Fernández, L. Rodelgo Jiménez, J. Guillen Reyes, C.M. Amor Llamas, S. Muñoz Madrid, M. Martínez-Novillo González.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: El transporte de muestras desde los centros de extracción periféricos debe realizarse dentro de unos límites de tiempo que aseguren su estabilidad. Las guías describen que las pruebas de coagulación deben procesarse antes de 4 horas tras su extracción, a excepción del Tiempo de protrombina (1). Ante contratiempos que generen un retraso en la llegada de las muestras al laboratorio es importante confirmar la estabilidad de las muestras.

Objetivo: El objeto de este estudio es evaluar el tiempo de estabilidad de las muestras de sangre completa (citrato sódico 3.2%) para las pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), fibrinógeno y antitrombina III.

Material y métodos: Se siguió el protocolo de la SEQC^{ML} para el establecimiento de la estabilidad de magnitudes analíticas (2). A 10 pacientes, a los que previamente se les pidió el consentimiento informado, se les extrajeron cuatro muestras de sangre total (citrato sódico 3.2%, 3 mL) por venopunción. Una muestra se centrifugó tras la extracción y se congeló el plasma - 80ºC inmediatamente, se consideró la muestra basal. Tres muestras se conservaron durante 4, 5 y 6 horas respectivamente sin centrifugar a temperatura ambiente, después se centrifugaron y el plasma se congeló a - 80ºC.

Se rechazaron muestras hemolizadas, lipémicas, ictéricas, coaguladas y que no tuviesen el nivel adecuado de llenado del contenedor.

Las muestras se descongelaron y se analizaron por duplicado en una misma serie analítica en el analizador automático ACL-TOP de Werfen®, se procesaron controles al inicio y al final de la serie.

Se utilizó la media de los duplicados para calcular la desviación porcentual (DP%), para cada condición de conservación y paciente, con la fórmula:

DP% = (resultado basal - resultado tras conservación) / resultado basal*100.

Se calculó la media de las DP%, el intervalo de confianza (IC) y se fijó el Máximo Permisible de Inestabilidad (MPI) (%) como la especificación de error sistemático basado en la variabilidad biológica (Biological Variation Database de la EFLM).

- PT (ratio): 3.0% (mínima).
- APTT (ratio): 3.4% (mínima).
- Fibrinógeno (mg/dL): 4.77% (deseable).
- Antitrombina III (%): 6.1% (mínima).

Resultados: Tras 6 horas de conservación, en ninguna de las pruebas estudiadas la desviación porcentual superó el MPI fijado.

Los resultados se reflejan en la siguiente tabla:

	4 horas	5 horas	6 horas
Media DP TP ratio (IC 95%)	0,67 (0,34-1,00)	0,76 (0,37-1,16)	1,57 (1,05-2,09)
Media DP Fibrinógeno mg/dL (IC 95%)	3,21 (2,21-4,21)	2,09 (1,37-2,81)	3,32 (2,36-4,29)
Media DP% APTT ratio (IC 95%)	1,77 (1,27-2,28)	1,72 (1,19-2,25)	2,02 (1,39-2,65)
Media DP Antitrombina III % (IC 95%)	4,21 (2,31-4,80)	2,81 (3,12-4,94)	4,29 (3,07-4,48)

DP: desviación porcentual; IC: Intervalo de confianza; TP: tiempo de protrombina; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Conclusiones: Ante situaciones que conlleven un retraso en el análisis de muestras de centros periféricos, se concluye que las pruebas de coagulación TP, APTT, Fibrinógeno y antitrombina III se pueden procesar hasta seis horas después de su extracción sin que la estabilidad influya en la calidad del resultado.

Bibliografía:

- CLSI H21-A5:2008 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays, 5th Edition
- Gómez-Rioja R, Segovia Amaro M, Diaz-Garzón J, Bauçà JM, Martínez Espartosa D, Fernández-Calle P. Clin Chem Lab Med 2019; 57(12): 1829-1836.

662
ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LAS MUESTRAS DE SUERO PARA LA DETERMINACIÓN DE SELENIO

L. López Verde, I. Jeidane, L. Rodelgo Jiménez, L. García Reguero, C. Pérez Leiva, S. Montero Perdiguero, L. Arruti Garate, D. López Mecández.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La estabilidad de una magnitud biológica se define como la capacidad de una muestra de retener el valor inicial de dicha magnitud dentro de unos límites establecidos durante un determinado período de tiempo cuando ésta se conserva en condiciones definidas. En nuestro hospital las muestras para la determinación de selenio se almacenan refrigeradas en el transcurso de la semana y se procesan al finalizar la misma. Las recomendaciones de tiempo y temperatura más adecuadas para el selenio según una revisión publicada por la comisión de Elementos traza de la SEQC^{ML} son 3 días cuando las muestras se almacenan a 4°C, disminuyendo su concentración significativamente a partir de 7 días y drásticamente después de 20. Estas recomendaciones se obtuvieron de un estudio realizado en el año 1983.

Objetivo: Evaluar la estabilidad en nuestras condiciones de trabajo de las muestras de suero para la determinación de selenio.

Material y método: El estudio se realiza en 10 pacientes que han acudido a nuestro centro para realizar una extracción de sangre en la que se les pedía estudio de selenio. Las muestras fueron recogidas en tubos BD Vacutainer® Trace Element Serum. Seguidamente se centrifugaron y del suero obtenido se conservaron dos alícuotas para el estudio. Se siguieron las recomendaciones de la SEQC^{ML} para el establecimiento de la estabilidad de magnitudes analíticas.

Una alícuota se consideró la muestra basal y se refrigeró directamente a -70ºC hasta el momento del procesamiento. La segunda alícuota se conservó durante 4 días refrigerada entre 4 y 8 ºC.

Finalmente, todas las alícuotas se descongelaron y se analizaron por duplicado en una misma serie analítica en el autoanalizador AAnalyst 800 de Perkin Elmer®. Se procesaron los controles al inicio y al final de la serie.

Se definió el **Máximo Permisible de Inestabilidad** MPI (%) como la especificación de error sistemático basado en la variabilidad biológica:

- Selenio: 5,1% (mínimas)

Se calculó la media de los duplicados. Y se obtuvo la desviación porcentual (DP%) para cada paciente con la siguiente fórmula:

DP%= (resultado basal – resultado tras conservación) / resultado basal * 100

Resultados: Tras 4 días de conservación entre 4 y 8 ºC, la desviación porcentual fue superior al máximo permisible de inestabilidad fijado.

Tiempo	4 días
media DP%	4,25
(IC 95%)	(3,12-5,37)
MPI	**5,1%**

Conclusiones: La estabilidad del selenio en las muestras que recibimos en nuestro hospital no se mantiene durante al menos 4 días refrigerada a 4ºC, siendo necesaria la congelación de la muestra en el día de la extracción. Se necesitan estudios posteriores para evaluar si el número de replicados utilizados para el estudio fue el adecuado.

Bibliografía:

- Anadón Riuz A, Palazón Bru I, Llorente Ballesteros MT, Gaspar Blázquez MJ. Medición del contenido de selenio en especímenes biológicos: aplicación en el laboratorio clínico. Revista de Laboratorio Clínico. Vol. 12. Núm. 4. 2019: 1-10.
- Gómez-Rioja R, Segovia Amaro M, Diaz-Garzón J, Bauçà JM, Martínez Espartosa D, Fernández-Calle P. Clin Chem Lab Med 2019; 57(12): 1829-36).

663
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE AUTOANALIZADORES SYSMEX XN 1000 MEDIANTE RESULTADOS DE PROGRAMAS DE INTERCOMPARACIÓN

M.E. Redín Sarasola, L. Martinez Gonzalez, C. Lallave Hernandez, M. Echeverría Urroz, B. De Alba Iriarte, M.A. Vives Almandoz, A. Garrido Chercoles.

Hospital Universitario Donostia, San Sebastián/Donostia.

Introducción: La norma ISO 15189 de acreditación de laboratorios clínicos exige comprobar la intercambiabilidad de equipos duplicados. En 2017 realizamos estudio de intercambiabilidad para el hemograma mediante el protocolo EP31 del CLSI utilizando sueros de pacientes. En esta ocasión, el estudio utiliza datos del programa de intercomparación al que estamos subscritos.

Objetivos: Estudiar la intercambiabilidad de leucocitos, Hematíes, hemoglobina, hematocrito, Volumen corpuscular medio (VCM), Hemoglobina corpuscular media, Concentración de Hemoglobina corpuscular media (CHCM) y plaquetas (PLA), en 7 autoanalizadores Sysmex XN-1000.

Material y métodos: Recogimos todos los resultados del programa de intercomparación del año 2021. Los datos de Variación biológica (VB) provienen de la base de datos de la EFLM. (08/05/2022)

Hemos estudiado las diferencias relativas entre la media de los autoanalizadores y la media del grupo y restado la diferencia mayor de la diferencia menor considerando que los autoanalizadores son intercambiables si esta diferencia es inferior a un tercio de la VB intraindividual (VBi). Hemos comparado los errores sistemáticos (ES) de cada magnitud y autoanalizador con el ES deseable de VB. Consideramos equipos intercambiables si cumplen esta especificación.

Resultados: Los resultados se muestran en las tablas 1 y 2.

Los resultados obtenidos indican que respecto a VBi todas las magnitudes son intercambiables excepto las plaquetas en el autoanalizador 3. Respecto al ES, CHCM no es intercambiable y VCM lo es en 5 de los 7 equipos.

Conclusiones: En base a los resultados obtenidos, nuestros autoanalizadores para el hemograma son intercambiables en 6 de 8 magnitudes. (Obteniendo resultados similares que en el ejercicio del 2017).

En el caso de las plaquetas es necesario ajustar el autoanalizador 3. Para CHCM seleccionar especificaciones menos restrictivas.

	Media de diferencias relativas								
	1	2	3	4	5	6	7	DIF MAYOR - DIF MENOR	1/3VBi
LEUCOCITOS	1,66	2,88	1,67	2,42	2,28	2,87	1,98	1,22	3,60
HEMATIES	0,94	1,35	0,78	0,99	1,28	1,33	1,06	0,57	0,87
HEMOGLOBINA	0,61	0,88	1,1	1,01	1,04	0,98	1,25	0,64	0,90
HEMATOCRITO	1,3	2,5	1,97	1,66	1,59	1,42	1,48	1,2	1,83
VCM	1,26	1,96	1,89	1,22	1,29	1,29	1,18	0,78	1,23
HCM	1,42	1,25	1,22	0,99	1,24	1,13	0,86	0,43	0,33
CHCM	1,21	2,82	1,24	1,24	2	1,36	1,52	1,61	0,33
PLAQUETAS	4,81	4,5	5,99	3,98	3	3,87	4,81	2,99	2,53

Tabla 1: Media de las diferencias relativas. *(Comunicación 663)*

	ES (%)								
	1	2	3	4	5	6	7	ES VB DESEABLE	
LEUCOCITOS	-0,14	2,78	0,44	-1,74	1,65	2,41	1,03	4,9	
HEMATIES	0,69	-1,17	-0,27	0,4	-0,4	-1,33	-0,77	1,8	
HEMOGLOBINA	-0,12	-0,61	-1,9	0,43	-0,7	-0,77	-0,79	1,6	
HEMATOCRITO	0,45	0,48	-1,83	0,55	0,3	-1,03	-1,27	1,5	
VCM	0,45	1,48	-1,78	-0,07	0,51	0,74	-0,72	0,9	
HCM	-0,95	0,21	-1,07	0,11	-0,4	0,09	-0,29	1,1	
CHCM	0,6	-1,05	0,75	0,75	-1	0,26	0,5	0,4	
PLAQUETAS	-1,73	-3,36	0,75	-1,51	-0,6	1,12	2,03	5	

Tabla 2: Error sistemático. *(Comunicación 663)*

El método utilizado para el estudio de la intercambiabilidad resulta fácil de realizar y permite conocer al mismo tiempo si los resultados son veraces.

Bibliografía:

- Base de datos de VB: https://biologicalvariation.eu/
- Kenny D, Fraser CG, Hyltof Petersen P, Kallner A, Kenny D, editors. General Strategies to set quality specifications for reliability performance characteristics. Scan J Clin Lab Invest. 1999; 59, 7:590.

664
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE DOS ANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE CALPROTECTINA FECAL

Y. Pérez Arnaiz, A. Delmiro Magdalena.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La calprotectina es una proteína citosólica, especialmente abundante en neutrófilos, cuyo mecanismo de acción radica en la activación de distintos receptores implicados en procesos inflamatorios. En las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), la calprotectina es liberada a la luz intestinal y, tras ejercer su acción, es eliminada con las heces.

La estabilidad de esta proteína, la facilidad de recogida de la muestra y la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EII, ha postulado a la calprotectina fecal como un biomarcador muy útil para discriminar si los signos y síntomas gastrointestinales son de causa inflamatoria o debidos a otras patologías de etiología no inflamatoria como el síndrome del intestino irritable, permitiendo, además, reducir el número de colonoscopias realizadas.

Objetivos: Comparar los valores de calprotectina fecal obtenidos por el equipo A15 de Biosystems (inmunoturbidimetría) y SENTiFIT 270 de Sysmex (PETIA, inmunoturbidimetría) y analizar su intercambiabilidad según las recomendaciones de la SEQC para estudiar la veracidad de la comparación de resultados entre dos equipos.

Material y métodos: Se realizó la extracción en paralelo de 106 muestras de heces en los extractores recomendados para cada equipo.

El análisis de intercambiabilidad se llevó a cabo con el programa estadístico MedCalc®14.8.1. Se estudió la linealidad mediante el coeficiente de correlación de Pearson, el análisis de regresión lineal de Passing-Bablok y el análisis de diferencias mediante el estudio de Bland-Altmann.

Resultados:

Correlación de Pearson	Passing-Bablok		Bland-Altman
r	Intercepción (IC 95%)	Pendiente (IC 95%)	Diferencia de medias (IC 95%)
0'16	13'16 [9'29-16'69]	0'40 [0'24-0'58]	30'86 [-20'39-82'11]

IC: Intervalo de confianza.

El coeficiente de correlación de Pearson obtenido es de 0’16 por lo que, al ser menor de 0’975 no sería necesario realizar el análisis de regresión lineal al poder considerar ambos equipos como no intercambiables.

A pesar de ello, se realiza un análisis de regresión lineal mediante Passing-Bablok. En la ecuación obtenida, el IC 95% de la pendiente no incluye el valor 1 y el IC 95% para la ordenada en el origen no incluye el valor 0 por lo que

existe tanto un error sistemático proporcional, como un error sistemático constante.

En el análisis de las diferencias de Bland-Altman el intervalo de confianza de la media de las diferencias incluye el valor 0, aunque se observa gran dispersión de datos en la representación gráfica.

Conclusión: El equipo evaluado (A15 de Biosystems) presenta un error sistemático proporcional y constante respecto al equipo en uso (SENTiFIT 270 de Sysmex). Por ello, se concluye que los resultados de ambos equipos no son intercambiables.

Bibliografía:

- Prada de Medio E. et al. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. Rev Lab Clin. 2014; 7 (1): 17-24.
- González Hernández A. et al. Enfermedad gástrica, intestinal y pancreática exocrina. En: González Hernández A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 2ed. Barcelona: Elsevier; 2014. 187-198.

665
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE DOS ANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES

Y. Pérez Arnaiz, M. Palomino Alonso, A. Delmiro Magdalena.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El cáncer colorrectal es el cáncer más frecuente en la población española, constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer en nuestro país.

Gracias a las estrategias terapéuticas y a los programas de cribado implantados en el territorio nacional, la supervivencia a los 5 años se ha visto incrementada hasta el 55%.

Entre los programas de cribado, destaca la determinación de sangre oculta en heces (SOH) que presenta una sensibilidad de hasta el 70% para la detección del cáncer de colon, aunque aumenta hasta el 90% si esta prueba se realiza bianualmente. Gracias a la implantación de estos programas de cribado, se ha disminuido el número de pruebas invasivas realizadas ya que sólo se harán colonoscopias de confirmación a aquellos casos positivos en SOH.

Objetivos: Comparar los valores de SOH obtenidos por dos autoanalizadores turbidimétricos (SENTiFIT 270 de Sysmex y A15 de Biosystems) y realizar un estudio de intercambiabilidad según las recomendaciones de la SEQC para estudiar la veracidad de la comparación de resultados entre ambos autoanalizadores.

Material y métodos: Se extrajeron y se procesaron en paralelo una cohorte de 45 muestras de heces por los dos autoanalizadores (SENTiFIT270 de Sysmex y A15 de Biosystems).

El análisis de intercambiabilidad se realizó con el programa estadístico MedCalc®14.8.1 estudiando la linealidad mediante el coeficiente de correlación de Pearson y el análisis de diferencias con el estudio de Bland-Altman.

Sin embargo, en el caso de la determinación de SOH, el significado clínico radica en la positividad o negatividad del mismo, estipulado en un punto de corte de 117 ng/dL según fabricante. Por ello, se amplía el estudio estadístico estudiando el grado de concordancia de ambos métodos de forma categórica realizando el índice kappa de Cohen (κ).

Resultados:

Correlación de Pearson	Bland-Altman
r	Diferencia de medias (IC 95%)
0’5485	-108’7578 [-187’7946,-29’7210]

IC: intervalo de confianza.

Puesto que el coeficiente de correlación es de 0’5485 (<0’975), no ha de efectuarse el análisis de regresión al considerar ambos equipos como no intercambiables. En el caso del análisis de diferencias, el intervalo de confianza para la diferencia de medias no incluye el valor cero por lo que no se puede verificar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas.

Cuando se categorizan las variantes, se obtiene un índice de acuerdo kappa de 0’588 (IC 95%: 0’3-0’87), siendo por tanto, el grado de concordancia entre ambos equipos moderado.

Conclusiones: Se ha objetivado un coeficiente de correlación de Pearson bajo y no se puede verificar la ausencia de diferencias significativas por lo que ambos métodos no son intercambiables. Además, si consideramos las variables cualitativamente, el grado de acuerdo entre ambos métodos es moderado. Por todo ello, el cambio de metodología afectaría a la utilidad clínica de la determinación de SOH no siendo intercambiables ambos equipos.

Bibliografía:

- Garrel Lluís I, Gimferrer Artigas N. Cáncer. En: Atención primaria. Problemas de salud en la consulta de medicina de familia, 8ed. 32, 878-896.
- Prada de Medio E. et al. Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados. Rev Lab Clin. 2014; 7 (1): 17-24.

666
ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE DOS REACTIVOS PARA DETECCIÓN DE SARS-COV-2 MEDIANTE RT-PCR

R. Núñez Cabetas, D. Cuevas Gómez, E. Wood García, I. García Palmero, I. García Prieto, G. García Baca, M. Sánchez Escamilla, S. Matlin.

Life Length, Madrid.

Introducción: En la sexta ola de la pandemia debida al virus SARS-CoV-2, causada principalmente por la variante ómicron, se han visto desabastecidos numerosos recursos sanitarios, desde material en hospitales y farmacias, hasta reactivos de PCR para el diagnóstico de SARS-CoV-2.

Debido a esta falta de reactivos, numerosos laboratorios se vieron afectados y diseñaron un estudio de intercambiabilidad en tiempo récord para seguir ofreciendo a los pacientes la prueba molecular de RT-PCR para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2.

Objetivo: Evaluar si los resultados de la RT-PCR para la detección de SARS-CoV2 con el kit TaqPath™ COVID-19 CE-IVD RT-PCR(ThermoFisher), actualmente utilizado en nuestro laboratorio, son equivalentes al kit Real-time

fluorescent CE-IVD RT-PCR for detecting SARS-CoV-2(BGI) y estudiar la imprecisión de este nuevo kit.

Materiales y método: Ambos kits de PCR utilizan un control interno en cada muestra para dar por válido el resultado, uno utiliza "Internal Reference" en el que se detecta RNA humano y otro un fago externo llamado MSC2 que se añade a cada muestra antes de la extracción. Se analizan 2 dianas virales: *Nprotein* y *Orf1ab*.

Selección de muestras: en total se analizan 116 muestras repartidas en dos placas de RNA extraído utilizando el kit Viral MagBead(Zymo Research) a partir de muestras de hisopados nasofaríngeos recogidos en tubos con líquido preservante de Bioer, con los dos kits mencionados anteriormente.

La carga vírica se calculó de forma semicuantitativa calculando la media de los cycle thresholds (Cts) de las dos dianas víricas. Los puntos de corte para dicha clasificación fueron:

Alta	Cts≤25
Media	25<Cts>32
Baja	Cts≥32

Análisis estadístico: Test de Kolmogórov-Smirnov, Kappa de Cohen y T de Student para muestras pareadas.

El estudio de imprecisión del nuevo kit se realizó utilizando los controles positivos de PCR de ambos kits durante un mes.

Resultados: Se descartan del análisis 3 muestras inválidas. El número total de muestras son 113. El test de Kolmogórov-Smirnov demostró que los conjuntos de resultados se ajustaban a una distribución normal (p>0,05). La siguiente tabla muestra los resultados de las muestras en ambos kits:

	BGI	**THERMO**
POSITIVAS	**17**	**17**
NEGATIVAS	**96**	**96**
Kappa de Cohen	**1**	

No hay diferencias significativas entre los Cts de las dianas víricas de los dos kits, obteniéndose un p-valor de p=0,36 *Nprotein* y p=0,35 *Orf1ab*.

Todas las muestras positivas se encasillan en el mismo grupo de carga viral excepto una:

Muestra	BGI	Thermo
10	Ct=24,0	Ct=25,9

Cabe recalcar que la carga viral puede variar ligeramente de un análisis a otro, entre otros factores, debido al proceso de extracción, así como a los valores de los controles de PCR de cada una de las placas y en este caso la diferencia en la carga no fue clínicamente relevante.

Estudio de imprecisión:

	Nprotein	***Orf1ab***
MEDIA	33,6	34,6
SD	1,1	1,0
CV	3,4	2,9

Conclusiones: Los resultados de ambos kits son intercambiables. El nuevo kit puede comenzar a ser utilizado ante el desabastecimiento del kit antiguo para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2.

La imprecisión del nuevo kit es buena (CV<5%).

Bibliografía:

- M. Moore N., Comparison of two commercial molecular tests and a laboratory-developed modification of the CDC 2019-nCOV RT-PCR assay for the qualitative detection of SARS-CoV-2 from upper respiratory tract specimens, Journal of Clinical Microbiology, Vol. 58, No. 8, 23 July 2020, 325:10245.
- Van Kasteren P.B, Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19, Journal of Clinical Virology, 2020 Jul, 128:104412.
- Iglói Z., Comparison of commercial realtime reverse transcription PCR assays for the detection of SARS-CoV-2, Journal of Clinical Virology, Volume 129, August 2020, 104510.

667
ESTUDIO DE INTERCOMPARABILIDAD DE TUBOS EN EL ÁREA DE PREANALÍTICA

J. Sanz Gómez, M.D.V. Romero Real, S. Peral García, J. Cabanes Madrid, A. Carreras-Presas Cerrada, C. Sánchez Costumero, E.C. Tamayo Hernández, J.M. Comino Cáceres.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Con motivo de un concurso público de suministro de tubos, nuestro laboratorio se ve obligado a sustituir los tubos de la marca Kima por los de Vacuette Greiner. Antes de efectuar el cambio, el área de preanalítica decide realizar un estudio de intercomparabilidad con el fin de determinar los posibles efectos que la sustitución pueda tener sobre los resultados proporcionados por el laboratorio.

Objetivos: El objetivo del estudio es comprobar si los tubos de ambos proveedores son intercambiables o si, por el contrario, existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Material y métodos: Se solicita a los pacientes que acuden al área de extracciones del hospital su participación en el estudio de intercomparabilidad y, con este fin, se les extraen tubos por duplicado de heparina de litio, K_3EDTA, citrato sódico y citrato sódico en formato pediátrico, utilizando en cada caso uno de la marca nueva y otro de la antigua. Una vez obtenidos los resultados de laboratorio, se lleva a cabo un análisis estadístico utilizando el programa MedCalc®. Se seleccionan algunos parámetros relevantes de la bioquímica, del hemograma y del estudio de coagulación y, para cada uno de ellos, se realiza una regresión lineal no paramétrica de Passing-Bablock y el análisis de las diferencias por el método de Bland-Altman.

Resultados: Los resultados obtenidos en la regresión no paramétrica de Passing-Bablock indican que no existen diferencias estadísticamente significativas (p=0.05) entre los valores proporcionados por los tubos nuevos y antiguos para los distintos parámetros determinados, por lo que ambos son intercambiables. Existen dos excepciones a esta observación general: los valores de hemoglobina y de VPM obtenidos con el nuevo tubo de EDTA muestran

una diferencia constante respecto a los obtenidos con los antiguos, ya que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen de sus correspondientes rectas de regresión no incluye cero.

Tabla 1. Bioquímica.

	b/IC$_{95\%}$	a/IC$_{95\%}$
Glucosa(n=27)	0.97/(0.84;1.05)	-1.00/(-9.21;10.33)
Creatinina(n=27)	1.01/(0.92;1.13)	-0.02/(-0.10;0.06)
Proteínas totales(n=27)	1.00/(0.89;1.22)	0.10/(-1.53;0.96)
Sodio(n=27)	1.00/(0.912;1.25)	0.00/(-34.25;11.91)
Albúmina(n=27)	1.00/(1.00;1.09)	0.00/(-0.38;0.00)
Potasio(n=27)	0.99/(0.77;1.30)	-0.08/(-1.35;0.86)
Calcio(n=28)	1.21/(1.00;1.43)	-1.92/(-4.01;0.10)
Cloruro(n=27)	1.00/(1.00;1.09)	0.00/(-9.36;0.00)
ALT(n=25)	1.01/(1.00;1.04)	-0.22/(-0.85;0.00)
AST(n=25)	1.00/(1.00;1.05)	0.00/(-1.00;0.00)
GGT(n=26)	1.01/(1.00;1.04)	0.79/(-0.08; 1.00)
Fosfatasa alcalina(n=26)	1.00(0.98;1.02)	0.5/(-0.97;1.96)

Tabla 2. Coagulación adultos.

	b/IC$_{95\%}$	a/IC$_{95\%}$
TTPa(n=38)	1.00/(0.89;1.00)	0.00/(0.00;3.67)
Actividad protrombina(n=38)	1.00/(0.86;1.13)	-1.00/(-13.06;13.36)
Fibrinógeno derivado(n=37)	1.01/(0.98;1.05)	-13.20/(-31.42;6.28)

Tabla 3. Coagulación pediátrica.

	b/IC$_{95\%}$	a/IC$_{95\%}$
TTPa(n=36)	1.06/(1.00;1.27)	-0.97/(-7.63;1.00)
Actividad protrombina(n=36)	1.00/(0.94;1.04)	0.00/(-3.95;6.53)
Fibrinógeno derivado(n=35)	0.98/(0.93;1.02)	-8.93/(-25.89;14.34)

Tabla 4. Hemograma.

	b/IC$_{95\%}$	a/IC$_{95\%}$
Hematíes(n=50)	1.00/(0.97;1.05)	0.00/(-0.25;0.15)
Hemoglobina(n=50)	1.00/(1.00;1.02)	-0.10/(-0.39;-0.10)
Hematocrito(n=50)	1.00/(0.96;1.05)	-0.05/(-2.04;1.84)
Plaquetas(n=50)	1.00/(0.96;1.03)	-2.00/(-10.10;6.49)
VPM(n=50)	1.00/(0.89;1.00)	0.10/(0.10;1.01)
Leucocitos(n=50)	0.96/(0.90;1.00)	0.08/(-0.20;0.37)
Neutrófilos(n=50)	1.00/(0.94;1.00)	-0.10/(-0.10;0.09)
Linfocitos(n=50)	0.94/(0.86;1.00)	0.03/(-0.10;0.19)

Conclusión: El estudio de intercomparabilidad muestra que los tubos de la marca Kima y los de Vacuette Greiner son intercambiables excepto para dos de los parámetros analizados, la hemoglobina y el VPM. No obstante, la magnitud de estas diferencias no resulta significativa desde un punto de vista clínico, por lo que se considera innecesario informar a los clínicos y modificar los intervalos de referencia utilizados hasta el momento por el laboratorio.

Bibliografía:

- E. Martínez. 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. Comisión de Metrología. Documentos de la SEQC, 2007.
- D. Pineda. Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. Asociación Española de Biopatología Médica AEBM, 2013.

668
ESTUDIO DE INTERCOMPARABILIDAD DE TUBOS EN LA DETERMINACIÓN DE 25-HIDROXIVITAMINA D MEDIANTE LC-MS/MS

M.D.V. Romero Real, J. Sáchez Munárriz, S. Real Gutiérrez, S. Díaz Díaz, I. Liria González, A. Delmiro Magdalena, E.A. López Jiménez, C. Alvárez Vázquez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La 25-hidroxivitamina D o calcidiol es una prohormona de síntesis hepática precursora del calcitriol, forma activa de la vitamina D. Su determinación es importante como indicador clínico del déficit nutricional de vitamina D, que es una de las causas de la osteoporosis.

La cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) se considera el método *gold standard* para la determinación de los metabolitos de la vitamina D, ya que no sufre la mayoría de las limitaciones inherentes a los inmunoensayos.

Con motivo del cambio metodológico en nuestro laboratorio en la determinación de 25-hidroxivitamina D desde un método de inmunoensayo basado en electroquimioluminiscencia o ECLIA hacia la técnica cromatográfica LC-MS/MS, se lleva a cabo, desde el área preanalítica, un estudio de intercomparabilidad entre diferentes tipos de tubos para la determinación de este parámetro bioquímico.

Objetivos: Comprobar si la determinación de 25-hidroxivitamina D mediante LC-MS/MS se puede ver interferida por la utilización de tubos con presencia de anticoagulante, con gel separador y con activador de la coagulación.

Materiales y métodos: Se solicita a 40 individuos sanos que acuden al área de extracciones del hospital su participación en el estudio de intercomparabilidad. Para ello, se les extraen 4 tubos de sangre de diferentes características: seco gel, heparina de litio, tubo seco sin gel, y tubo seco sin activador de la coagulación;en los que se lleva a cabo la determinación de 25-hidroxivitamina D mediante LC-MS/MS en el analizador Cascadion™ SM Clinical Analyzer (*Thermo Scientific*).

La comparación de datos se realizó mediante análisis de regresión lineal no paramétrico de Passing-Bablock, junto con el análisis de las diferencias de Bland-Altman, utilizando el programa estadístico MedCal® versión 11.4.2.0. En todos los casos se compararon los resultados obtenidos en el tubo correspondiente con respecto al de seco gel.

Resultados: Los resultados de ordenada en el origen y pendiente de la regresión no paramétrica de Passing-Bablock, así como la diferencia de medias de Bland-Altman y el coeficiente de correlación de Pearson quedan recogidos en la siguiente tabla:

	Passing-Bablock		Bland-Altman	r
	a (IC 95%)	b (IC 95%)		
Seco gel – Heparina de litio	-0,3250 (31,5700-0,6356)	1,0090 (0,9584-1,0572)	-0,0902 (-0,4519-0,2715)	0.9925
Seco gel – Seco No gel	-0,8274 (-1,9543-0,2471)	1,0266 (0,9668-1,0804)	-0,3431 (-0,7264-0,0403)	0.9915
Seco gel – Sin activador	-0,1341 (-1,8600-1,0988)	0,9718 (0,9162-1,0525)	-0,6594 (-1,2953-0,02341)	0.9927

Conclusión: Los componentes de los tubos de extracción de sangre como tapones, anticoagulantes tensioactivos y geles separadores pueden filtrarse en las muestras, adsorber analitos o alterar la estabilidad de los mismos. Debido a ello, los dispositivos de extracción de sangre son una fuente potencial de errores preanalíticos en las pruebas de laboratorio. De ahí la importancia de evaluar su posible interferencia.

En este caso, el estudio de intercomparabilidad muestra que la presencia o ausencia de los parámetros a estudio (gel separador, anticoagulante y activador de la coagulación) no interfieren significativamente en los resultados de la 25-hidroxivitamina D. Por tanto, cualquiera de los tubos previamente descritos podría ser utilizado indistintamente para su análisis bioquímico mediante LC-MS/MS.

Bibliografía:

- Zelzer S, Goessler W, Herrmann M. Measurement of vitamin D metabolites by mass spectrometry, analitycal challengue. Journal of laboratory and precision medicine, 2018.
- Bowen R, Remaley A. Interferences from blood collection tube components on clinical chemistry assay. Biochemia Medica, 2014
- E. Martínez. 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. Comisión de Metrología. Documentos de la SEQC, 2007.

669
ESTUDIO DE LA FASE PREANALÍTICA EN LA DETECCIÓN DE AG DE LEGIONELLA EN ORINA

B. Garcia-San Vicente, A. Bastida, A. Herrera, C. Molinuevo, A. Calderón, J.A. Fernandez Cadenas, M. Gonzalez, I. Palacios.

Hospital Universitario de Alava, Vitoria.

Introducción: Un rápido diagnóstico de legionelosis es clave para el adecuado manejo del caso y la toma de decisiones en materia de salud comunitaria

Si bien el diagnóstico definitivo requiere la obtención de muestras respiratorias para la detección del genoma o el cultivo e identificación de *Legionella pneumophila*, tiene el inconveniente del excesivo tiempo necesario y la tecnología compleja.

La detección del Ag bacteriano en orina en el Laboratorio de Urgencias tiene un papel relevante por la sencillez y la rapidez del procedimiento pero se hace preciso considerar y minimizar las posibles interferencias inherentes al tipo de muestra.

Objetivo: Valoración de la fase preanalítica en el procedimiento para la detección en orina de Ag de *Legionella pneumophila.*

Material y métodos: El diagnóstico urgente de legionelosis en el Hospital comienza con la realización de la prueba Legionella Pneumohila Ag mediante inmunofluorescencia (FIA) en el analizador Sofia Werfen.

En caso de un resultado positivo se procede a un pretratamiento de la orina mediante calor, 5 minutos a 95ºC, y posterior centrifugación para eludir interferencias derivadas de la muestra.

El sobrenadante se vuelve a analizar y en caso de negativización se informa como negativo, si el reultado positivo se repite, se informa como tal y se solicita una muestra respiratoria para confirmar el diagnóstico mediante biología molecular y/o cultivo.

Se han cuantificado el número de pruebas Legionella Pneumohila Ag procesadas durante un trimestre, sus resultados y las muestras que han requerido pretratamiento.

Resultados: A lo largo del trimestre se han procesado 421 muestras para la detección de Legionella Pneumohila Ag en orina de las cuales 9 (2.13%) fueron positivas.

Las 9 muestras positivas se sometieron a tratamiento térmico y repitieron positividad 3 (33.3%)

En los 3 pacientes con prueba en orina positiva se estudió una muestra respiratoria para la detección de Legionella spp. (ADN) y solamente en un caso se detectó el genoma bacteriano (33.3%).

Conclusiones: La detección de Legionella Pneumohila Ag en orina es de gran utilidad en el manejo urgente del paciente con sospecha de legionelosis.

Es fundamental el pretratamiento mediante calor de la muestra tras la positividad de la prueba Legionella Pneumohila Ag FIA para evitar resultados falsos positivos por interferentes de la muestra.

La positividad de la prueba no exime de la realización de una prueba de diagnóstico definitivo en una muestra respiratoria.

Bibliografía:

- Diagnóstico microbiológico y control de la legionelosis. Procedimientos en Microbiología Clínica (20) SEIMC 2005.

670
ESTUDIO DE LOS MOTIVOS DE LA SUBIDA DE NUESTRO INDICADOR DE HEMÓLISIS DURANTE LA PANDEMIA SARS-COV2

P. Salas Gómez-Pablos[1], A. Fernandez Uriarte[1], D. Visiedo Badal[2], N. Ramos Gonzalez[1], X. Ferigle Asensio[1].

[1]CATLAB, Terrassa; [2]CATLAB, Martorell.

Introducción: Desde el inicio de la pandemia, se detecta una subida en los indicadores de hemólisis en nuestros laboratorios hospitalarios.

Objetivo: Analizar las causas de la subida del indicador de hemólisis durante las oleadas de la pandemia.

Material y métodos: En nuestro laboratorio medimos el índice de hemolisis (IH) en todos los sueros cuantitativamente. Utilizamos dos indicadores de hemólisis: porcentaje de

sueros con algún resultado anulado por hemólisis y grado de hemólisis de los sueros (porcentaje con IH de 0 a 20 µmol/L, de 20 a 29.9 µmol/L, de 30 a 39.9 µmol/L, de 40 a 49.9 µmol/L y superior a 50 µmol/L).

Se creó un perfil analítico para pacientes con sospecha de COVID-19: hemograma, ALT, AST, GGT, bilirrubina total, ionograma, ferritina, albúmina, LDH, PCR, troponina, proteínas totales, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, fibrinógeno y dímero D.

Resultados: Durante la primera ola de la pandemia se produce una subida importante del porcentaje de muestras con alguna magnitud anulada por hemólisis. En diciembre de 2019, este indicador en dos de nuestros centros era del 8,57% y 5,57%. En abril de 2020 subió hasta el 18.25% y 18.71% respectivamente. En diciembre de 2020 fue de 17.09% y 15.11% y en julio de 2021 fue de 17.99% y 14.39%. (Tabla 1)

	dic-19	abr-20	dic-20	jul-21
Centro 1	8,57	18,25	17,09	17,99
Centro 2	5,57	18,71	15,11	14,39

Tabla 1: Porcentaje de muestras con al menos una magnitud anulada por el índice de hemólisis los meses diciembre de 2019, abril y diciembre de 2020 y 2021.

Sin embargo, cuando se estudia el grado de hemólisis de las muestras de suero no se ve diferencia significativa entre antes y después de la pandemia. (Tabla 2)

Centro 1					
IH	**<20**	**20 a 29.9**	**30 a 39.9**	**40 a 49.9**	**>50**
2019	86,25	4,52	2,35	1,46	5,13
2020	88,07	4,13	2,01	1,21	4,52
2021	84,47	5,72	2,84	1,65	5,12
Centro 2					
IH	**<20**	**20 a 29.9**	**30 a 39.9**	**40 a 49.9**	**>50**
2019	87,35	4,77	2,33	1,32	4,23
2020	84,84	4,91	2,47	1,54	6,23
2021	83,86	5,76	2,76	1,72	5,9

Tabla 2: Grado de hemólisis de las muestras durante los años 2019, 2020 y 2021. Porcentaje de muestras de suero con diferentes valores de índices de hemólisis.

Esta discrepancia entre nuestros dos indicadores de hemólisis puede explicarse debido a que en el perfil COVID se incluyen magnitudes que se afectan por la hemólisis con grados muy bajos. La actividad de LDH aumentó 5-6 veces respecto a antes de la pandemia. Esta magnitud afecta por la hemólisis con un IH de 6-10 µmol/L según el insert de Roche.

Conclusión: La subida del indicador que mide los sueros con pruebas anuladas por hemólisis, no es debido a que hayan aumentado las incidencias preanalíticas, sino que, durante las olas de la pandemia, hubo mucha más actividad en ámbito hospitalario realizando muchas más determinaciones de LDH, anulada con menor índice de hemólisis, lo que hace que suba el porcentaje de sueros con magnitudes anuladas por hemólisis.

Bibliografía:

- Guiuseppe L. Hemolyzed specimens: a major challenge for emergency departments and clinical laboratories. Critical reviews in clinical laboratory sciences. Volume 48, 2011. Pages 143-153.

671
ESTUDIO ESTADÍSTICO Y METROLÓGICO PARA EVALUAR LA INTERCAMBIABILIDAD DE LOS VALORES DE PROCALCITONINA OBTENIDOS POR TRES EQUIPOS DISTINTOS

M.D.P. Sanz Martín[1], A. Ramírez De Cartagena Alonso[1], A. Romero Aguilar[2], J. Gómez Sanz[2], I. Monge Lobo[1], N. Pascual Gómez[1], Á. Sanz De Benito[1].

[1]Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; [2]Hospital Militar Central Gómez Ulla, Madrid.

Introducción: La finalidad de un laboratorio es producir información, relevante y fiable para la toma de decisiones clínicas. Estos datos deben ser obtenidos con técnicas analíticas exactas, precisas y adecuadas para su fin. Hoy en día hay un gran interés en la estandarización de los sistemas de aseguramiento de calidad en los laboratorios, puesto que la aceptación y credibilidad de sus resultados depende de la identificación de las fuentes de variabilidad, de su control y de la documentación que así lo demuestre.

Nuestro Laboratorio, acreditado desde 2017 por la norma ISO 15189, es reevaluado anualmente para el mantenimiento de la acreditación. La norma, en su punto 5.6 en relación al aseguramiento de la calidad de los procesos analíticos, nos dice que debemos de verificar los distintos equipos poder analizar las muestras indistintamente sin que se vea comprometidos los resultados.

Objetivos: Verificar la intercambiabilidad de los distintos equipos para el análisis de procalcitonina (PCT).

Materiales y métodos: Se descarga una serie de controles de PCT de mismo nivel y lote analizados por los tres equipos de los que disponemos, un cobas 6000 y dos cobas 602(Tabla 1). En el estudio estadístico empleamos aplicamos la regresión de Passing-Bablok y Bland&Altman utilizando el programa MedCalc 11.4.

Resultados: La recta de regresión entre el equipo a y b fue y=0.06867+0.867x (Intervalo de confianza del intercepto y pendiente (-0.9 a -.08) y (1 a 3) respectivamente), entre el equipo b y c Y=0.2878+0.4118x (Intervalo de confianza del intercepto y pendiente (0.2 a 0.4) y (0.05 a 0.3) respectivamente) y entre a y c Y= 0.3352+0.2778x (Intervalo de confianza del intercepto y pendiente (0.2 a 0.4) y (0 a 0.04) respectivamente) (Figura 2). En cuanto al análisis de Blank and Atlman, no se encontraron valores aberrantes en ninguno de los equipo (figura 3).

Discusión: Los resultados obtenidos en ambos los tres equipos ponen de manifiesto que los valores son intercambiables. Por consiguiente, podemos seguir utilizando indistintamente ambos equipos tal como indica la norma ISO15189 sin comprometer la seguridad del paciente.

Bibliografía:

- Norma UNE-EN ISO 15189:2013. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia. International Organization for Standardization. Medical Laboratories, ISO 15189. Ginebra: ISO; 2012.
- M. Plebani, L. Sciacovelli, M. Marinova, J. Marcuccitti,

M.L. Chiozza.Quality indicators in laboratory medecine: A fundamental tool for quality and patient safety. Clin Biochem, 46 (2012), pp. 1170-1174.

672
ESTUDIO PARA LA VALORACIÓN DE UNA CORRECTA PREANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE ZINC EN SUERO

D. Armas Mendez, L. Gisbert Elguezabal, A. Mtnez-Azkona, Z. Ascaiturrieta Ostolaza, J. Muga Bustamante, A. Carrillo.

IMQ Analisis, Bilbao.

Introducción: El zinc es un componente de más de 200 metaloenzimas, entre ellas las implicadas en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Por lo tanto, es un complemento necesario para la replicación celular. Es necesario tener suministros adecuados de zinc para el desarrollo saludable del feto. En seres humanos, una deficiencia aguda de zinc es evidente en lesiones cutáneas, irritabilidad, pérdida del cabello, retraso del crecimiento. Además, una función inmunológica alterada se asocia con la insuficiencia en zinc.

Objetivo: El objetivo de este estudio es verificar que una correcta preanalítica es fundamental para obtener unos resultados fiables para la determinación de zinc en suero.

Materiales y método:

- Se analizan en paralelo muestras de 28 pacientes hospitalizados de suero en diferentes condiciones preanalíticas.
- A cada paciente se le extrae una muestra de sangre en 3 tipos de tubos: tubo especial para determinaciones de elementos traza (BD Vacutainer Trace Element Serum), tubo con gel separador para suero con CORRECTA PREANALÍTICA, evitando el contacto de la sangre con el tapón y separando el suero inmediatamente tras centrifugación a tubo secundario (BD Vacutainer SST II Advance) y tubo con gel separador para suero despreocupándonos de realizar una correcta preanalítica (BD Vacutainer SST II Advance).
- Métodos de determinación: cuantificación espectrofotométrica en analizador AU 5800 de Beckman Coulter.
- El estudio de correlación se realizó mediante coeficiente Rho de Spearman, la comparación mediante el análisis de regresión de Passing-Bablok, la concordancia de resultados mediante las gráficas de Bland-Altman. Todas las pruebas estadísticas se realizan mediante el programa MedCalc ®.

Resultados:

	Passing Bablok	IC 95% ordenada origen	IC 95% pendiente
Tubo especial v.s. Suero (CORRECTA PREANALÍTICA).	y = 8,297905 + 0,937477 x	-4,7199 - 18,1909	0,7662 - 1,2178
Tubo especial v.s. Tubo amarillo (MALA PREANALÍTICA).	y = 15,494118 + 1,323529 x	-4,4310 - 43,5429	0,8571 to 1,7381

	Coef Correlación Rho Spearman	Bland-Altman Diferencia de medias (IC95%)
Tubo especial v.s. Suero (CORRECTA PREANALÍTICA).	0,817 p<0,0001	6,0929 (3,2555-8,9302)
Tubo especial v.s. Tubo amarillo (MALA PREANALÍTICA).	0,641 p=0,0002	36,3214 (31,6418-41,0011)

Conclusiones:

- La recta de regresión entre los resultados en tubo especial y con una correcta preanalítica incluye el valor 0 para la ordenada de origen y el valor 1 en la pendiente en un intervalo de confianza del 95%, ocurriendo lo mismo con los tubos con mala preanalítica, sin embargo, el coeficiente Rho de Spearman nos indica un grado de correlación entre métodos alto en Tubo especial y tubo con correcta preanalítica, al contrario que cuando NO hacemos una correcta preanalítica.
- El gráfico de Bland-Altman muestra que la media de las diferencias es de 6.09% (correcta preanalítica) y de 36.3% (mala preanalítica) la cual es superior en la mala preanalítica al error total admitido para el zinc (su especificación de límite mínimo es 11% (SEQC).
- En definitiva, los resultados muestran una concordancia elevada entre el tubo especial para elementos traza y el realizar una CORRECTA PREANALÍTICA en tubo de suero, en cambio dejan en evidencia que el no realizar una correcta preanalítica condiciona la obtención de un resultado verosímil.

Bibliografía:

- Especificaciones de la calidad analítica en laboratorios clínicos con distintos niveles de recursos Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comité de Garantía de la Calidad y acreditación de Laboratorios, Comisión de Calidad analítica, Química CLINICA 2000: 19 (3) 219-236.
- Makino, M Saito, D Horiguchi, K Kina, A highly sensitive colorimetric determination of serum zinc using water-soluble pyridylazo dye. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry (1982-03-26).

673
ESTUDIO PILOTO PARA LA DETERMINACIÓN DEL VALOR DEL COMPONENTE INTERINDIVIDUAL (CV_I) DE LA VARIACIÓN BIOLÓGICA PARA EL COMPONENTE MONOCLONAL

F. Marqués-García, J. Rodriguez-Dominguez, M. Alvarez-Alvarez.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es una discrasia común de células plasmáticas caracterizada por la presencia de una proteína monoclonal en el suero sin ninguna evidencia de daño tisular u orgánico (1). La GMSI es un estado premaligno, el cual puede progresar a formas sintomáticas como el mieloma múltiple. Esta entidad se diagnóstica por la presencia de una proteína o componente monoclonal (CM) detectada por electroforesis, y muchas de ellas pasan desapercibidas al no desarrollar manifestaciones clínicas. Así la determinación de la concentración del CM es crucial

para el diagnóstico y seguimiento de esta patología. El valor del CM en la GMSI suele ser estable en el tiempo así estos pacientes son buenos candidatos para la realización de estudios de variación biológica (VB) para el CM. La VB se divide en dos componentes, VB interindividual (CV_I) y VB intraindividual (CV_G). Se presenta como una herramienta con múltiples aplicaciones en el laboratorio clínico como son la selección de especificaciones de la calidad, la estimación del valor de referencia del cambio (RCV), así como estudios de verificación-validación de métodos, interferencias, y estabilidad de magnitudes. De ahí la importancia de obtener estimados de BV para pruebas en las que hay pocos estudios de VB realizados como en el CM.

Objetivo: Determinar el estimado de VB interindividual (CV_I) para el CM a partir de los valores de concentración obtenidos para esta prueba en pacientes afectos de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) estable.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo seleccionándose 118 pacientes diagnosticados de GMSI. Se incluyeron en el estudio solamente pacientes en situación estable en el valor del CM (variación inferior a 5 g/L), que no cumpliesen criterios de progresión, y que no hubiesen recibido tratamiento durante el periodo seleccionado. Se recogieron los valores del CM y su isotipo.

Para el cálculo del valor del CV_I se utilizó el método descrito por Katzman (2). Se ajustó un modelo lineal para los valores de CM de cada paciente. Este modelo se utilizó para calcular el valor de la desviación estándar (SD) de los valores de CM para finalmente obtener el coeficiente de variación total (CV_T). De los valores de control de calidad interno se obtuvo el valor del coeficiente de variación analítico (CV_A). El valor del CV_I se obtuvo calculando la raíz cuadrada de la diferencia del cuadrado del CV_T menos el cuadrado del CV_A.

Resultados: De los pacientes estudiados, 85 presentaban un isotipo IgG y 33 un isotipo IgA. El valor del estimado CV_I obtenido para el isotipo IgG fue de 7,8 (CV_T 8,3, CV_A 0,5), y estimado CV_I obtenido para el isotipo IgA fue de 6,6 (CV_T 7,1 y CV_A 0,5).

Conclusiones: En los dos isotipos estudiados (IgG e IgA) no se observaron diferencias importantes en el valor de CV_I para el CM, orientando a que el valor del CV_I no es isotipo dependiente. Es necesario ampliar el número de pacientes en futuros estudios para aumentar la robustez de los estimados CV_I obtenidos.

Bibliografía:

1. Katzmann, J. A. et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clinical chemistry, 55(8), 2009, 1517-1522.
2. Katzmann, J. A. et al Long-term biological variation of serum protein electrophoresis M-spike, urine M-spike, and monoclonal serum free light chain quantification: implications for monitoring monoclonal gammopathies. Clinical chemistry, 57(12), 2011, 1687-1692.

674
EVALUACIÓN DE LA ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DEL PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

S. García Castañón, N. Vaktangova, M.D. Martínez Gago, F.J. Cepeda Piorno, E. Astobieta Madariaga, J. Sanders Vegara, S. Pérez Sanmartin, V. García Moreira.

Hospital de Cabueñes, Gijón.

Introducción: El uso eficiente de las pruebas del laboratorio supone un importante reto para todos los profesionales de la salud. Diversos estudios reflejan que un uso inadecuado o innecesario del laboratorio genera molestias para el paciente, aumento del gasto sanitario y aumento de falsos positivos, repercutiendo tanto en la seguridad del paciente como en la gestión de los recursos.

La utilización de perfiles de pruebas, para el seguimiento durante la hospitalización, puede incrementar la repetición de test que no aportan información clínica relevante en determinados individuos.

El colesterol es una de la pruebas más solicitadas en el laboratorio clínico. De acuerdo a la literatura, en pacientes ingresados con un resultado inicial dentro del intervalo de referencia establecido, la repetición no estaría indicada hasta transcurridos 7 días desde la primera determinación. Por otra parte, en población sin antecedentes de dislipemia no se recomienda realizar la determinación de colesterol HDL (cHDL) si el colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) son normales.

Objetivo: Evaluar el número de pruebas de CT y cHDL determinadas en pacientes hospitalizados y valorar la adecuación de su demanda.

Material y método: Estudio retrospectivo realizado sobre un total de 1406 peticiones de pacientes hospitalizados con solicitud de perfil lipídico cursadas durante el mes de enero de 2022.

Dentro del perfil lipídico se incluyen las pruebas: TG, CT, cHDL, colesterol LDL (calculado y directo) (cLDLc y cLDLd). Todas las determinaciones se realizan en un ADVIA 2400 (Siemens), excepto cLDLc que se calcula con la formula de Friedewald.

El análisis de los datos se ha realizado con el programa Microsoft Excel, sobre los datos de CT y de cHDL.

Resultados: Del total de 1406 peticiones de pacientes hospitalizados con pruebas de perfil lipídico, un 22,55% eran repeticiones. Así, a un total de 200 pacientes se les estudió el perfil lipídico en varias ocasiones durante su hospitalización, con un ratio de 1,6 peticiones/paciente.

Distribución de repeticiones realizadas					
Repeticiones	**1ª**	**2ª**	**3ª**	**4ª**	**5ª**
N	200	77	28	10	2
Intervalo tiempo(días): **Mediana** [Mín-Máx]	**4** [0-24]	**4** [0-21]	**4,5** [0-7]	**3** [1-11]	**2,5** [2-3]

De las 200 repeticiones de CT iniciales, 176 tenían un resultado normal (88%). En la siguiente tabla se resumen las repeticiones realizadas para los pacientes con CT normal, el % de normales y el % de repeticiones antes de 7d desde la última determinación.

Repeticiones en determinaciones con CT normal					
	Repetición 1	**Repetición 2**	**Repetición 3**	**Repetición 4**	**Repetición 5**
N	176	65	21	7	1
Resultado Normal (%)	162 (92,04%)	59 (90,77%)	18 (85,71%)	6 (85,72%)	1 (100%)
Antes de 7 días	103 (63,58%)	38 (58,46%)	15 (71,43%)	6 (85,72%)	1 (100%)

De las 200 repeticiones de CT procesadas, 199 incluían determinaciones de cHDL, correspondiendo un 61,8% a pacientes con niveles de CT y TG dentro de los intervalos de referencia.

Conclusión: Ajustar las peticiones del laboratorio a las necesidades individuales del paciente, reduciendo el uso de perfiles predefinidos, reduciría notablemente el número de pruebas innecesarias, y por tanto de falsos positivos.

Bibliografía:

1. Iliadi V. Inappropiately repeated lipid test in tertiary hospital in Greece: the magnitude and cost of the phenomenon. Hippokratia, 16(3), 2012: 261-266.
2. Suleyman D. Unnecessary repeated total cholesterol test in biochemistry laboratory. Biochemia Medica, 26(1), 2016: 77-81.
3. Lozano-Pasamar M. Variabilidad en adecuación de las peticiones de analíticas por atención primaria para dislipemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial. Revista del Laboratorio Clínico, 11(1), 2018: 6-14.

675
EVALUACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DE TUBOS DE BAJO VACÍO EN URGENCIAS COMO PREVENCIÓN DE HEMOLISIS

C. Abadía Molina, P. Sienes Bailo, N. Goñi Ros, G. Hernández De Abajo, M.R. Gracia Matilla.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: La hemolisis representa la principal causa de rechazo de muestras de suero debido a la interferencia que supone en la medida de determinados parámetros. La causa más frecuente es debido a motivos preanalíticos evitables, entre ellos el tipo de contenedor empleado.

Se introdujo el uso de tubos de bajo vacío para la obtención de muestras en el servicio de urgencias.

Objetivo: Evaluación del número de muestras hemolizadas provenientes del servicio de urgencias tras la implementación del uso de tubos de bajo vacío para las extracciones.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. Se analizó el indicador para muestras hemolizadas establecido en nuestro laboratorio, mensualmente desde 2020 hasta abril de 2022. El indicador mide número de muestras hemolizadas (Índice de hemolisis > 1) del total de muestras del servicio de Urgencias. Su estándar de cumplimento fijado es <5%.

Los datos se obtuvieron del SIL (Modulab). El tratamiento estadístico de los datos se llevó a cabo utilizando Microsoft® Excel® y SPSS Statistics®. Se calcularon frecuencias absolutas, y frecuencias relativas (porcentajes). Se compararon los resultados obtenidos antes y después de la implementación del tubo de bajo vacío en noviembre de 2021.

Resultados: Se realizó en nuestro hospital un estudio preliminar para valorar la mejora que suponía la implementación del uso de tubos de bajo vacío en el servicio de Urgencias. El resultado obtenido para un tamaño muestral de 150 fue la reducción en un 22,67% de muestras hemolizadas empleando tubos de bajo vacío en comparación con los usados habitualmente.

Tras la implantación de la extracción con tubo de bajo vacío en el mes de noviembre se observó una disminución en el resultado del indicador superior al 50%, respecto de los meses anteriores y del año anterior, en las muestras procedentes del Servicio de Urgencias. El promedio del resultado obtenido entre los meses de enero y octubre del 2021 fue de 11,38%, similar al promedio anual del 2020: 12,31%. El promedio tras implantación del tubo de bajo vacío fue 5,22% en los meses de noviembre y diciembre de 2021; y 5,18% en los meses enero a abril de 2022. En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos de forma más detallada.

Conclusiones: El resultado del indicador en el mes de marzo de 2022 fue de 4,70%, por primera vez inferior al estándar establecido, tendencia que continua en el mes de abril. La reducción en el número de muestras hemolizadas en urgencias supondrá una reducción de muestras rechazadas por este motivo con consecuencias positivas para el paciente y un menor gasto de recursos.

Bibliografía:

- Phelan MP, Reineks EZ, Schold JD, Hustey FM, Chamberlin J, Procop GW. Preanalytic Factors Associated With Hemolysis in Emergency Department Blood Samples. Arch Pathol Lab Med. 2018 Feb;142(2):229-235.
- Perović A, Dolčić M. Influence of hemolysis on clinical chemistry parameters determined with Beckman Coulter tests - detection of clinically significant interference. Scand J Clin Lab Invest. 2019 Feb 15:1-6.
- Heyer NJ, Derzon JH, Winges L, Shaw C, Mass D, Snyder SR, Epner P, Nichols JH, Gayken JA, Ernst D, Liebow EB. Effectiveness of practices to reduce blood sample hemolysis in EDs: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. Clin Biochem. 2012 Sep;45(13-14):1012-32.

AÑO	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
2020	14,77	13,93	15,23	14,53	11,57	9,88	9,95	11,74	11,65	10,66	12,86	10,99
2021	11,92	11,61	12,30	10,99	11,16	11,48	10,38	8,90	13,41	11,64	5,43	5,01
2022	5,81	5,22	4,70	4,97								

Tabla 1. Indicador hemolisis en muestras de urgencias en los años 2020, 2021 y 2022. *(Comunicación 675)*

676
EVALUACIÓN DE MUESTRAS ALTERNATIVAS PARA LA DETERMINACIÓN DE LACTATO URGENTE

S. Sánchez Asís, M. Jaume Mas, M. Santés Bertó, P. Argente Del Castillo Rodriguez, M.A. Ballesteros Vizoso, D. Morell García.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: La medida de lactato urgente en sangre es importante para la valoración de diversas situaciones clínicas, especialmente en el diagnóstico y pronóstico del paciente crítico. En la práctica habitual se pueden utilizar muestras de plasma-fluoruro (PF) y/o sangre entera heparinizada, para la medida de lactato. Sin embargo, el tiempo de inhibición de la glucólisis por el fluoruro es de aproximadamente 4 horas. Por ello, el uso de muestras de plasma-fluoruro en el Laboratorio de Urgencias, debido a los tiempos de respuesta del mismo, podría precisar una muestra alternativa.

Objetivos: Estudiar si la determinación de lactato en muestras de plasma-fluoruro y plasma-heparina (PH) es intercambiable, así como la estabilidad del lactato en estas últimas en condiciones reales de trabajo.

Material y métodos: Estudio experimental prospectivo en el Laboratorio de Urgencias de un hospital terciario, entre los meses de enero-abril 2022. Se incluyeron consecutivamente muestras de pacientes con solicitud de niveles de lactato en PF, en las que de forma simultánea se recibiese una muestra de PH. Se excluyeron muestras interferidas y/o con bajo volumen para realizar el estudio seriado.

Se cuantificó simultáneamente el nivel de lactato por un método enzimático (Alinity c, Abbott, USA) en ambas muestras. Se hicieron mediciones seriadas en muestras de PH, respetando las condiciones de trabajo normales en el Laboratorio de Urgencias (muestras almacenadas durante 10 horas a temperatura ambiente): medición a 0 horas, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 10 horas, y a las 24 horas tras su refrigeración 2-8ºC. Se prolongó el estudio hasta la pérdida de estabilidad de la muestra según la siguiente fórmula ES=1,64*CVa, siendo CVa el coeficiente de variación analítico según las especificaciones de calidad de lactato en nuestro laboratorio (6,8%).

La comparación de los resultados iniciales de PF y PH se realizó mediante el modelo de regresión no paramétrico de Passing-Bablok y verificación de linealidad según Bland-Altman. Se consideró una significación estadística de 5%.

Resultados: Se incluyeron 25 parejas de muestras PH y PF, el rango de valores de lactato estudiados fue de 0,86 a 16,89 mmol/L. La recta de regresión lineal obtenida fue:

Y (PH) = 1,118 x(PF) + 0,432 (R=0,994); pendiente: 1,118 (IC95%: 0,955-1,263), ordenada al origen: 0,432 (IC95%: 0,282-0,665). El estudio de diferencias absolutas por Bland-Altman fue 0,72 [IC95%: (-)0,3-1,74], indicando la intercambiabilidad de resultados sin cambios en los valores de referencia asistenciales.

En el análisis de los tiempos medios de estabilidad, se observa un tiempo máximo a temperatura ambiente de 2 horas para muestras de PH, independientemente de la concentración medida.

Conclusiones: La medida de lactato en muestras de plasma-heparina en el Laboratorio de Urgencias podría utilizarse como muestra alternativa a nivel asistencial, en caso de ausencia de muestra de plasma-fluoruro, considerando estable su determinación durante las primeras 2 horas tras la extracción en condiciones reales de almacenamiento.

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.

677
EVALUACIÓN DE UN MÉTODO COLORIMÉTRICO PARA LA DETERMINACIÓN DE ZINC EN SUERO

A. Septién Martín, M.E. Gómez Martínez, A. Ulici, M.N. López Riquelme.

Hospital General Universitario, Elche.

Introducción: El zinc es un elemento traza indispensable en el organismo para la actividad de numerosas enzimas en las que actúa como cofactor.

El estudio de su estado nutricional dirigido a la detección de síndromes de deficiencia requiere el uso de técnicas de análisis con una elevada exactitud y precisión.

La incertidumbre que se puede tolerar en su medición y que no causa impacto en las decisiones clinicas, se define según el modelo fundamentado en los componentes de la variación biológica. Si se considera que la variación biológica intraindividual e interindividual para el metal es 8.5 y 8.8, respectivamente, las especificaciones mínimas de los métodos manejados para su determinación deben ser: el coeficiente de variación analítico inferior al 4.2%, el error sistemático inferior al 3.0% y el error analítico total inferior al 10%.

El valor sigma refleja el ajuste de un procedimiento de medida al objetivo de calidad establecido, siendo 2 insuficiente, 3 mínimo, 4 medio, 5 alto y 6 óptimo.

Objetivo: Evaluar si el reactivo de BioSystems para la determinación colorimétrica de zinc en los equipos Vitros® 4600 cumple con las especificaciones mínimas de calidad y estimar el valor sigma del método.

Material y método: El ensayo se basa en la reacción del zinc con la sal disódica del 5-Br-PAPS en medio alcalino para dar un complejo rojo violeta que se cuantifica espectrofotométricamente.

El reactivo, calibrador y control empleados son de la casa comercial BioSystems.

Un único operador, durante un corto intervalo de tiempo, analiza veinte réplicas de un mismo material de referencia de concentración conocida para la validación analítica del método. Se calcula, a partir de los datos, el coeficiente de variación analítico (CV) o error aleatorio (EA), el error sistemático (ES), el error analítico total (ET) con un factor de cobertura k = 1.65 para α = 0.05, y, por último, el valor sigma.

EA = DE/media ES = (media-valor diana control)/valor diana control ET = k*EA+ES σ = (ET-ES)/EA

Resultados: Se obtiene un error sistemático de 2.7% y un error aleatorio de 1.7%, que resultan en un error total de 5.5% y un valor sigma de 4.4.

Conclusiones: La medición de zinc en suero, con el reactivo de BioSystems adaptado en los analizadores

Vitros® 4600, satisface las recomendaciones mínimas de calidad.

El valor sigma estimado indica un buen rendimiento del método, concretamente entre medio y alto, lo cual significa que es necesario optar por reglas múltiples o reglas simples relativamente estrictas, con varios niveles y determinaciones por serie, en la planificación del control de calidad interno para el trabajo diario.

Por consiguiente, en centros que no disponen de espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente o espectroscopía de absorción atómica de llama, tradicionalmente preferidas por su alta sensibilidad y especificidad, la colorimetría demuestra ser un alternativa válida para la cuantificación de este mineral.

Bibliografía:

- Gaspar Blázquez M. J., Martín Navas I., Pintos Virgós C. Medición de cinc en especímenes biológicos en los laboratorios clínicos. Recomendación (2015). Revista del Laboratorio Clínico. 2017;10(2):84–90.
- Aarsand A. K., Fernandez-Calle P., Webster C., Coskun A., Gonzales-Lao E., Diaz-Garzon J., Jonker N., Minchinela J., Simon M., Braga F., Perich C., Boned B., Roraas T., Marques-Garcia F., Carobene A., Aslan B., Barlett W. A., Sandberg S. The EFLM Biological Variation Database.

678
EVALUACIÓN DEL ÍNDICE LIPÉMICO USANDO BIG DATA PARA LA DETECCIÓN DE HIPERTRIGLICERIDEMIAS OCULTAS EN ATENCIÓN PRIMARIA

F. Calvo Boyero, C. Cueto-Felgueroso Ojeda, A. Fernández Del Pozo, Y. Pérez Arnaiz, A. López Jiménez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El índice de lipemia (IL) es una valoración de la turbidez por medición de la absorbancia a 700/660 nm en una muestra. Este índice se realiza en la mayoría de peticiones recibidas en el laboratorio para detectar interferencias analíticas.

Objetivos: Valorar diferentes puntos de corte de IL como prueba de cribado para la detección de hipertrigliceridemias ocultas en Atención Primaria (AP).

Material y métodos: Estudio retrospectivo en el que se extraen de un repositorio de Big Data 255.339 peticiones con IL en las cuales 98.961 (38,75%) se determinan TG durante el primer semestre de 2020 en nuestro hospital en equipos Cobas 8000 (Roche Diagnostics).

Se evalúa el coeficiente de correlación, la regresión lineal entre ambas pruebas y se realiza un análisis de varianza (test de Kruskal-Wallis). Se realiza una curva ROC para establecer el punto de corte de IL que puede predecir un valor de TG≥400 mg/dL. Por último, se elabora una tabla de contingencia donde se aplica un test Chi-cuadrado. El análisis estadístico se realizó con MedCalc®.

Resultados: Ambas pruebas presentan un coeficiente de correlación positivo de 0,65. La ecuación de regresión que se obtiene es TG=95,7+3,92*IL. En el análisis de varianza (Tabla 1), existe significancia estadística entre el valor de IL con respecto a los niveles de TG≥400 (p<0,000001).

El IL como predictor de TG>400 presenta un AUC en la curva ROC de 0,960 con un cut-off de IL>11 (Tabla 2). Este punto de corte tiene gran sensibilidad y especificidad, con un alto valor predictivo negativo (VPN). El valor predictivo positivo (VPP) es bajo debido a la baja prevalencia de TG>400 en esta población (1,26%).

En una tabla de contingencia en la que se enfrentan grupos de IL (>11, ≤11) frente a TG (≥400, <400), el 92,2% de las muestras con TG>400 presentan un IL>11. El 88,3% de las muestras con TG<400 presentan un IL≤11. El test chi-cuadrado presenta una p<0,0001 (Tabla 3). La Tasa de Falsos Positivos (TFP) y de Falsos Negativos (TFN) es de 11,7% y 7,8% respectivamente.

Por último, se detectan 1161 analíticas de AP con IL>11 en las que no se han determinado los TG. La determinación refleja unida a un sistema de adecuación de la demanda para evitar realizaciones innecesarias podría suponer una detección de hasta 115 analíticas con TG≥400 desconocidas, basadas en los porcentajes determinados.

Conclusiones: El IL a partir del punto de corte indicado podría utilizarse para la detección de hipertrigliceridemias ocultas en AP, al ser un parámetro que se realiza de forma sistemática en prácticamente todas las analíticas que se analizan en el Laboratorio Clínico.

Bibliografía:

- Kroll M. Evaluating Interference Caused by Lipemia. Editorial Clin Chem 2004; 11: 1968-1969.
- Guder W, et al. The Hemolytic, Icteric and Lipemic Sample Recommendations Regarding their Recognition and Prevention of Clinically Relevant Interferences. J Lab Med 2000; 24: 357-364.

Grupo	n	p25	Mediana	p75
TG<400	97718	4	7	9
TG≥400	1243	17	24	48,5

Tabla 1. Valores de IL en los dos grupos de triglicéridos.

Parámetro	AUC	Cut-off	Casos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
TG>400	0,960	>11	1243(1,26%)	92,23%	88,32%	9,2%	99,9%

Tabla 2. Parámetros de curva ROC.

	TG<400	TG≥400
IL>11	11413(11,7%)	**1151(92,2%)**
IL≤11	**86305(88,3%)**	97(7,8%)
Total	97718	1243

Tabla 3. Tabla de contingencia 2x2 entre TG y IL.

679
EVALUACIÓN DEL PROCEDIMIENTO PARA LA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS CRÍTICOS DEL LABORATORIO

I. Rodríguez Sánchez, L. Rubio Lacambra, A.F. Guzmán González, M.C. Porrino Herrera, M.G. Soriano Bueno, B. Cidoncha Morcillo, M.J. Romero Alcántara, M.M. Arrebola Ramirez.

Hospital Comarcal de la Axarquia, Vélez-Málaga.

Introducción: Uno de los estándares de calidad de cualquier laboratorio clínico está relacionado con la comunicación de resultados críticos. La elaboración de un plan de comunicación de estos valores críticos es fundamental para garantizar la seguridad del paciente, así como su evaluacion.

Objetivos: Evaluar el cumplimiento en el 2021 del procedimiento de comunicación de resultados críticos de nuestro Laboratorio Clínico.

Material y métodos: Nuestro procedimiento de comunicación de resultados críticos describe las actuaciones que se deben realizar según ubicación del paciente:

- A nivel extrahospitalario, lo hacemos mediante la aplicación "Sistema Integral de Comunicación de Alertas" (SICA) de nuestra área sanitaria, comunicándose el resultado crítico por sms al servicio peticionario. También se crea de forma automatizada en nuestro SIL la prueba denominada "Informado telefónicamente (IT)" como llamada de atención para las alertas de hematología y bioquímica.
- A nivel hospitalario, la comunicación se hace contactando telefónicamente con el personal sanitario que esté a cargo del paciente, dejando constancia en el sistema informático del laboratorio (SIL) a través la prueba "IT". Esta prueba se crea de forma automatizada en nuestro SIL cuando aparece un valor crítico de hematología o bioquímico. La comunicación de un parámetro crítico de microbiología se realiza a través de la aplicación SICA.

El periodo analizado comprende el año 2021. La estadística se obtiene mediante el análisis de la prueba "IT" en nuestro SIL. Para analizar el grado de cumplimiento usamos el siguiente indicador: Nº de pruebas notificadas/Nº "Informado telefónicamente"x100. El umbral de cumplimiento establecido en nuestro PNT es: Óptimo: 95 – 100%; Aceptable: 90 – 94 %; Crítico: < 90%. Para el cálculo sólo utilizamos las alertas generadas que realmente proceden, eliminando las que genera el SIL pero que no se informan por presentar un resultado previo similar en el mismo proceso del paciente.

Resultados: Alertas comunicadas a nivel extrahospitalario a través de SICA = 332, con un cumplimiento del 100%

- Microbiología: 38 hemocultivos + 4 clostridium toxigénicos.
- Hematología: 175 anemias + 7 causas varias.
- Análisis Clínicos: 108 parámetros bioquímicos.

Alertas generadas para informar por teléfono a nivel hospitalario = 2472, de las cuales:

- 1692 proceden del servicio de Urgencias, siendo necesarias informar por tener previos similares 1236 alertas.
- 780 proceden de la hospitalización, siendo necesarias informar 444 alertas.

6% de los resultados críticos no se consiguió contactar telefónicamente con el servicio peticionario, resultando un cumplimiento del 94% (aceptable)

Resultados críticos de microbiología a nivel hospitalario comunicados por SICA resultando un cumplimiento del 100%:

- Hemocultivos positivos: 146.
- Clostridium toxigénicos: 9.
- Resistencias: 8.

Conclusiones: La evaluación de la comunicación de los resultados críticos es fundamental para la seguridad del paciente. Mediante nuestro procedimiento se constata que se consigue un 100% de consecución cuando la comunicación es a través de SICA, mientras que la comunicación por teléfono presenta un % menor de consecución. Debido a ello en el 2022 nuestra área de mejora ha sido la utilización del SICA en el laboratorio de urgencias cuando no se pueda realizar la comunicación por teléfono.

Bibliografía:

1. Formoso Lavandeira MD, Marqués García F. Notificación de los resultados. Requisitos técnicos. En: Guía para el profesional del Laboratorio Clínico en la acreditación por la Norma UNE-EN ISO 15189:2013. Editor: Comité de Comunicación de la SEQC. 2015; 3: 265-271.
2. López Yeste ML, Parrillas Horche V. Comunicación de los resultados. Requisitos técnicos. En: Guía para el profesional del Laboratorio Clínico en la acreditación por la Norma UNE-EN ISO 15189:2013. Editor: Comité de Comunicación de la SEQC. 2015; 3: 273-281.

680
GESTIÓN DE LA DEMANDA DE LAS PETICIONES DE PROCALCITONINA URGENTE

E. Jiménez-Varo[1], M. Martín Llorente[2], C. Casto Jarillo[1].

[1]Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción. Instituto de Investigación Biomédica e Innovación de Cádiz (INIBICA), La Línea de Concepción; [2]Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción., La Línea de Concepción.

Introducción: A menudo se solicitan pruebas no estrictamente necesarias, o incluso redundantes. Se sugiere que entre un 25-40% (1) de los análisis solicitados pueden ser cuestionables y la repetición innecesaria de pruebas podría situarse entre el 16-30% (2).

La Procalcitonina (PCT) es un marcador de reaccción inflamatoria por infecciones bacterianas y de sepsis. Valores superiores a 0,5 ng/mL están relacionados con reacción inflamatoria de origen bacteriano y si se diagnóstica infección bacteriana se recomienda reevaluación a las 6-24h. La vida media es de aproximadamente un día y presenta buena correlación respecto a la gravedad de la reacción inflamatoria.

La proteina C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda inespecífica que se sintetiza en el curso de infecciones y otras enfermedades inflamatorias.

Para el diagnóstico de infección se espera un nivel sérico de PCR >5 mg/L. Concentraciones >40 mg/L pueden indicar infección grave o sepsis. Sin embargo, estas concentraciones también las podemos encontrar elevadas en enfermedades

autoinmunes, infecciones víricas, postoperatorio o trauma, entre otras.

Los valores de PCR en sepsis grave se encuentran, habitualm,ente, entre 200-500 mg/L, permaneciendo elevados durante días.

Es por tanto, improbable que un paciente con una infección bacteriana presente valores inferiores a 5mg/L de PCR.

Objetivos: Evaluar la relación entre los valores de PCR y PCT solicitados desde el servicio de urgencias para mejorar la gestión de la demanda.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo.

Se han recogido las peticiones con carácter urgente a las que se les ha solicitado conjuntamente PCT y PCR desde enero de 2021 hasta 31 de diciembre de 2021.

Se ha estudiado la concordancia entre las pruebas PCR y PCT. Como variables independiente se ha incluido: PCR y como variable dependiente PCT.

La normalidad de las variables se evalúo mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos cuantitativos se expresan como la mediana y percentiles (25 y 75) para las variables cuantitativas con distribución no normal. La asociación bivariante para variables cualitativas dicotómicas fue analizada mediante la prueba de Pearson Chi-cuadrado.

Para el análisis de los datos se ha utilizado el SIL de Modulab, Microsoft Excell y el programa estadístico SPSS 20.

Resultados: Se han registrado 4144 peticiones en las que se solicitaba PCR y PCT de manera conjunta en el periodo estudiado. 2196 (53%) se realizaron en mujeres. La mediana de edad de todas las peticiones fue de 57[IC95%37-75] años.

Un 14,6% (617/4144) presentaron PCR negativa. De estos, el 96,3% (594/617) tuvo la PCT también negativa (PCT<0,5 ng/mL).

En el 85,4% (3527/4144) de los casos, la PCR presentó valores superiores a 5mgl/L. De aquí, el 67,6% (2386/3527) de las PCR positivas presentaron un resultado negativo para la PCT. Por otro ladi, en un 32,4% (1164/4144) de los casos se encontró una correlación positiva entre la determinación de PCR y PCT.

Conclusiones: De las peticiones con PCR negativas, un 96% de las determinaciones de PCT son también negativas. En base a los resultados obtenidos, se debería valorar la implantación de gestión de la demanda de la técnica, tras acuerdo con clínicos peticionarios.

Bibliografía:

1. Castellví-Boada JM, Castells-Oliveres X. Appropri-ateness of physicians' requests of laboratory examinations in primary health care: an over- and under-utilization study. Clin Chem Lab Med 1999; 37: 65-9.
2. Walraven C, Raymon M. Population-based study of repeat laboratory testing. Clin Chem 2003; 49: 1997-2005.
3. Meisner M. Procalcitonina – Diagnóstico bioquímico y clínico. UNI-MED Science, 1st edition 2011, 128 pp, 62 illustrations.

681
GESTIÓN DE LA DEMANDA DE PROCALCITONINA EN FUNCIÓN DE LOS RESULTADOS DE PROTEÍNA C REACTIVA

G. Pastor Lomo, L.D.M. Rivás Chacón, L. Mayor García, A. Carrasco Mora, M. García Corbalán, M. De Paula Ruíz.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: La sepsis se define como una respuesta inflamatoria sistémica grave causada por microrganismos patógenos como bacterias, virus e incluso hongos. La sepsis es una emergencia médica que puede ser mortal. Sin un tratamiento rápido, puede provocar daños en los tejidos, falla orgánica e incluso la muerte.

La sepsis es un estado claramente asociado con la activación de las cascadas inflamatorias y de coagulación, y muchos de sus componentes pueden ser considerados marcadores y/o mediadores de la respuesta del huésped.

La mayor parte de los estudios realizados demostraron que la procalcitonina es un marcador sensible, pero sobre todo especifico, de infección bacteriana grave. La procalcitonina demostró correlacionarse con la mortalidad y el pronóstico en pacientes sépticos, en pacientes con neumonía, tras peritonitis secundaria, en shock séptico y en politraumatizados. La disminución de las concentraciones de procalcitonina indica generalmente mejor pronóstico.

La proteína C reactiva (PCR), se eleva en casos de inflamación e infección. La mayor parte de los estudios realizados refieren que se trata de un marcador con una especificidad limitada. En pacientes no críticos la PCR puede ser un marcador aceptable para diagnosticar sepsis, sin embargo en pacientes críticos la PCR se comporta como marcador poco específico de infección, ya que la mayor parte de los pacientes en este entorno clínico tiene valores de PCR elevados.

El incremento en la demanda de procalcitonina y su elevado coste económico, nos obliga a estudiar posibles estrategias para su control.

Objetivo: Evaluar la implantación de medidas de gestión de la demanda de procalcitonina en función de los resultados de PCR.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en el que se recogen durante 5 meses los resultados de PCR y PCT determinados conjuntamente en la misma petición independientemente de su procedencia. Las determinaciones de ambas se realizaron en el equipo Cobas 8000, 701 y 801 respectivamente (Roche). Se exportaron los datos de nuestro sistema informático a una tabla Excel. Seguidamente, tomando a la PCT como "gold estándar", con un valor de 0.50 ng/ml, se calcularon los diferentes puntos de corte de PCR. Mediante el programa OriginLab 6.1 se representó la curva ROC, y para cada punto de corte de la PCR se calculó la Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 4596 peticiones. Mediante el análisis de las curvas ROC se determinó un punto de corte para valores de PCR de 5 mg/dL con una sensibilidad de 98,46%, Especificidad de 17,56%, VPP 38,05 % y VPN de 95,69 %.

Conclusiones: Se podría establecer como protocolo de gestión de la demanda el punto de corte de PCR de 5 mg/dL. De esta manera, según nuestro estudio, se habrían dejado de procesar el 55% de PCT, lo que supondría un gran ahorro

en nuestro centro hospitalario.

La inclusión de protocolos que permitan adecuar la demanda en los laboratorios son necesarios para reducir costes asociados a pruebas innecesarias, y por consiguiente económicos.

Bibliografía:

1. A. Julián-Jiménez, P. Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva para predecir bacteriemia en las infecciones del tracto urinario en el servicio de urgencias, Actas Urológicas Españolas, Volume 39, Issue 8, 2015, Pages 502-510.
2. Coelho, L, C-reactive protein and procalcitonin profile in ventilator-associated lower respiratory infections, Journal of Critical Care, Volume 48, 2018, Pages 385-389.
3. Sánchez, R, Procalcitonina y proteína C reactiva en el diagnóstico de neumonías bacterianas en pacientes de urgencias, Laboratorio Clinico,, Volume1, Issue 2, 2008, Pages 59-63.

682
GESTIÓN DE LA DEMANDA EN ANTICUERPOS DE CELIAQUÍA: REVISIÓN DE RESULTADOS PRELIMINARES

I. Otamendi Goicoechea, B. Zabalza Ollo, M. Ordoñez Marina, B. Villanueva Iribarren, M.A. Zabalegui Goicoechea, M. Lacasta Esain, N. Urtiaga Goñi, M. Sola Salaberri.

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Introducción: Los criterios de adecuación de la demanda resultan trascendentales en la gestión eficiente de los sistemas sanitarios, así como en la mejora de la atención a los pacientes. Se trata de un reto en el que los especialistas de Laboratorio jugamos un importante papel con la ayuda de las herramientas informáticas, las recomendaciones de las Sociedades Científicas y la Medicina Basada en la Evidencia.

Los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA (tTG-IgA) son los marcadores más útiles en el cribado de la enfermedad celiaca, en pacientes sin déficit de IgA. Hasta ahora, en nuestro laboratorio, se realizaban los anticuerpos IgA relacionados con la celiaquía solicitados por el facultativo independientemente de la edad y otros factores. Recientemente hemos implantado unos criterios para evitar realizar pruebas innecesarias:

* En el caso de los anticuerpos antigliadina IgA (AGA), sólo se realizan si el paciente es menor de 2 años.

* Ante una petición con perfil de tTG-IgA y anti endomisio IgA (AAE IgA), se bloquea ésta última y sólo se realiza si la tTG-IgA es positiva.

Objetivo: Cuantificar las determinaciones de autoinmunidad de celiaquía rechazadas en un mes tras la implantación de criterios de gestión de la demanda.

Material y métodos: Se revisaron las solicitudes de anticuerpos de celiaquía en el mes de abril de 2022 y se seleccionaron aquellos pacientes sin déficit de IgA. Se cuantificó el número de determinaciones rechazadas por no cumplir los criterios anteriormente mencionados.

Los tTG-IgA y los AGA se analizaron por ELISA en el equipo QuantaLyser 3000 y los AAE IgA por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en esófago de mono de Innova, ambos de Werfen. Los datos se extrajeron del programa informático Art de Roche.

Resultados: Se realizaron 1773 solicitudes de estudio de tTG-IgA, de las cuales 278 iban acompañadas de solicitud de anticuerpos antiendomisio y 143 de gliadina.

De las 143 gliadinas solicitadas, 72 correspondían a pacientes mayores de 2 años.

En el caso del endomisio, 259 peticiones tenían la tTG-IgA normal. Supone un ahorro de 29 portas.

Conclusiones: La gestión de la demanda de los anticuerpos de celiaquía ha supuesto el rechazo de un 50,34% AGA y un 93,16% de AAE IgA en un mes. Estos datos extrapolados a un periodo de un año, suponen un ahorro económico considebrable.

Además de la optimización evidente en la gestión de recursos económicos, también supone una mejora de la eficiencia de trabajo personal tanto técnico como facultativo del laboratorio.

Una buena planificación y ejecución del proceso de gestión de la demanda permite detectar potenciales oportunidades de mejora. Por ejemplo, en el caso de los AGA, el siguiente paso sería impedir directamente su solicitud en el programa de petición electrónica en pacientes mayores de 2 años.

En el proyecto de la gestión de la demanda y su adecuación a las necesidades clínicas es imprescindible el consenso y trabajo en equipo del laboratorio junto con el resto de Servicios y profesionales clínicos implicados.

Bibliografía:

- Gil Ruiz MT. “Papel del laboratorio clínico en la gestión de la demanda: un nuevo horizonte“. Rev Lab Clin. 2014;7(3):104---110.

683
GESTIÓN DE LA DEMANDA EN LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS IG G TOXOPLASMA GONDII

A. Mata Fernández, R. Behar Lagares, R.A. Torrado Carrión, N. Soriano Balcázar, P. Llovet Rodríguez, M.R. Piqueras Picón, S. Cuesta De Juan, A. Siguín Gómez.

Eurofins Megalab, Madrid.

Introducción: En la actualidad, las estrategias de gestión de la demanda en el laboratorio clínico se han convertido en una necesidad para optimizar los recursos manteniendo la calidad asistencial.

Existen solicitudes analíticas innecesarias que no solo aumentan los costes, sino que pueden afectar negativamente a la salud del paciente (cambios innecesarios en tratamientos, ansiedad y otros inconvenientes).

La repetición innecesaria en el laboratorio podría situarse entre el 16% y el 30% de las pruebas. Entre ellas, se ha demostrado que existen anticuerpos, como los anticuerpos IgG frente a Toxoplasma Gondii, que perduran durante toda la vida del paciente tras un infección, por lo que se podría plantear una estrategia de adecuación de la demanda en este contexto.

Objetivos: Calcular el ahorro que supondría **no realizar** determinaciones adicionales de anticuerpos IgG frente a Toxoplasma gondii en pacientes con dos serologías previas positivas.

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo de las solicitudes de anticuerpos IgG Toxoplasma gondii entre los meses de enero a marzo de 2021 (2224 peticiones). Se estimó el ahorro anual teniendo en cuenta que se realizaron 7809 determinaciones durante el año 2021.

De aquellos pacientes con serología positiva, se revisaron las analíticas previas dividiendo las peticiones en tres grupos: sin resultados previos, con 2 ó más previos positivos y pacientes que presentan únicamente un resultado previo positivo.

La determinación de anticuerpos IgG Toxoplasma gondii se realizó en el equipo Architect i2000 (Abbott ®) mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA)

Resultados: Los resultados se muestran en las siguientes tablas:

IgG Toxo Positiva	276 (12.4%)
IgG Toxo Negativa	1948 (87.6%)
Total	**2224**

Tabla 1. Solicitudes de anticuerpos IgG Toxoplasma gondii de enero a marzo de 2021.

Hombres	16 (5.8%)
Mujeres	256 (92.8%)
Desconocido	4 (1.44%)
Total	**276**

Tabla 2. Solicitudes con IgG Toxoplasma gondii positivas agrupados por sexos.

	Determinaciones al trimestre
Sin resultados previos	177 (7.9%)
Con 2 ó más resultados previos positivos	53 (2.4%)
Un resultado previo positivo	46 (2.1%)
Resultados negativos	1948 (87.6%)
Total	**2224**

Tabla 3. Análisis descriptivo de las solicitudes de anticuerpos IgG Toxoplasma gondii de enero a marzo de 2021.

Las determinaciones de anticuerpos IgG toxoplasma gondii anuales estimadas con al menos dos resultados anteriores positivos fueron 212 (2.7% respecto al total de peticiones del año 2021).

Las determinaciones de anticuerpos IgG toxoplasma gondii anuales estimadas con un resultado anterior positivo fueron 184 (2.4% respecto al total de peticiones del año 2021).

Conclusión: El 2.4% de las determinaciones de anticuerpos IgG Toxoplasma gondii se realizaron de forma innecesaria, siendo redundantes y no aportando ningún valor diagnóstico. No haberlas realizado hubiera supuesto un ahorro estimado del 2.7% respecto al gasto anual.

Por otro lado, el 2.1% de las determinaciones analizadas presentan un resultado previo positivo, por lo que no sería necesaria ninguna determinación adicional. El coste de realizarlas en una nueva solicitud supondría un 2.4% del gasto anual.

El laboratorio tiene un papel fundamental para adecuar la demanda analítica a las necesidades clínicas sin comprometer la calidad ni la eficiencia del diagnóstico clínico.

Bibliografía:

- M. Sierra. Diagnóstico serológico de las infecciones por Toxoplasma gondii.Documento de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- Kwok J. Unnecessary repeat requesting of tests: an audit in a government hospital immunology laboratory. J Clin Pathol. 2005; 58 (5):457–62.
- Fryer AA. Managing demand for pathology test: financial imperative or duty of care? Ann Clin Biochem 2009; 46:435-7.

684
GESTIÓN DE LA DEMANDA EN LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS IGG HEPATITIS A

A. Mata Fernández, R. Behar Lagares, R.A. Torrado Carrión, N. Soriano Balcázar, P. Llovet Rodríguez, M.R. Piqueras Picón, S. Cuesta De Juan, A. Siguín Gómez.

Eurofins Megalab, Madrid.

Introducción: Existen estrategias para adecuar la demanda analítica en el laboratorio a las necesidades clínicas. La SEMI (Sociedad Española de Medicina Interna) propuso en 2013 al Ministerio Sanidad el proyecto “Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España”, en el que se contempla un ajuste de la demanda analítica.

Tanto la eliminación de determinaciones que no aportan ningún valor diagnóstico como la implantación de determinaciones reflejas no solicitadas, resultan procesos fundamentales para la optimización tanto de la demanda como de los recursos del laboratorio.

Numerosas magnitudes del laboratorio clínico deberían solicitarse una sola vez, entre ellas determinados tipos de anticuerpos. Los anticuerpos IgG de hepatitis A, confieren inmunidad de por vida tras una infección.

Objetivos: Calcular el ahorro que supondría **no realizar** determinaciones adicionales de anticuerpos IgG hepatitis A en pacientes con dos serologías previas positivas, ya que estos anticuerpos perduran durante toda la vida tras vacunación/infección.

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo de 4556 pacientes con petición de anticuerpos IgG hepatitis A entre los meses de enero a marzo de 2021 de nuestro laboratorio. Se estimó el ahorro anual teniendo en cuenta que se realizaron 19461 determinaciones durante el año 2021.

De los pacientes con alguna serología positiva, se revisaron las analíticas previas dividiendo las peticiones en cuatro grupos: sin resultados previos, con 2 ó más previos positivos, pacientes que presentan únicamente un previo positivo y pacientes con previos negativos.

Las determinaciones se realizaron en el equipo Architect i2000 (Abbott®) mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA).

Resultados: Los resultados se muestran en las siguientes tablas:

IgG hep A Positiva	2120(46.5%)
IgG hep A Negativa	2436(53.5%)
Total	**4556**

Tabla 1. Solicitudes de anticuerpos IgG de hepatitis A de enero a marzo de 2021.

Mujeres	619(29.2%)
Hombres	1493(70.4%)
Desconocido	8(0.4%)
Total	**276**

Tabla 2. Solicitudes con IgG de hepatitis A positivas agrupados por sexos.

	Determinaciones al trimestre
Sin previos	1439(31.6%)
Con 2 ó más previos positivos	326(7.2%)
Un previo positivo	330(7.2%)
Con previos negativos	25(0.5%)
Negativos	2436(53.5%)
Total	**4556**

Tabla 3. Análisis descriptivo de las solicitudes de anticuerpos IgG de hepatitis A de enero a marzo de 2021.

Las determinaciones de anticuerpos IgG hepatitis A anuales estimadas con al menos dos resultados anteriores positivos fueron 1304 (6.7% respecto al total de peticiones del año 2021).

Las determinaciones de anticuerpos IgG hepatitis A anuales estimadas con un resultado anterior positivo fueron 1320 (6.8% respecto al total de peticiones del año 2021).

Conclusión: El 7.2% de las determinaciones de anticuerpos IgG hepatitis A se realizaron de forma innecesaria, siendo redundantes y no aportando valor diagnóstico. No haberlas realizado hubiera supuesto un ahorro estimado del 6.7% respecto al gasto anual.

Por otro lado, el 7.2% de las determinaciones analizadas presentan un resultado previo positivo, por lo que no sería necesaria ninguna determinación adicional. El coste de realizarlas en una nueva solicitud supondría un 6.8% del gasto anual.

El papel del laboratorio clínico en la gestión de la demanda analítica es esencial en la optimización de los recursos.

Bibliografía:

- Lina Mouna.Accuracy assessment of total or IgG Immunoglobulin to hepatitis A virus tests around immunity threshold.Journal of Clinical Virology.Volume 146:105059
- Federico Navajas Luque. Estrategias para la gestión de la demanda analítica en el Laboratorio Clínico (I). Consideraciones sobre los intervalos mínimos de repetición de pruebas.Documento de la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos.

685
GESTIÓN DE LA DEMANDA PARA ADECUACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DE PROCALCITONINA (PCT) EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS

I.M. Baena Ferrer, L. Muñoz Arduengo, C. Carrasco Fernández, T.J. Bautista Martín, E. Berruguilla Pérez.

Hospital Punta de Europa, Algeciras.

Introducción: La proteina C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda positivo, siendo un marcador inespecífico de inflamación mientras que la procalcitonina (PCT) es un marcador más específico para diferenciar infecciones bacterianas de otros tipos de procesos infecciosos o inflamatorios, aunque también puede elevarse en cáncer medular de tiroides, cáncer microcítico de pulmón o tumor carcinoide.

Ambas determinaciones se solicitan conjuntamente en nuestro laboratorio de urgencias, pero consideramos interesante realizar un estudio de gestión de la demanda ya que la PCR podría ser un filtro para una posterior demanda de PCT solo en aquellos pacientes con PCR positiva en vez de realizarse la solicitud por defecto de ambos parámetros a la vez.

La PCT es una prueba con un coste de 8,47€ en nuestro laboratorio, por lo que una adecuada gestión de la demanda puede suponer un ahorro considerable para nuestro servicio.

Objetivos: Determinar si se puede optimizar la demanda de PCT solicitada por el servicio de urgencias de nuestro hospital realizando su determinación exclusivamente en los pacientes con PCR positiva (>5 mg/dl) y determinar cuántas PCTs patológicas (>0.5 ng/dl a 2 ng/dl → infección bacteriana y de 2 ng/dl a 10 ng/dl → sepsis probable) se perderían si no se realizara la prueba en caso de PCR dentro de rango.

Material y método: Se realiza un estudio retrospectivo obteniendo datos de las determinaciones ralizadas en nuestro laboratorio de urgencias durante todo el año 2021 en las que se solicitaran PCR y PCT conjuntamente.

Se analizan las determinaciones con PCR negativa y PCT positiva y se estudian los casos individualmente para determiner cuantos casos de infección bacteriana se hubieran infradiagnosticado.

Resultados: Se analizan 15951 muestras a las que se les solicitan la pruebas PCR y PCT.

De las 15951 PCR realizadas 3198 fueron negativas (20,05%).

De las 3198 PCR negativas 34 (correspondientes a 31 pacientes diferentes) tuvieron PCT positivas (1,06%), de las cuales únicamente 5 tuvieron valores mayores de 2 (correspondientes a 4 pacientes), que implica una sepsis probable. Analizando individualmente estos pacientes ninguno de ellos tubo infección bacteriana sistémica detectada, siendo los juicios clínicos de éstos los siguientes: un intento autolitico, un cáncer microcítico de pulmón, una gastroenteritis aguda en un paciente pediátrico, y un paciente que refiere presencia de melenas sin otra clínica detectada.

	PCR		PCT		PCT
≤5mg/dl	**3198**	**<0.5ng/dl**	3161		
		≥0.5ng/dl	34 (1,06%)	**≥0.5-2ng/dl**	29
				2-10 ng/dl	5
>5mg/dl	12753	**<0.5ng/dl**	8667		
		≥0.5ng/dl	4086		
Total	15951				

El coste total de las determinaciones de PCT realizadas fue de 135104.97€, mientras que si se hubiera aplicado la regla de hacer la PCT solo cuando la PCR fuera positiva se hubieran ahorrado 27087.06€.

Conclusiones: Tras el studio realizado se decide que en las solicitudes recibidas en el laboratorio de urgencias se determinará la PCR y en función de los reslutados se ampliará la PCT a excepción de aquellos casos en los que se sospeche de sepsis y en pacientes pediátricos.

Bibliografía:

- Rubio Sánchez, R; Procalcitonin applications management in the Biochemistry Emergency Laboratory. European Journal of Health Research, Vol. 5. Nº 2, 2019, págs 177-184.
- Samsudin, I; Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. Clin Biochem Rev. 2017 Apr; 38(2): 59–68.

686
GESTIÓN DE LA DEMANDA: DETERMINACIÓN DE LA BILIRRUBINA TOTAL A PARTIR DEL ÍNDICE ICTÉRICO

B.E. Ulecia Langa, S. Villanueva Curto, L. Criado Gómez, M.C. García García, M.N. Seco Moro, M.R. Padilla Berdugo.

Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles.

Introducción: El uso racional de los recursos de laboratorio es una de las funciones básicas de todo facultativo del laboratorio y, para poder llevarlo a cabo, es fundamental realizar una adecuada gestión de la demanda. A la hora de gestionar no solo es importante incorporar pruebas reflejas en el SIL, también es esencial que exista una buena comunicación con los clínicos peticionarios y que el laboratorio este totalmente centrado en el paciente.

En nuestro laboratorio, en la sección de bioquímica de rutina, desde hace años se emplea la medición espectrofotométrica de la ictericia sérica para calcular, mediante un algoritmo incorporado en el analizador, la bilirrubina total. En aquellos casos en los que el índice ictérico es elevado se analiza la bilirrubina total empleando reactivo con el método diazo colorimétrico.

Objetivos: Cálculo aproximado del ahorro y estimación del porcentaje de análisis de bilirrubina total rechazados en el hospital en los últimos 11 años, desde abril de 2010.

Material y métodos: Regla automática que, ante índices ictéricos normales (<23), calcula mediante un algoritmo el resultado de bilirrubina total. De esta forma, solo se produce gasto de reactivo cuando el índice ictérico es elevado.

Para el cálculo del número de pruebas totales realizadas y el porcentaje de rechazos con respecto al total se recurre al datawarehouse incluido en el Sistema Informático del Laboratorio, el cual cuenta con un sistema de cubos OLAP.

El coste de los cassetes de Bilirrubina total está incluido en los presupuestos del laboratorio.

Resultados:

PRUEBAS	PRECIO CASSETE	Nº DETERMINACIONES / CASSETE	POR UNIDAD
BILIRRUBINA TOTAL	67,83 €	600	0,11305 €
BILIRRUBINA POR ÍNDICE ICTÉRICO	0 €	-	0 €

PRUEBAS REALIZADAS DESDE 01/04/2010 HASTA 01/01/2022				
TOTAL BILIRRUBINAS POR ÍNDICE ICTÉRICO	TOTAL BILIRRUBINAS POR REACTIVO	TOTAL BILIRRUBINAS	% DE PRUEBAS CALCULADAS MEDIANTE ÍNDICE ICTÉRICO	AHORRO
908.768	139.779	1.048.547	86.67%	102.736 €

Discusión y conclusiones: La incorporación en el laboratorio del cálculo mediante el índice ictérico hace más de 11 años ha supuesto un gran beneficio, se han ahorrado más de 100.000 € con la gestión de una única prueba.

Prácticamente el 90% de los resultados de bilirrubina aportados por el laboratorio se realizan mediante una prueba que no supone ningún gasto extra, cuyos resultados son equiparables a los que se obtendrían si se analizase mediante reactivo. Por lo tanto, la gestión económica del laboratorio, en este caso, no va en detrimento de la información proporcionada por el laboratorio, ya que los resultados aportados no se ven afectados por el método de medición empleado.

Además, el emplear para el cálculo de la bilirrubina total uno de los índices que se cuantifica por defecto en todas las muestras recibidas en el laboratorio ha permitido detectar problemas en pacientes en los que el médico peticionario no les había solicitado la medición de la bilirrubina.

Todo ello convierte el análisis de la bilirrubina total en un paradigma de gestión de la demanda óptima.

Bibliografía:

- Torrado, R. A., Valoración del uso del índice ictérico como parámetro para la gestión de la determinación de la bilirrubina total, Rev Lab Clin., 12º, 2019, pp. 64-68. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2018.12.002
- Venta, R., Estrategias para la gestión de la demanda analítica en el Laboratorio Clínico, Consideraciones sobre la implantación de sistemas automatizados recomendación, Documentos SEQC- Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comité Científico. Comisión de Gestión del Laboratorio Clínico, 2013.

687
GESTIÓN DE UN SISTEMA DE CONTROL DE EQUIPOS ISOTERMOS COMUN A 5 SERVICIOS DE LABORATORIO ACREDITADOS POR LA NORMA ISO 15189

M. Luquin Irigoyen[1], D. Párraga García[2], J.M. Comino Cáceres[2], J.M. Sanchez Zapardiel[2], I. Otamendi Goicoechea[1].

[1]Hospital Universitario de Navarra, Pamplona; [2]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El programa "Sirius" es una herramienta informática para la monitorización inalámbrica de equipos isotermos. En él se programan diversas alarmas para que, cuando sea detectado un cambio brusco de temperatura por las sondas unidas al equipo isotermo, alerten al personal de que algo está fallando de forma fácil y rápida.

Para poder llevar a cabo una acreditación a través de la norma UNE-EN ISO 15189 de los laboratorios clínicos, es preciso disponer de "unas condiciones de almacenamiento que aseguren la integridad permanente de los materiales, documentos, equipos, reactivos, materiales fungibles…".

Por ello, no solo es importante instaurar una herramienta para la monitorización de las temperaturas de los equipos, sino también establecer un plan de contingencia.

Objetivos: Implantación de un sistema de monitorización de temperaturas de equipos isotermos para cumplir requisitos de la norma ISO 15189.

Establecer un plan de contingencia con reparto de responsabilidades en una gran institución formada por cinco servicios de laboratorio de un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: De acuerdo a la estructura logística de los laboratorios, se instalan en cada planta del edificio un modem conectado a la red. Estos modem reciben la información que envían de forma inalámbrica cada una de las sondas, que a su vez se instalan en cada equipo isotermo. Toda esta información la recibe el programa Sirius, encargado de gestionar las distintas alertas.

Se diseña un plan de calibraciones y mantenimientos preventivos para garantizar que el sistema se mantiene en correcto funcionamiento. Se incluye el estado de las baterías individuales de cada dispositivo que tienen una duración de 2-3 años y se garantiza la correcta medición de temperatura verificando la misma mediante una sonda patrón calibrada por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC).

Por otro lado, se diseña un plan de contingencia y reparto de responsabilidades, teniendo en cuenta los servicios que tienen guardias de presencia física o localizada, de manera que siempre haya una persona responsable de cada isotermo en todas las franjas horarias que puedan resolver las posibles incidencias. Se expone a continuación un cuadro resumen con los responsables de las citadas tareas:

	8-15 (Días laborales)	**15-8, fin de semana y festivos**
Bioquímica	Coordinador técnico	Facultativo bioquímica
Inmunología	Coordinador técnico	Facultativo bioquímica → Avisa busca Inmunología
Microbiología	Coordinador técnico	Facultativo microbiología
Genética	Coordinador técnico	Facultativo bioquímica
Hematología	Coordinador técnico	Facultativo bioquímica →Avisa busca Hematología

Resultados: Una vez el sistema se pone en marcha, se comprueba el correcto funcionamiento del mismo, registrándose y subsanándose varias incidencias relacionadas frecuentemente con puertas abiertas y fallo del suministro eléctrico. Se registran en Sirius el responsable y la acción realizada para cada una de las incidencias.

Conclusión: Es de vital importancia para los laboratorios tener un sistema de control de equipos isotermos que no solo permita cumplir requisitos de ISO 15189, sino que garantice la integridad de las muestras, reactivos y demás fungibles. En una institución de este nivel, es necesario definir una figura responsable de la vigilancia de este sistema en todo momento.

Bibliografía:

- Norma UNE-EN-ISO 9001:2015. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos: AENOR; 2015.

688
HEMÓLISIS: INCIDENCIA SEGÚN PROCEDENCIA

S. Ouriach Makrini, M.M. Román, R. López Salas, S.J. Sanchez, L.C. Guayerbas, I.A. Gomez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: La hemólisis es el proceso de destrucción del hematíe que implica la liberación de su contenido intracelular. Puede ocurrir *in vivo* debido a un proceso patológico (anemia hemolítica inmunológica, hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedades asociadas a fragmentación eritrocitaria, infecciones…) o *in vitro*, durante la fase preanalítica, debido a factores relacionados con la obtención de la muestra (punción traumática, torniquete, mezclado excesivo…), condiciones de transporte o procesamiento previo (centrifugación).

La hemólisis *in vitro* es la causa más frecuente de rechazo de una muestra puesto que interfiere en la medición de algunos parámetros (K, LDH, AST, FE…) Sin embargo, el rechazo de muestras hemolizadas por patología del paciente supone una mala praxis por parte del laboratorio, siendo fundamental diferenciar entre ambos tipos.

Objetivos: Analizar las muestras hemolizadas según tipo de petición y procedencia.

Material y métodos: Se realizó una exportación de datos del sistema informático OpenLab con un total de 55.739 muestras sanguíneas analizadas en el laboratorio durante el mes de Marzo de 2022.

La hemólisis se midió en Alinity c de Abbot y se clasificó en grado 0 (0-29 mg/dL de Hb), grado 1 (30-99 mg/dL de Hb), grado 2 (100-199 mg/dL de Hb), grado 3 (200-499 mg/dL de Hb) y grado 4 (>500 mg/dL de Hb).

Según el tipo de petición se clasificaron en Rutina, Urgentes y Preferentes. Atendiendo a la procedencia se agruparon en Urgencias, Hospitalización, Atención primaria, Consultas externas y Centros de especialidad periférica (CEP).

	Preferentes	Rutina	Urgentes	Hemolizadas	Muestras totales
Atención Primaria		511(0,91%)		**511 (0,91%)**	**18250**
Consultas Externas	54 (0,10%)	381 (0,68%)	78 (0,14%)	**513 (0,92%)**	**17828**
Hospitalización	4 (0,01%)	72 (0,13%)	377 (0,68%)	**453 (0,81%)**	**3618**
Urgencias		25 (0,04%)	1590 (2,85%)	**1615 (2,90%)**	**8671**
CEP		116 (0,21%)		**116 (0,21%)**	**7372**
Total	**58 (0,11%)**	**1105 (1,97%)**	**2045 (3,67%)**	**3208 (5,75%)**	**55739**

Resultados: En la siguiente tabla se refleja la distribución de hemólisis según el tipo de petición y procedencia.

Es destacable la mayor incidencia de muestras hemolizadas entre el total mandado por el servicio de Urgencias 1615 muestras de 8671 totales (18,62%), respecto a Atención Primaria 511 muestras hemolizadas de un total de 18250 (2,8%).

	Hemólisis grado				
Procedencia	**1**	**2**	**3**	**4**	**Total**
Atención Primaria	13,62%	1,40%	0,84%	0,07%	**15,93%**
Consultas Externas	13,34%	1,87%	0,69%	0,09%	**15,99%**
Hospitalización	11,91%	1,65%	0,50%	0,06%	**14,12%**
Urgencias	37,13%	9,10%	3,55%	0,56%	**50,34%**
CEP	3,34%	0,22%	0,06%	0,00%	**3,62%**
Total	**79,34%**	**14,24%**	**5,64%**	**0,78%**	**100,00%**

Analizando exclusivamente las muestras hemolizadas en función del grado, se observa un mayor predominio de aquellas de grado 1; y del total de muestras hemolizadas, la mitad proceden del servicio de Urgencias.

Conclusión: Los resultados obtenidos reflejan una clara relación entre la procedencia y la incidencia de hemólisis. Los servicios de urgencias a menudo trabajan con mayor presión debido al volumen asistencial, tipo de paciente al que se enfrentan y la necesidad de obtener resultados con rapidez. Además, la rotación de personal es superior a la de otras áreas, por lo que una acción de mejora iría dirigida a ofrecer pautas para una correcta extracción.

Bibliografía:

- 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.

689
IDENTIFICACIÓN DE UN FACTOR DE CONFUSIÓN DURANTE LA INTERCAMBIABILIDAD ENTRE KITS DE DETECCIÓN DE SARS-COV-2

P. Rey Ochoa, E. Albuerne Suárez, K.M. Matheus Spinola, R. Piqueras Picón, M.D.C. Sánchez Hombre, A. Siguín Gómez.

EUROFINS MEGALAB, Madrid.

Introducción: El laboratorio debe asegurar que el grado de concordancia entre los resultados obtenidos sea independiente de los sistemas o plataformas analíticas y que, por tanto, las mediciones sean comparables. Para ello, se debe realizar un estudio de intercambiabilidad mediante el apropiado estudio estadístico. En éste pueden surgir factores de confusión, entendidos como variables que distorsionan la medida de la asociación entre otras variables. De la adecuada comprensión de este fenómeno dependerá que se puedan interpretar, de manera crítica y correcta, los resultados obtenidos.

Objetivos: El objetivo del estudio es demostrar la existencia del factor de confusión "orden de procesamiento" durante el estudio de validación del kit GSD NovaPrime® TSP SARS-CoV-2 RT-PCR para la detección de ARN de SARS-CoV-2.

Material y métodos: Inicialmente, para la verificación del kit GSD NovaPrime® TSP SARS-CoV-2 RT-PCR (KIT 1) frente al kit de referencia GSD NovaPrime® SARS-CoV-2 RT-PCR (KIT 2), se utilizaron 76 muestras, 50 de ellas cercanas al punto de corte, que habían sido previamente extraídas y que fueron analizadas en el siguiente orden KIT2-KIT1 conservando los eluidos refrigerados entre montaje de una placa de RT-PCR y otra. Las placas no fueron realizadas de manera simultánea para poder ser procesadas por el mismo termociclador. Se realizó un estudio de intercambiabilidad mediante un Kappa ponderado cuadrático con un intervalo de confianza del 95%, utilizando la aplicación de VassarStats®.

Para demostrar la existencia del factor de confusión se procesaron 93 muestras adicionales en el orden inverso.

Resultados: El valor resultante del coeficiente Kappa es 0.6597 para todas las muestras analizadas, independientemente del orden de procesamiento.

Ct medio de muestras positivas por ambos kits (IC 95%) (N=41) procesadas en orden	
1º) KIT 2	**2º) KIT 1**
28.1 (22.4-33.8)	29.9 (24.2-35.6)

Ct medio de muestras positivas por ambos kits (IC 95%) (N=81) procesadas en orden	
1º) KIT 1	**2º) KIT 2**
23.3 (18.6-27.9)	25.8 (12.3-30.3)

Conclusiones: El resultado del coeficiente Kappa está dentro del rango de interpretación 0.61-0.80, lo que indica una concordancia buena, sin embargo, se esperaba un mayor grado de concordancia al tratarse de la misma técnica y fabricante.

Se observa, a nivel descriptivo, que el orden de procesamiento del ARN genera una pérdida de sensibilidad, distorsionando el estudio de intercambiabilidad entre ambos kits y provocando un menor grado de concordancia de lo esperado.

Se puede concluir que el procesamiento de las muestras se debería haber realizado de manera simultánea, siempre y cuando se haya comprobado previamente la intercambiabilidad entre termocicladores.

Este estudio pone en evidencia la importancia de

detectar posibles factores de confusión que pueden influir en los estudios realizados en el laboratorio y que pueden conllevar a malinterpretaciones de los resultados.

Bibliografía:

- De Irala J., *et al*. *¿Qué es una variable de confusión*?. Medicina clínica. 2001; 117 (10): 377-385.
- Prada de Medio E., *et al*. Documento de consenso. *Verificación de la intercambiabilidad de resultados entre equipos duplicados*. Revista del Laboratorio Clínico. 2014; 7(1):17-24.

690
IDENTIFICACIÓN Y PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA CONTAMINACIÓN DE MUESTRAS DE GASOMETRÍA CON CITRATO TRISÓDICO

K. Sidak, M.D.L.C. Herraiz López, L. Maceda García, B. Beteré Cubillo, S. Molina Blas, A. Blanco Hernández, M. Barrionuevo González, C. García Bertolín.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: El análisis de gases sanguíneos es una prueba muy demandada en el ámbito hospitalario, sobre todo en urgencias, ya que es una manera rápida de evaluar el estado de oxigenación y el equilibrio hidroelectrolítico del paciente.

Como ocurre con cualquier muestra, su obtención puede verse afectada por errores preanalíticos (contaminación por vía o por diferentes anticoagulantes como EDTA o citrato).

A diferencia de otros contaminantes, la interferencia por citrato puede pasar desapercibida, especialmente cuando la única muestra que se envía al laboratorio es una gasometría.

Objetivos: Observar los cambios producidos en los valores de las muestras de gasometría al contaminarse con citrato y comprobar si pueden pasar desapercibidos al revisar los resultados.

Material y métodos: Se procesaron 10 muestras de gasometría, originales y añadiendo volúmenes crecientes (10, 20, 30, 40 y 50µl) de citrato trisódico tamponado 0,109M procedente de tubos BDVacutainer®Plus. Se midieron todos los parámetros de gasometría en cada muestra antes y tras cada adición de citrato, en los analizadores Rapidpoint500® y Rapidlab1265® (SiemensHealthineers).

Resultados: Los cambios más relevantes observados después de añadir citrato en las muestras de gasometría fueron: disminución progresiva de calcio iónico (Ca^{2+}), hasta hacerse indetectable (ver tabla), y un pequeño aumento de sodio. Además, se observaron aumento de pO2, y disminución de pH y pCO2. No se hallaron variaciones estadísticamente significativas en los valores de hemoglobina total, potasio y cloro.

Conclusiones: La contaminación de las muestras de gasometría con citrato pasa desapercibida con cierta frecuencia, sobre todo si la única muestra que se envía al laboratorio es la gasometría y no disponemos de valores previos recientes del paciente.

Nuestro pequeño estudio demuestra una clara disminución del Ca^{2+} debida a su quelación por el citrato, así como un pequeño aumento de sodio liberado por el propio anticoagulante. Las variaciones en pO2, pH y pCO2 son atribuibles a la oxigenación de la muestra al exponerla al aire para añadir el citrato y repetir las mediciones.

La contaminación por citrato es una entidad bastante frecuente en las muestras de gasometría. Es un hecho poco identificado entre los especialistas de laboratorio, ya que lo único que se aprecia es una bajada de Ca^{2+}. Esto puede no ser muy evidente si la cantidad de citrato es pequeña, pero puede informarse erróneamente como valor crítico en ciertos casos.

Por tanto, creemos que es una interferencia importante a tener en cuenta al encontrarnos con gasometrías con valores bajos de Ca^{2+} sin relación aparente con la sintomatología del paciente, debiendo solicitar nueva muestra para comprobación ante casos dudosos.

Bibliografía:

- O. Rodríguez Fraga. Recomendaciones preanalíticas para la medición del equilibrio ácido-base y los gases en sangre. Recomendación (2018). Rev Lab Clin. 2019; 12(4): e66-e74.
- D. Pineda Tenor. Interpretación de la gasometría en el laboratorio clínico. AEBM. 2016.
- M. Muñoz Pérez. Recomendaciones para la medida de calcio ionizado. Documentos de la SEQC. 2010; 7-11.

691
IMPACTO DE UN SISTEMA DE ALERTA AUTOMATIZADO EN LA HIPONATREMIA CRÍTICA

Á. García De La Torre[1], A. Cobos Díaz[1], M.G. García Arévalo[1], C. Ortiz García[1], M.V. De La Torre Prados[2].

[1]Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; [2]Facultad de Medicina. UMA, Málaga.

El objetivo del estudio ha sido evaluar si la implantación de un Proceso Asistencial de un Sistema de Alerta Informático (PASAI) basado en valores analíticos críticos como es el sodio (Na) <120 mEq/L en pacientes de urgencias y de hospitalización de áreas médicas y quirúrgicas, podría disminuir la estancia media y la mortalidad.

Material y método: Estudio de intervención con control histórico antes de la implantación del PASAI desde enero a diciembre del 2018, con inclusión de pacientes hospitalizados

Ca^{2+} (mmol/L)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Muestra original	1,19	1,18	1,15	1,02	1,16	1,19	1,12	1,23	1,18	1,24
+10µl citrato	0,83	0,90	0,91	0,66	0,92	0,94	0,95	0,81	0,72	0,88
+20µl citrato	0,58	0,57	0,72	0,40	0,80	0,72	0,69	0,54	0,45	0,57
+30µl citrato	0,36	0,36	0,55	0,33	0,49	0,43	0,28	0,32	0,24	0,45
+40µl citrato	0,26	0,26	0,38	<0,20	0,27	0,28	<0,20	<0,20	<0,20	0,39
+50µl citrato	<0,20	<0,20	0,27	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	0,23

(Comunicación 690)

y de urgencias >14 años y Na <120 mEq/L versus periodo post intervención (PASAI) de junio 2020 a mayo 2021. Se registraron variables demográficas, clínicas y de tiempo en diferentes actuaciones clínicas. El programa utilizado para el procesamiento de datos y el análisis estadístico descriptivo y comparativo se realizó con SPSS versión 20.0, según naturaleza de variables y objetivos del estudio. Proyecto aprobado por el Comité de Ética e Investigación Provincial.

Resultados: Del total de las determinaciones de Na realizadas en el laboratorio (n=138.752), el 0,151% (n=210) presentó valores inferiores a 120 mEq/L en el grupo control frente al 0,157% (n=223) de un total de 141.906 determinaciones realizadas en grupo post PASAI. Aleatoriamente se seleccionaron 103 y 106 determinaciones representativas de cada grupo.

La edad media del grupo control fue 73±13 frente 74±14 años en el grupo PASAI siendo fueron varones el 47,6% frente al 46,9%, respectivamente. La media del índice de Charlson fue de 5,6±2,5% vs. 5,1±2,1%, el número de órganos disfuncionantes fue 1,6±1 vs. 1,6±1,2, la escala SOFA 2,7±2,4 vs.2,3±2,2 y una media del valor crítico de Na de 115 ± 5 vs 114± 7 mEq/L, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

En el grupo control la estancia total fue de 12,5 vs. 10,5 días del grupo post PASAI, p=ns; la repetición de analítica antes de las 3 horas desde del valor critico de Na se llevó a cabo en un 28,7% vs. en un 42% (Chi^2 = 3,5, p= 0=0,041) y tuvieron alguna intervención terapéutica antes de las 24 el 83 91,7% vs. 98,9% (Chi^2=4,7, p= 0=0,03). La mortalidad hospitalaria tuvo diferencias significativas entre ambos grupos, 18,4% (n=19) vs. 6,7% (n=7), Chi^2= 6,5; p=0,009.

Conclusión: La notificación automatizada del valor crítico del Na <120 mEq/L al servicio peticionario ha favorecido de forma significativa la disminución de la demora de la repetición analítica y la actuación terapéutica, así como el descenso de la mortalidad, si bien el menor número de días de estancia media apreciado no fue de forma significativa.

Bibliografía:

- Spasovski, G. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia (2014) European Journal of Endocrinology, 170 (3), pp. G1-G47.
- Rodriguez M.. Hyponatremia in Heart Failure: Pathogenesis and Management. Curr Cardiol Rev. 2019;15(4):252-261.

692
IMPLANTACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO DE COMUNICACIÓN DE VALORES CRÍTICOS

E. Martín Torres, S. Torres Mateos, E. De Rafael González.

Complejo Hospitalario, Toledo.

Introducción: Se define valor crítico como el resultado de laboratorio que manifiesta un estado patológico que puede poner en peligro la vida del paciente si no es comunicado rápidamente. Por ello, es esencial que los profesionales de laboratorio comuniquen de forma efectiva y en un tiempo inferior a 1 hora, estos resultados para asegurar una atención adecuada y prevenir los resultados adversos del retraso en el tratamiento.

Dada la importancia de estos resultados y en base al objetivo específico "mejorar la seguridad del paciente en la gestión de pruebas diagnósticas", de la Estrategia de Seguridad autonómica, se decidió revisar y mejorar su notificación. La actuación llevada a cabo fue crear una nueva acción de mejora en el plan estratégico del laboratorio.

Objetivos: Mejorar la notificación de valores críticos en el laboratorio a través de la implantación de un protocolo en pacientes de atención primaria y especializada.

Material y métodos: En julio de 2021, se comenzó con la implantación en las siguientes fases:

- Revisión de la literatura y elaboración de una lista de valores críticos para pacientes de atención primaria (AP) y otra para pacientes hospitalizados y de consultas externas.
- Elaboración de un algoritmo de comunicación, definiendo el modo y flujo de notificación.
- Consenso con la gerencia de AP y con los jefes de servicio de atención especializada (AE). Envío de correo solicitando revisión de los dos apartados anteriores.
- Solicitud de listado telefónico actualizado.

Resultados: En la tabla 1 se muestra el algoritmo de notificación propuesto. El notificante en ambas gerencias es el facultativo/residente responsable de la sección de Análisis Clínicos.

TABLA 1

Gerencia		Flujo de comunicación	Modo de comunicación
AP		• Facultativo/residente solicitante. Si no se localiza, avisar sucesivamente a: ◦ Gerencia de atención primaria ◦ Secretaria del centro de AP	Notificación vía telefónica
AE	Consultas externas	1. Facultativo/residente solicitante. Si no se localiza, avisar sucesivamente a: 2. Facultativo/residente de guardia del servicio solicitante 3. Control de enfermería	
	Hospitalizados o Urgencias	1. Facultativo/residente solicitante. Si no se localiza, avisar sucesivamente a: 2. Jefe del servicio solicitante 3. Secretaría del servicio solicitante	

El resumen de las respuestas obtenidas por los servicios participantes se muestra en la tabla 2.

TABLA 2

Servicio participante		Revisión de listado de valores críticos	Revisión algoritmo de comunicación
AP		Añadir transaminasas	Sin modificaciones
AE	Medicina intensiva	1. Añadir procalcitonina, bicarbonato y transaminasas 2. Eliminar ácido úrico 3. Modificar rangos de lactato, PO2 y sodio	
	Ginecología	Cociente proteína/creatinina	
	Medicina interna	Sin modificaciones	
	Urgencias		

Conclusión: El flujo de comunicación fue aceptado por los servicios participantes y los valores críticos que añadieron

o modificaron se incluyeron en el listado. Además, resulta fundamental disponer de listados de teléfonos actualizados porque el principal obstáculo en la comunicación de un valor crítico es la localización del clínico solicitante.

La realización del presente protocolo pretende estandarizar la notificación de valores críticos para mejorar la seguridad del paciente, disminuyendo la probabilidad de eventos adversos y enfatizando el papel del laboratorio en el proceso asistencial.

Bibliografía:

- López Pelayo I., et al. Implantación y evaluación de un procedimiento de comunicación de valores críticos. Revista del Laboratorio Clínico, vol 4-3, 2011,145-152.
- Consejería de Sanidad de Castilla la Mancha, Estrategia de Seguridad del paciente de Castilla la Mancha, 2019-2023.
- Criado Gómez L., et al. Uso de valores críticos como herramienta fundamental en la seguridad del paciente por el laboratorio. Revista Mexicana de Patología Clínica y medicina de Laboratorio, vol 67-2, 2020, 69-75.

693
IMPLEMENTACIÓN DE UN INDICADOR DE CALIDAD EN EL LABORATORIO DE ANDROLOGÍA Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA

N.L. Hernández Martínez, R. Jáñez Carrera, A.B. Andrino García.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: Los indicadores de calidad son instrumentos de medida necesarios para monitorizar y evaluar los procesos que se llevan a cabo en el laboratorio.

Recientemente hemos ampliado la certificación del área de Andrología y Reproducción Asistida por la norma ISO 9001:2015 por lo que ha sido necesario implementar un indicador de calidad.

En el Laboratorio de Andrología uno de los indicadores recomendados por ASEBIR (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción) e indicado en la a Norma UNE 179007 “Sistemas de gestión de calidad para Laboratorios de reproducción asistida”es el **Porcentaje de recuperación de espermatozoides móviles progresivos** (número de espermatozoides móviles progresivos recuperados respecto al número de espermatozoides móviles progresivos iniciales) que debería ser evaluado cada 30 muestras.

Objetivos: Calcular el Porcentaje de recuperación de espermatozoides móviles progresivos de las inseminaciones realizadas de 2019 a 2021 y analizar si se cumple el objetivo deseable propuesto por ASEBIR (% recuperación > 35% para recuperación espermática por técnica de gradientes de densidad).

Material y método: Estudio retrospectivo.

Búsqueda en el Sistema Informático del laboratorio de los datos de Inseminación Artificial Conyugal (IAC) realizadas durante desde 2019 a 2021: Volumen final (VF), Concentración de espermatozoides final (CF), % espermatozoides móviles recuperados (%mF), volumen eyaculado (V), concentración espermática del eyaculado (C) y % espermatozoides móviles progresivos eyaculados (%M).

Cálculo del Porcentaje de recuperación de espermatozoides móviles progresivos para cada muestra = (VF x CF x %mF) x 100/ (V x C x %M)

Creación de grupos de 30 muestras siguiendo un orden cronológico.

Cálculo de la media y mediana del indicador de calidad para cada grupo.

Resultados: Se realizaron 360 inseminaciones, por lo que disponemos de 12 grupos de 30 muestras cuyos resultados se muestran a continuación:

	% RECUPERACIÓN ESPERMATOZOIDES MÓVILES PROGRESIVOS	
	Media	**Mediana**
GRUPO 1	31.94%	24.00%
GRUPO 2	33.04%	31.00%
GRUPO 3	23.96%	20.86%
GRUPO 4	25.46%	19.03%
GRUPO 5	32.15%	28.72%
GRUPO 6	32.30%	27.47%
GRUPO 7	26.50%	25.00%
GRUPO 8	34.80%	27.58%
GRUPO 9	52.06%	41.53%
GRUPO 10	33.05%	31.10%
GRUPO 11	43.82%	32.20%
GRUPO 12	45.49%	36.28%

Conclusión: En tan sólo tres grupos hemos obtenido una media superior a la recomendada por ASEBIR (35%), por lo que se decidió implementar el cálculo del porcentaje de recuperación de espermatozoides progresivos en todos los informes de IAC para poder evaluar individualmente las posibles causa de un menor rendimiento en la técnica de recuperación de espermatozoides por gradientes de densidad, como por ejemplo: muestra de elevada viscosidad, alto % de espermatozoides morfológicamente anormales, reactivos mal conservados, etc.

El porcentaje de recuperación de espermatozoides móviles progresivos es el indicador de calidad más adecuado para nuestro centro donde únicamente se realizan técnicas de IAC e Inseminación Artificial con semen de Donante pues nos permite evaluar la efectividad de la técnica aplicada.

Bibliografía:

- Castilla J.A. “Indicadores de calidad del laboratorio de embriología: definición y especificaciones”. Cuadernos de Embriología Clínica. 1ª Edición. 2016. ASEBIR (37 - 44).
- E. Ferrer. “Recomendaciones sobre Recursos Humanos, Físicos y Calidad”. Cuadernos de Embriología Clínica. 3ª Edición. 2021. ASEBIR. (95-103).

694
IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL INTERNO DE REVISIÓN DE FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA PARA LA EVALUACIÓN DE LA COMPETENCIA DEL PERSONAL DE UN LABORATORIO MULTICÉNTRICO

J.Y. Medina, N. Ramos Gonzalez, T. Villalba Hernandez, P. Salas Gomez-Pablos, D. Visiedo Badal, M. Diaz Valls.

CATLAB, Terrassa.

Introducción: La revisión de frotis de sangre periférica es una de las herramientas más importantes para el diagnóstico de enfermedades tanto hematológicas como no hematológicas. Esto obliga al laboratorio a mantener una alta competencia en su personal para dicho fin. La norma UNE-EN ISO 15189 para acreditar la competencia técnica exige la evaluación del personal para desarrollar las tareas asignadas según criterios establecidos y que queden reflejadas en un registro (punto 5.1.6. y punto 5.1.7). Nuestro laboratorio está acreditado por ENAC y consta de un laboratorio central y 3 laboratorios hospitalarios.

Objetivo: Crear un sistema de control interno de frotis de sangre periférica para evaluar la capacidad del personal técnico, residentes de análisis clínico y facultativos que trabajan de los diferentes centros.

Material y métodos: Desde el área de hematología del laboratorio central se guardan extensiones anonimizadas de muestras de pacientes con patología de interés. Dos veces al año se envían a los laboratorios hospitalarios y a la propia área de hematología dos extensiones: una teñida automáticamente con el extensor/teñidor SP-10 y otra para ser teñida con el teñidor "RAL" de cada centro. Se adjunta un resumen del caso clínico, la gráfica del analizador Sysmex X-N, una hoja de códigos morfológicos similar al control externo de la SEQC y las instrucciones para responder un formulario Google previamente creado. Cada una de las personas en cuya competencia está la revisión de frotis deberá revisar la extensión y completar el formulario que incluye identificación personal, fórmula manual, los 4 códigos de alteraciones más relevantes y si avisaría o no al hematólogo de guardia.

Uno de los hematólogos es el encargado de registrar en formato Excel las respuestas de los participantes. Previamente se ha establecido unos objetivos mínimos indispensables tanto en la diferenciación celular como en los códigos. Posteriormente se realiza una valoración individual y se califica con Excelente, Bueno, Regular o Insuficiente según las respuestas. Finalmente se realiza un informe final global y de cada centro, y con los responsables de cada laboratorio y de recursos humanos se coordina la formación complementaria del personal con calificación insuficiente.

Resultados: Durante el 2020 y 2021 se han realizado un total de 4 evaluaciones con una media de 67.5 participantes. Las patologías fueron Leucemia Aguda Linfoblástica, Sd. Leucoeritroblástico, Leucemia Promielocítica Aguda y Leucemia Mieloide Crónica. El porcentaje de personas que obtuvieron una calificación global Insuficiente fue de 6%; 7.4%; 4.4% y 2.9% respectivamente. Para dichas personas se programó una formación en el área de hematología del laboratorio central de entre 10 – 25 horas según cada caso.

Conclusiones: Mediante esta herramienta de fácil implementación queda registrada la evaluación de la competencia, así como se pueden detectar deficiencias importantes en la formación del personal.

Esto permite elaborar una formación específica para cada caso y estandarizar los criterios más importantes en la revisión del frotis y el aviso al hematólogo de guardia.

695
INDICADORES DE LAS INCIDENCIAS PREANALÍTICAS DEL CRIBADO NEONATAL

E. Astobieta Madariaga[1], C. Alberdi García Del Castillo[1], J. Sanders Vegara[1], M. Oliveira Rodriguez[2], E. Cernuda Morollón[2], B. Prieto García[2], O. Vega Díaz[2], M.I. Enguita Del Toro[1].

[1]Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón; [2]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: El cribado neonatal permite identificar precozmente los recién nacidos afectados por determinadas enfermedades que, sin tratamiento, comprometerían su desarrollo intelectual y/o su vida. De acuerdo con los objetivos y requisitos de calidad aprobados por el Ministerio de Sanidad el tiempo transcurrido entre la prueba del talón y la emisión del informe del cribado debe de ser lo más breve posible. Recibir muestras no válidas pueden dar lugar a falsos positivos o negativos e implica la petición de una nueva muestra, aumentado el tiempo de respuesta y pudiendo retrasar el diagnóstico del recién nacido.

Objetivos: Analizar las incidencias preanalíticas en la recepción de muestras para el cribado neonatal en nuestra Comunidad Autónoma, entre los años 2015-2021, describir el grado de cumplimiento de los indicadores de evaluación y proponer iniciativas de mejora para minimizar dichas incidencias ante el inminente incremento de enfermedades a cribar.

Material y método: Se revisaron las bases de datos de incidencias de las muestras recibidas en el área de cribado neonatal de nuestra Comunidad en el periodo 2015-2021. Se contabilizaron las referidas a muestras no válidas para el cribado completo (sobreimpregnadas, no homogéneas o escasas), los datos demográficos ausentes y las demoras en la recepción de la muestra. Se consideró como demora en la entrega aquellas muestras recibidas en un plazo superior a un día hábil desde la toma de muestra. Para medir el cumplimiento de los indicadores se utilizaron los niveles óptimo y aceptable definidos desde el Ministerio.

Resultados: El número total de recién nacidos cribados en el periodo analizado fue de 39.725, mostrando un descenso progresivo de la natalidad, que fue más significativo en el año 2020, coincidiendo con el primer periodo de pandemia por COVID-19.

El porcentaje de muestras no válidas varió entre el 1.4 y el 2.5 % en este periodo (nivel óptimo y aceptable, 0,5% y 2% respectivamente), siendo más elevado el primer año de implantación del cribado y en 2017, cuando se implementó el cribado de Drepanocitosis. En una de las áreas sanitarias se produjo una notable mejoría en este indicador, asociado a un cambio en el instrumental utilizado para la punción del talón. Un elevado porcentaje de muestras (entre un 9.9 y un 16.3% en los distintos años) se recibieron con datos ausentes. Menos del 5% de muestras se recibieron con retraso, con un tiempo medio de demora entre 1.29 y 2,01

días, considerandose óptimo la recepción del 95% de las muestras en un tiempo inferior a 3 días.

Dentro del año natural se observó un incremento de incidencias coincidiendo con periodos vacacionales.

Conclusión: En el periodo estudiado no se ha alcanzado el nivel óptimo en el indicador de muestras no válidas pero sí en cuanto a la demora.

La formación continuada del personal encargado de la toma de muestras resulta imprescindible para minimizar las incidencias.

Una historia clínica integrada reduciría el tiempo dedicado por el personal del laboratorio y de las unidades asistenciales para recabar los datos ausentes necesarios para la validación de los resultados.

Bibliografía:

- Centers for Diseases Control and prevention (CDC). Good laboratory practices for biochemical genetics testing and newborn screening for inherited metabolic disorders. *MMWR Recomm Rep* 2012; 61. 1-44.
- Alonso Fernández JR, Bóveda Montan MD, Colón Mejeras C, Couce Pico ML, Delgado Pecellin C, Egea Mellado JM, et al. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso AECOM, SEQC, SEIM 2009.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado neonatal, Madrid, junio de 2013.

696
INFLUENCIA DE LA HIALURONIDASA SOBRE LAS DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS EN LÍQUIDOS SINOVIALES

R. Rubio Sánchez, M. Zárate Bertolini, M. Giménez Blanco, M.D.C. Esteban De Celis, J. Álvarez Malagón, M.D.M. Viloria Peñas.

Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Introducción: El líquido sinovial es, en condiciones normales, un fluido claro o amarillo pálido con elevada viscosidad debido a la presencia de ácido hialurónico (AH). El AH es un polisacárido de elevado peso molecular formado por unidades repetitivas de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidas por enlaces β(1→3). En patologías inflamatorias, el AH se destruye debido a la hialuronidasa de los neutrófilos, disminuyendo la viscosidad del líquido.

La elevada viscosidad de algunos líquidos sinoviales es un problema muy habitual en el laboratorio clínico, ya que dificulta que los analizadores puedan pipetear correctamente la muestra para realizar las determinaciones bioquímicas. Entre las posibles soluciones para disminuir la viscosidad se encuentran la dilución del líquido o la adición de la enzima hialuronidasa.

Objetivos: Evaluar la adición de hialuronidasa sobre las determinaciones bioquímicas en el análisis de los líquidos sinoviales.

Material y método: Se incluyeron 85 líquidos sinoviales remitidos al Laboratorio de Urgencias durante 6 meses. Las determinaciones bioquímicas (glucosa, proteínas totales y lactato deshidrogenasa o LDH) se realizaron en un analizador Cobas 8000 (Roche Diagnostics) antes y después de añadir hialuronidasa. Tras añadir la hialuronidasa testicular bovina (Sigma-Aldrich), que se encuentra en forma de polvo liofilizado, se centrifuga la muestra.

El análisis estadístico para la comparación de ambos métodos (sin y con hialuronidasa) se realizó mediante regresión de Passing-Bablok con el programa estadístico MedCalc.

Resultados: La media sin y con hialuronidasa de la glucosa fue respectivamente 88,1 y 88,7 mg/dL, de la LDH 916 y 897 U/L y de las proteínas 3,76 y 4,12 g/dL. Los resultados mostraron una elevada correlación al determinar tanto la glucosa (r = 0,976) como la LDH (r = 0,994), pero no al medir las proteínas (r = 0,772). La baja correlación en la determinación de las proteínas se justifica por el ligero aumento que se observa en 64 (75,3%) de las muestras analizadas al añadir la hialuronidasa.

La prueba de Passing-Bablok muestra que no hay diferencias sistemáticas ni proporcionales al medir tanto la glucosa como las proteínas. En cambio, no existen diferencias sistemáticas, pero sí proporcionales al determinar la concentración de LDH.

	Ecuación de la recta	IC95% de la ordenada en el origen	IC95% de la pendiente
Glucosa	y = x	- 1,5321 a 0,8367	0,9896 a 1,0183
LDH	y = 2,6231 + 0,9825 x	- 2,3219 a 6,6236	0,9690 a 0,9965
Proteínas	y = 0,2 + x	- 0,0313 a 0,4500	0,9286 a 1,0625

Conclusión: Dado que el valor del coeficiente de correlación en el caso de las proteínas es inferior a 0,975, podemos concluir que no existe una buena correlación entre los resultados al añadir la hialuronidasa. Además, los resultados en la concentración de LDH no son intercambiables entre sí, ya que existen diferencias proporcionales.

Por todo lo anterior, la hialuronidasa no debe utilizarse indiscriminadamente en el análisis de los líquidos sinoviales y debe reservarse, añadiendo la mínima cantidad posible, para aquellas muestras en las que la viscosidad impida las determinaciones bioquímicas.

Bibliografía:

- La´ulu SL, et al. Pretreatment of body fluid specimens using hyaluronidase and ultracentrifugation. *Lab Med* 2021;52(5):469-76.
- Jayadev C, et al. Hyaluronidase treatment of synovial fluid to improve assay precision for biomarker research using multiplex immunoassay platforms. *J Immunol Methods* 2012;386(1-2):22-30.

697
INTERFERENCIA DE LA CONGELACIÓN EN GASOMETRÍAS

S. Muñoz Peña, T. Viñambres Sánchez, R. Rodríguez Rodríguez, G. Agramunt García-Sala, Z. Corte Arboleya, R. Venta Obaya.

Hospital San Agustín, Aviles.

Introducción: Con el fin de aumentar la estabilidad de los parámetros relacionados con estado ácido/base y de

oxigenación, las jeringas de gasometría se trasnportan en el interior de contenedores congelados desde su extracción hasta su llegada al laboratorio cuando no pueden ser envadas de forma inmediata al laboratorio. Este procedimiento ocasiona que muestras que se han conservado durante mucho tiempo dentro de los contenedores lleguen congeladas al laboratorio.

Objetivos: Evaluar el efecto de la congelación en pH, pO2 y pCO2 en muestras de gasometría y valorar si provoca cambios clínicamente relevantes en los resultados del paciente.

Material y método: Se seleccionaron 40 muestras de sangre total homogeneizada, tanto arterial como venosa, con heparina sódica en jeringa de plástico. Cada muestra se separó en dos capilares: uno se mantuvo a temperatura ambiente (25ºC, 10 min) y el otro se sometió a un ciclo de congelación-descongelación (-20ºC, 10 min). Para evidenciar el proceso de congelación, se estableció la concentración de potasio como indicador de hemólisis y criterio de exclusión para descartar muestras previamente hemolizadas (superior a 7 mmol/L) o no hemolizadas tras la congelación (rango normal). Tanto la muestra en jeringa como los capilares fueron procesadas por el analizador de gases en sangre ABL800 FLEX (Radiometer). Los resultados obtenidos fueron analizados con el programa SPSS Statistics (IBM).

Para valorar si los cambios observados son relevantes en el paciente, se comparó con la variabilidad permitida segun el Valor de Referencia del Cambio (VRC). Se obtuvo el valor de variabilidad biológica de la EFLM Biological Variation Database y Westgard Database, la imprecisión del método analítico (CVI) fue del 0.31% para pH y 3,08% para pCO2 con estos datos, para un nivel de confianza del 95%. Se obtuvo un VRC de 0,56% y 13,9% para pH y pCO2, respectivamente.

Resultados: No se observaron diferencias entre las muestras en jeringa y las de capilar conservadas a temperatura ambiente (p>0,05) por lo que, el alicuotado de la muestra no afecta a los parámetros medidos. Sí se observaron diferencias para pH y pCO2 entre las muestras a temperatura ambiente y las congeladas (p<0,05), siendo la diferencia de medias entre ambos grupos y el intervalo de confianza al 95% de 1,9% (1,22 : 2,45) para pH y de 25,6% (10 : 42,2) para pCO2. No se observaron diferencias en la pO2 para ninguno de los grupos.

Conclusión: Las muestras de gasometría que llegan al laboratorio congeladas presentan disminución de pH y aumento de pCO2 superiores al VRC, lo cual puede afectar al enfoque terapéutico del paciente. Por lo tanto, serían necesarias medidas por parte del laboratorio que incluyan el rechazo de las muestras congeladas y un nuevo protocolo para el adecuado procedimiento preanalítico de las muestras de gasometría.

Bibliografía:

- Rodríguez, O. Recomendaciones preanalíticas para la medición del equilibrio ácido-base y los gases en sangre. Revista del Laboratorio Clínico, 12-4, 2019, 66-74.

698
MONITORIZACIÓN DEL VALOR SIGMA COMO HERRAMIENTA DE MEJORA DE LA CALIDAD EN EL LABORATORIO

B. García Rodríguez, M.D.M. Larrea Ortiz-Quintana, S. Rebollar González, C.G. Puerto Cabeza, L. Rello Varas.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: El modelo Seis Sigma (6σ) proporciona una metodología de mejora de la calidad, además de servir como herramienta estadística que permite evaluar de forma objetiva el rendimiento del laboratorio, diseñar esquemas para la gestión del control de calidad y comparar diferentes procesos (benchmarking) de forma universal.

El cálculo del nivel sigma(σ) para cada parámetro nos permite seleccionar la especificación de calidad a adoptar y la regla operativa a aplicar para alcanzar el objetivo de calidad fijado. Un nivel σ de 3 representa el mínimo de calidad aceptable para todo proceso, mientras que un σ de 6 significa que un proceso ha alcanzado un nivel de calidad óptimo.

σ=(ETa – ESo)/CVo

ETa: error total admisible

ESo(%), CVo(%): sesgo e imprecisión observadas

Objetivo: Monitorizar los valores de σ para cada uno de los parámetros medidos en AU5820, con el fin de mejorar la calidad de nuestros resultados (a través de la actualización de las especificaciones de calidad así como las reglas operativas) y proponiendo el uso del valor σ como indicador de calidad.

Material y métodos: Según los resultados de σ obtenidos para cada analito, se eligió aquella **especificación de calidad analítica que permite obtener un valor σ≥3.15**, que constituye el objetivo mínimo de calidad.

Se monitorizaron los valores de σ obtenidos durante los años 2019, 2020 y 2021 de los distintos parámetros medidos en AU-5820 mediante espectrofotometría (n=23), potenciometría (n=3) y turbidimetría (n=6).

Se calculó el Indicador Sigma(σ) anualmente. **Indicador σ: Pruebas con Sigma mayor de 3/ Total de pruebas**.

Resultados: Se muestran los resultados obtenidos para algunos parámetros representativos:

Analito AU5820	SIGMA 2021	ESPECIFICACIÓN DE CALIDAD 2021	SIGMA 2022	ESPECIFICACIÓN DE CALIDAD 2022
Ácido Úrico	7,2	**DESEABLE**	6,9	**DESEABLE**
Amilasa	6,7		6,5	
Bilirrubina Directa	5,6	**OPTIMA**	5	**OPTIMA**
Bilirrubina Total	5,7		4,9	
CK	6,7	**DESEABLE**	6,9	**DESEABLE**
Colesterol Total	3,9		5,2	**MINIMA**
Colesterol HDL	4,9		4	**DESEABLE**
Colinesterasa	3,6		4	

Analito AU5820	SIGMA 2021	ESPECIFICACIÓN DE CALIDAD 2021	SIGMA 2022	ESPECIFICACIÓN DE CALIDAD 2022
Creatinina	3,5	**MINIMA**	3,6	**MINIMA**
Fosfatasa Alcalina	4,2		5,2	
Fósforo	4,5	**DESEABLE**	3,7	**DESEABLE**
GGT	7,9		8,3	
Glucosa	4,5		5,3	**MINIMA**
AST	4,9		4,4	**DESEABLE**
ALT	4,3		4,9	
Haptoglobina	6,6		4,8	
Hierro	7	**OPTIMA**	5,2	**OPTIMA**
LDH	3,4	**MINIMA**	4,2	**MINIMA**
Lipasa	3,3		3,8	**DESEABLE**
PCR	4,4	**OPTIMA**	5,3	**OPTIMA**
Potasio	5,1	**DESEABLE**	4,6	**DESEABLE**
Transferrina	3,7		5	**MINIMA**
Triglicéridos	9	**OPTIMA**	7,7	**OPTIMA**
Urea	5,9	**DESEABLE**	6,3	**DESEABLE**

En 2021, todas las pruebas tuvieron un σ>3 excepto albúmina, proteínas totales, magnesio, calcio, sodio y cloro.

Conclusión: El uso de 6σ como herramienta para la gestión del control interno permite evaluar de manera objetiva el rendimiento del procedimiento analítico, recalculando anualmente nuevos valores σ, con los que se procederá a la revisión de las especificaciones de calidad a adoptar y de las reglas operativas a aplicar para el control interno. Así mismo permite la comparación universal con otros laboratorios.

La monitorización del **Indicador σ** proporciona una herramienta de mejora continua de la calidad de los procedimientos del laboratorio.

Bibliografía:

- Ricós C. Aplicación del modelo Seis-Sigma en la mejora de la calidad analítica del laboratorio clínico. REvista del Laboratorio Clínico.Vol. 2. Núm. 1. Páginas 2-7 (Enero - Marzo 2009)
- Contreras T. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS. Implementación de los requIsItos técnicos de la norma UNE-EN ISO 15189:2013: Casos prácticos.Ed. Cont. Lab. Clin 36: 52 -61

699
NUEVA GESTIÓN DE LAS SOLICITUDES PARA EL ESTUDIO DE PORFIRIAS

R. Oliveros Conejero, A.M. Irurzun Morán, B. Martinez Perez, P. Pascual Usandizaga, E. Bereciartua Urbieta, A. Ulazia Garmendia, B. Nafría Jimenez, N. Lopez Barba.

Hospital Donostia, San Sebastián.

Introducción: Las porfirias son un desorden metabólico causado por la alteración de la actividad de los enzimas implicados en la vía de síntesis del grupo hemo. Su diagnóstico puede ser un desafío debido a que son enfermedades raras y sus síntomas inespecíficos, siendo su estudio un proceso complejo en el que, a menudo, el clínico peticionario se encuentra desorientado acerca del tipo de pruebas que debe solicitar. El diagnóstico bioquímico es esencial y no necesita ser complejo si se realiza un cribado con las pruebas de primera línea, las cuales dependen del tipo de porfiria que sospechemos. Las porfirias se clasifican en tres tipos clínicamente y eso nos indicara el test y el tipo de muestra a utilizar.

Sólo si el cribado es positivo, se realizarán pruebas adicionales.

Objetivo:

- Orientar y facilitar el estudio de porfirias evitando pruebas innecesarias.
- Agilizar el diagnóstico.

Material y metodos: La solicitud de pruebas al laboratorio se realiza a través de las aplicaciones asistenciales, interconectadas con el sistema informático del laboratorio.

En Junio de 2020, se crearon dos perfiles peticionarios, uno de cribado y otro de seguimiento.

En el momento de la solicitud del perfil de cribado, el médico solicitante responde a un breve cuestionario sobre la sintomatología del paciente y las causas por las que sospecha, o quiere descartar una porfiria: dolor abdominal, vómitos, síntomas neurológicos (porfiria aguda), erupciones cutáneas ampollosas o por el contrario eritema solar (porfiria cutánea). También se recaba información acerca de la posible presencia de hepatitis, VIH, hemocromatosis, etc. Las respuestas orientan al laboratorio a decidir las pruebas a realizar en cada caso.

Las tres porfirias más comunes, porfiria cutánea tarda (PCT), porfiria aguda intermitente (PAI) y protoporfiria eritropoyética (PPE), en este orden, difieren completamente en sus manifestaciones clínicas, test diagnósticos y tratamiento. En base a esto, establecimos como pruebas básicas las porfirinas fraccionadas en orina y test de Hoesch (porfobilinógeno cualitativo). Si fuera preciso, se realizan pruebas en heces y sangre.

En caso positivo y orientados al tipo de porfiria que se trate, se realizarán las determinaciones enzimáticas y las pruebas genéticas pertinentes.

El resultado de las pruebas se acompaña de un informe interpretado de las mismas.

Resultados: El número de determinaciones realizadas, se muestran en la tabla.

Prueba	2019	2020 (Ene-May)	2020 (Jun-Dic)	2020 (Total)	2021
Cribado Porfirias	0	0	35	35	71
Seguimiento Porfirias	0	0	5	5	40
Porfirinas fraccionadas orina	203	102	107	209	146
Porfobilinógeno cualitativo (T.Hoesch)	26	17	62	79	146

Conclusiones: Hemos observado una sustancial disminución en:

- El número de solicitudes inespecíficas de pruebas relacionadas con las porfirias.
- Las consultas al laboratorio sobre qué pruebas solicitar.
- La cantidad de las consultas sobre la interpretación de los resultados de las pruebas, debido fundamentalmente al informe interpretativo que los acompaña.
- El tiempo de respuesta, al tener orientada la solicitud.

Esta nueva orientación y el desarrollo del informe del laboratorio ayuda al clínico en el estudio de este tipo de enfermedades, consideradas raras.

700
OPTIMIZACIÓN DE LOS RECURSOS EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES *MELLITUS AUTOINMUNE:* ¿NUEVAS OPORTUNIDADES DE ADECUACIÓN DE LA DEMANDA?

M.P. Picazo Perea[1], E. Martín Torres[1], L. Cervera Palou[1], A.M. López Martos[1], D. Melguizo Melguizo[2], M.C. Lorenzo Lozano[1], Á. Cabezas Martínez[1], M.T. Rocha Bogas[1].

[1]Complejo Hospitalario, Toledo; [2]Hospital Santa Bárbara, Puertollano.

Introducción: Los estudios metabólicos no siempre permiten el diagnóstico diferencial entre Diabetes Mellitus tipo 1 o 2. En estos casos resulta de gran utilidad el estudio de **anticuerpos relacionados con DM tipo 1 o autoinmune**. Actualmente se conocen hasta cinco anticuerpos: anti-islotes, anti-insulina, anti-GAD65, anti-IA2 y anti-Zn78A. La presencia de uno o más permite establecer el diagnóstico de DM tipo 1.

Teniendo en cuenta la posible seroconversión, la frecuencia de aparición (edad-dependiente) y el coste de estos ensayos, las últimas revisiones proponen a fin de optimizar los recursos, un **estudio secuencial de anticuerpos** en pacientes pediátricos con sospecha clínica de DM tipo 1. Se recomienda la determinación inicial de anti-GAD65 y anti-IA2, siendo su positividad diagnóstica y, por ende, innecesario el estudio de otros anticuerpos. Si anti-GAD65 y anti-IA2 resultan negativos se debe analizar el resto de los anticuerpos para alcanzar la máxima sensibilidad diagnóstica.

Objetivos: Comprobar si estas recomendaciones pudieran implantarse en nuestro Laboratorio Clínico como una **oportunidad de adecuación de la demanda para el diagnóstico de DM autoinmune** en Pediatría.

Material y métodos: Estudio y descriptivo observacional sobre las peticiones de anticuerpos para DM tipo 1 en Pediatría durante tres años en nuestra área.

Se analiza y compara la utilidad diagnóstica de las últimas recomendaciones frente a nuestra práctica clínica habitual en la misma población.

Resultados: Durante los tres años (2019-2021) se realizaron en total 96 estudios de autoinmunidad en pacientes pediátricos con sospecha de DM tipo 1.

Se observan 66 pacientes con resultado de anticuerpos compatibles con DM autoinmune, obteniendo en 58 pacientes resultados positivos de anti-GAD65 y/o anti-IA2. Por lo tanto, un 87,9% podrían haberse conseguido con el análisis inicial y único de estos anticuerpos.

El 12,1% restante se diagnosticaron por anticuerpos anti-islotes y anti-insulina, es decir, solamente 8 pacientes hubieran requerido el estudio completo de anticuerpos para el diagnóstico de DM autoinmune.

La aplicación de estas recomendaciones, hubieran hecho innecesarias aproximadamente 130 pruebas de anticuerpos anti-islotes y 130 de anticuerpos anti-insulina.

Conclusiones: La evaluación de estas recomendaciones en nuestro Laboratorio corrobora su **gran utilidad para el diagnóstico diferencial de DM autoinmune en Pediatría**, puesto que casi el 90% de los casos se hubieran diagnosticado igualmente y el consumo de recursos hubiera sido menor.

Resulta de extrema importancia **conocer la evidencia científica sobre la utilidad diagnóstica** de las pruebas que ofrecemos, así como los protocolos y guías de práctica clínica más actuales y medir qué impacto tendrán sobre nuestra actividad. Mediante **la medición y evaluación de los resultados** se pueden detectar oportunidades de mejora para adecuar la demanda.

Los resultados evidencian que **existen aún múltiples procesos susceptibles de mejorar** por lo que el Laboratorio Clínico debe reevaluar de forma continua la práctica clínica habitual.

Se podría realizar este estudio con una muestra mayor y en adultos, e implantar por el momento un protocolo de estudio basado en el análisis inicial de anti-GAD65 y anti-IA2 y el rechazo automático del resto de anticuerpos y, posteriormente, reevaluar la estrategia para conseguir una **mejora continua**.

Bibliografía:

1. Winter W., Practical Clinical Applications of Islet Autoantibody Testing in Type 1 Diabetes, The journal of applied laboratory medicine, vol 7-1, 2022, 197-205.
2. 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).
3. Jia X., Islet autoantibodies in disease prediction and pathogenesis, Diabetology International, vol 11-1, 2019, 6-10.

701
OPTIMIZACIÓN DE MARCADORES TRADICIONALES DE DAÑO MUSCULAR

S. Sánchez Asís, D. Ramos Chavarino, M. Santés Bertó, P. Argente Del Castillo Rodríguez, D. Morell García, C. Gómez Cobo, J.A. Delgado Rodríguez.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: La creatina quinasa (CK) y la aldolasa son marcadores tradicionalmente empleados en el estudio de daño muscular (DM); siendo la CK el marcador más extendido en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades músculo-esqueléticas.

La aldolasa es un enzima que participa en el ciclo de glucolisis y está distribuida por todo el organismo, principalmente en tejido muscular. Por su parte, la CK es una enzima involucrada en almacenamiento y transferencia de energía, localizada en la membrana mitocondrial interna, miofibrillas, y citoplasma de miocitos.

Objetivos: El objetivo de este estudio es optimizar los puntos de corte de ambos marcadores para el diagnóstico de DM. Del mismo modo se pretende comparar su capacidad diagnóstica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo realizado entre 2019-2020 en el que se analizan las concentraciones de CK y aldolasa de manera simultánea de 219 pacientes de hospitalización (137 mujeres y 82 hombres) atendidos en

un hospital de tercer nivel. Se midieron los niveles en suero de CK mediante la plataforma Alinity c (Abbott, USA). Los niveles de la enzima aldolasa se midieron el equipo BA25 (BioSystems). Los datos se dividieron por sexos para CK. Para aldolasa se utilizó un único punto de corte (PC). Se revisaron las historias clínicas para asignar el diagnóstico asociado a cada episodio.

Se realizaron análisis de curvas ROC para CK (H y M) y aldolasa para la detección de DM. Asimismo, se seleccionaron valores de corte para ambas estrategias para maximizar el rendimiento diagnóstico (priorizando la sensibilidad). Se emplearon dichos valores de corte para calcular el índice de concordancia Kappa de Cohen entre CK y aldolasa así como los correspondientes odds ratio (OR) de ambos marcadores para DM.

Resultados: Tras realizar las curvas ROC se obtuvo:

Analito	AUC	PC (U/L)	S (%)	E (%)	Significación	IC 95%
CK M	0,719	88	75,0	50,5	0,0001	0,636 a 0,793
CK H	0,703	112	73,9	49,2	0,006	0,592 a 0,799
Aldolasa	0,505	5,6	61,0	38,8	0,9125	0,437 a 0,573

Se obtuvieron diferencias significativas entre las curvas ROC de CK y aldolasa (p <0,01).

Tomando los PC optimizados de CK y aldolasa, el índice de concordancia kappa de Cohen para mujeres fue de 0,51, mientras que para hombres fue de 0,19. Del mismo modo, se obtuvieron los siguientes OR para DM: CK (H) 2,7 (IC 95%: 1,0 – 7,8); CK (M) 3,1 (IC 95%: 1,4 – 7,1); aldolasa 1,0 (IC 95%: 0,5 – 1,8).

Conclusión: La determinación de CK ofrece un rendimiento diagnóstico superior a la aldolasa en pacientes con sospecha de daño muscular. Además, atendiendo a su capacidad (aldolasa), no superior al puro azar, su determinación podría resultar innecesaria.

El laboratorio debe ser una piedra angular en la gestión de los recursos sanitarios. Por tanto, la eliminación de la cartera de servicios de aldolasa conllevaría una disminución del gasto sanitario.

702
OPTIMIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE ANEMIA MEDIANTE LA IMPLANTACIÓN DE UN ALGORITMO EN LA GESTIÓN DE LOS PERFILES DE PETICIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

B. Martinez Perez, J.R. Furundarena Salsamendi, M. Gradin Purroy, A.M. Irurzun Moran, E. Bereciartua Urbieta, L. Agirrezabala Zurutuza, N. Lopez Barba, B. De Alba Iriarte.

Hospital Donostia, San Sebastián.

Introducción: Ante una sospecha de anemia en el área asistencial de atención primaria, los facultativos solicitantes suelen realizar una solicitud incluyendo el hemograma junto a todos los parámetros bioquímicos involucrados en la anemia (perfil férrico, vitamina B12, folato, LDH, bilirrubina, etc.).

En muchas ocasiones esta multitud de parámetros bioquímicos no es necesaria, ya que o bien no hay anemia o, si la hubiere, dependiendo del tipo de la anemia serán necesarios unos parámetros u otros. Otras veces, no se solicitan todos los parámetros bioquímicos para su correcta caracterización y la poca estabilidad de ciertos analitos impide que se puedan añadir posteriormente, lo que acarreará una segunda extracción sanguínea. Ambos ejemplos de una mala adecuación de la demanda.

Objetivos: Establecer en el panel de petición electronica de atención primaria una única opción de solicitud al clínico ante una sospecha de anemia. Posteriormente en el laboratorio se decidirán los parámetros bioquímicos que se han de cursar para evaluar la anemia correspondiente y emitir un resultado final.

Evaluar los resultados del programa piloto obtenidos en los centros de salud en los que se ha implantado el cambio de solicitud, cuantificando la actividad de los diferentes parámetros bioquímicos involucrados y los diferentes tipos de anemia detectados.

Métodos: Se modifica el panel de petición de atención primaria, de tal forma que solo hay una única prueba de solicitud ante la sospecha de anemia. El volante de extracción solicita EDTA y SUERO. En el laboratorio, se realizará un hemograma y se guardará el suero. En base a los resultados del hemograma, se darán de alta progresivamente las pruebas bioquímicas y hematológicas, en el caso de que fuesen necesarias, emitiéndose un informe final con la conclusión del estudio. Toda esta gestión se realiza de forma automatizada con algoritmos integrados en nuestro SIL.

Resultados:

Estudios de posible anemia (01/04/2021-01/04/2022)	Total=2577
No hay anemia	2127(83%)
Anemia macrocítica	83(3%)
Anemia microcítica/ferropénica	168(7%)
Anemnia normocitica/Enfermedad Crónica	199(8%)

Tabla 1. *(Comunicacion 702)*

Comparación de actividad anual del periodo del estudio con la situación previa. Se normaliza la actividad de cada prueba respecto el total de hemogramas.

Prueba	Actividad actual	Actividad/Hemogramas actual	Actividad previa	Actividad/Hemogramas previa	% Reducción actividad
San-Hemograma	37917		39730		5%
Srm-Hierro	13742	36%	16204	43%	15%
Srm-Transferrina	12853	34%	13208	35%	3%
Srm-Ferritina	13883	37%	16187	43%	14%
Srm-Cobalamina (Vitamina B12)	5532	15%	7486	20%	26%
Srm-Folato	4950	13%	7165	19%	31%

Tabla 2. *(Comunicacion 702)*

Conclusión: En el 83% de las 2577 solicitudes, no se detectó anemia. Esto tiene su repercusión en la actividad del laboratorio, ya que se redujo un 14-15% los parámetros del perfil férrico y un 26-31% la vitamina B12 y el Folato.

Hay que tener en cuenta que en el caso de que no hubiese anemia, pero sí microcitosis y/o hipocromía, se evaluaron los parámetros del perfil férrico, lo que explica que la disminución de la demanda no haya sido tan fuerte como en la vitamina B12 y el folato. Además, debido al COVID, ha habido un aumento general de la demanda de ferritina como parámetro de fase aguda.

703
OPTIMIZACIÓN DEL PROTOCOLO DE EXTRACCIÓN DE MUESTRAS VENOSAS DE RECIRCULACIÓN DE FÍSTULA ARTERIOVENOSA (FAV) CON ALTERACIÓN EN LA DENSIDAD DEL SUERO POR HEMOCONCENTRACIÓN POSTDIÁLISIS

M. Ormazabal Monterrubio, C.I. Esparza Del Valle, R. García Sardina, M. Ortiz Espejo, O.I. Cabrero Sánchez, R.A. Arrieta, A. Fuente Gómez, I. San Segundo Val.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: La recirculación del acceso vascular, a causa de estenosis o trombosis de la FAV, es causa de hemodiálisis inadecuada, ya que provoca un aumento del porcentaje de sangre ya dializada que entra de nuevo en el dializador a través de la aguja arterial. Entre otros métodos, la presencia de recirculación se puede valorar con el porcentaje de reducción de urea utilizando el análisis de tres muestras, arterial (pre-diálisis), arterial periférica y venosa (post-diálisis).

Material y métodos: Recibimos las analíticas de recirculación de los pacientes de diálisis, aproximadamente cada tres-cuatro meses. Analizamos una muestra arterial, otra arterial periférica y otra venosa de cada paciente. De las muestras recibidas observamos que en cuatro de ellas, correspondientes a la extracción venosa, el gel no realizó su función de separación tras la centrifugación. Esto es debido a que la densidad del suero es mayor que la del gel. Comprobamos nuestra sospecha de aumento de la densidad por hiperproteinemia, analizando las proteínas totales en cada trio de muestras tras retirar cuidadosamente el gel y obtener el suero. Se comenta incidencia y propuesta de mejora con el responsable de la unidad de diálisis, consensuamos un protocolo de actuación para futuros eventos: el facultativo comunicará a la enfermera de diálisis la incidencia, el nefrólogo valorará la necesidad de repetición de la analítica, en cuyo caso la muestra venosa se extraerá en tubo sin gel y se mandará al laboratorio para sustituir a la muestra primera. El nuevo dato se incluirá en la petición original. Tras un año se evaluará el indicador: "Porcentaje de cálculos de recirculación informados en las muestras en las que el protocolo fue necesario".

Resultados: Los niveles séricos de proteínas eran marcadamente superiores en las muestras venosas que presentaron anomalía en la flotación del gel separador en comparación a las arteriales. Paciente 1: Arteria 6 g/dl / Vena 13.2 g/dl; Paciente 2: Arteria 6.3 g/dl / Vena 15.8 g/dl; Paciente 3: Arteria: 6.4 g/dl / Vena: 14.5 g/dl y Paciente 4: Arteria 5.3 g/dl / Vena 12.9 g/dl.

Conclusiones: Las muestras venosas corresponden a la muestra post-diálisis, en la que existe una hemoconcentración por la deshidratación que sufren los pacientes. Las muestras de estos pacientes requieren un cuidadoso manejo, en muchas ocasiones de difícil extracción debido a sus condiciones clínicas. Debe realizarse una valoración visual tras la centrifugación y no utilizar sistemas tipo tolva. La introducción en los analizadores de estas muestras llevaría a obstrucciones o averías de la aguja de muestreo.

Además de las implicaciones técnicas, nuestro principal objetivo es que ningún paciente se quede sin los datos necesarios para la realización del cálculo de recirculación mediante la aplicación del nuevo protocolo propuesto por nuestro servicio.

Bibliografía:

- Demir M, Ozdem S, Sarier M. Abnormal Flotation of Separator Gel in Blood Test Tubes in the Hemodialysis Patients. EJMI 2019;3(4):280–4.
- Yasar N, Konukoglu D. Atypic separator gel flotation in blood collection tube in a patient with hyperproteinemia. Int J Med Biochem 2020;3(3):186-8.

704
PERFILES DE DERIVACIÓN REUMATOLÓGICA PRIMARIA – ESPECIALIZADA MEDIANTE PETICIÓN ELECTRÓNICA E INFORME INTERPRETATIVO: EL LABORATORIO CLÍNICO COMO "HUB" EN RUTAS ASISTENCIALES

E. Rodriguez Borja, I. Vinyals Bellido, A. Martí Martínez, A. Lope Martínez, M. Bello Rego.

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Introducción: La interconsulta electrónica y/o la derivación de pacientes desde Atención Primaria (AP) a Atención Especializada (AE) suele ser un mecanismo que en ocasiones adolece de rapidez y operatividad y que frecuentemente se acompaña de exploraciones bioquímicas duplicadas, innecesarias o incompletas por falta de homogeneidad en los criterios de selección de pruebas.

La introducción en los sistemas de petición electrónica (SPE) de perfiles clínicos basados en sospechas diagnósticas específicas pueden ser de gran ayuda en AP si se acompañan del pertinente informe de laboratorio interpretativo que sugiera la derivación a AE a la luz de los hallazgos analíticos encontrados y la clínica reportada en la historia clínica, facilitando y agilizando las decisiones de todos los especialistas médicos implicados.

Objetivo: Adaptar la ruta asistencial de derivación desde AP al Servicio de Reumatología al SPE del Laboratorio mediante perfiles clínicos e informes interpretativos y estudiar su eficacia en el período de octubre de 2021 a enero de 2022.

Material y métodos: En el formulario de petición electrónica de AP se habilitó una nueva columna de derivación a Reumatología con 6 nuevos perfiles de pruebas basados en sospechas diagnósticas osteomusculares de la ruta asistencial, pactados entre todos los servicios implicados. Al seleccionarlos, el SPE preguntaba al clínico en un campo libre, información clínica adicional al respecto.

Dos facultativos de laboratorio revisaron diariamente

estas peticiones y en función de los hallazgos analíticos y la información aportada elaboraban un informe en la petición recomendando o no la derivación a AE.

Se contabilizó el número de estudios realizados, si fueron sugestivos o no de interconsulta, su tipología, si fueron derivados finalmente por AP y la respuesta definitiva por parte del AE.

Resultados: En el período estudiado se realizaron 264 peticiones de "Estudio Osteomuscular" siendo sugestivos de derivación 55 (20,8%), no sugestivos 194 (73,5%) e innecesarios 15 (5,7%). De los sugestivos de derivación o interconsulta, 36 (65,5%) se derivaron a Reumatología por parte de AP y en 30 (83,3%) Reumatología realizó un diagnóstico definitivo en un plazo no superior a los dos meses. De estos 55 derivados, las sospechas clínicas más frecuentes fueron "Artropatía inflamatoria" (39; 70,9%) y "Polimialgia Reumática" (7; 12,7%).

Conclusiones: El médico de AP sabe que el Laboratorio, a la luz de la historia clínica, realizará aquellas pruebas secuenciales que considere conveniente y elaborará una sugerencia de derivación en función de los resultados facilitando su interpretación. Por otra parte, el médico de AE tiene la confianza de que el paciente derivado/interconsultado cumple todos los requisitos a nivel clínico y bioquímico para ser estudiado con mayor profundidad.

En el momento actual, con AP y AE con altos niveles de saturación, adquieren gran importancia aquellas acciones que faciliten los actos clínicos sin detrimento de la calidad asistencial. Es aquí, cuando el Laboratorio Clínico "Líder" adquiere su protagonismo, dirigiendo las rutas asistenciales y mejorando procesos mediante herramientas como el SPE, los perfiles clínicos y el informe interpretativo. El impacto en el proceso asistencial global es evidente, ganando velocidad y efectividad.

705
PROCEDIMIENTO DE VERIFICACIÓN PARA METODOLOGÍA SANGER Y MLPA. ACREDITACIÓN MEDIANTE ALCANCE FLEXIBLE EN UN LABORATORIO DE BIOLOGÍA MOLECULAR (ENAC: ISO 15189)

J. Sánchez Munárriz, Y. Pérez Arnaiz, D. Párraga García, A. Almeida Santiago, B. Hidalgo Calero, M. De Miguel Reyes, J.M. Sánchez Zapardiel, I. Hidalgo Mayoral.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La implementación de procedimientos analíticos validados de laboratorio basados en biología molecular requiere de una verificación independiente por parte del laboratorio antes de ser introducidos en la práctica habitual, de acuerdo a los requisitos de la norma ISO15189. Los laboratorios deben definir el alcance, los procesos y la metodología utilizada para llevar a cabo esta verificación.

Objetivo: Diseño de un protocolo de verificación para MLPA y secuenciación Sanger mediante alcance flexible.

Material y métodos: MLPA: Se analizará una carrera inicial de 16 muestras de controles sanos en el secuenciador 3110XL. Los resultados se evaluarán en el Software Coffalyser.Net, determinándose:

- Contenido de sondas: Porcentaje de hibridación. Deberá ser ≥95%.
- Precisión (SD,%): Desviación estándar del tamaño de sondas (excluyéndose sondas control, referencia y variantes SNVs, dada su alta variabilidad interindividual). Deberá ser ≤0.1%
- Exactitud (RF,ratio final): Definida como el intervalo de confianza de la estimación del número de copias de la región de interés (excluyéndose sondas control, referencia y variantes SNVs, dada su alta variabilidad interindividual). Deberá ser ≤7%.
- Calidad del proceso técnico (% señal de sondas control):
  - Q-*fragments*: indicadores baja cantidad de muestra o ligación incompleta. La señal deberá ser <33%.
  - D-*fragments*: indicadores de desnaturalización incompleta. La señal deberá ser >50%.
- Adicionalmente se evaluará la capacidad de detección de CNVs: Análisis de control positivo comercial o muestras clínicas caracterizadas mediante técnica alternativa (NGS).

Secuenciación Sanger: Se procesarán tres muestras iniciales en el secuenciador 3110xL. Se valorará:

- Diseño de primers: secuencia (tamaño(pb), contenido GC(%) y temperatura melting(Tm)) adecuada, evitando la aparición de estructuras secundarias; estudio de polimorfismos, para evitar falsos negativos por pérdida de amplificación de un alelo (herramienta SNPCheck); y selectividad, para evitar amplificaciones inespecíficas (herramienta BLAST).
- Calidad de secuenciación (3 muestras): inspección visual de calidad del base calling: distancia entre bases, altura de picos y presencia de ruido; parámetro de calidad Phred Score (probabilidad de que una base sea asignada incorrectamente (Q=10 logP)>30, y porcentaje de bases >70% con QV (calidad de secuenciación) >20.
- Detección de SNVs y/o INDELS: Análisis de controles positivos genotipados mediante técnica alternativa (NGS).

Resultados: MLPA:

El protocolo diseñado se utilizó con 7 kits SALSA-MLPA (*P043-APC,P072-MSH6/MUTYH,P045-BRCA2/CHEK2,P260-PALB2/RAD50/RAD51C/RAD51D,P008-PMS2, P002-BRCA1*).

Se verifica, para todas las SALSAs, un porcentaje de hibridación >98%. Se cumple una imprecisión global que debe ser <0.10%, admitiéndose <7% de sondas individuales con SD>0.15%. El ratio final global se encuentra comprendido entre 0.8<FR<1.20 (dotación alélica normal en individuos sanos), admitiéndose <7%FR individuales fuera del intervalo. La señal de Q-fragments es <33% y la señal de D-fragments es >50%. La detección de CNVs se verifica satisfactoriamente.

Secuenciación Sanger:

El protocolo diseñado se utilizó con 80 amplicones correspondientes a 16 genes(*APC,BRIP1,BRCA1,BRCA2, MLH1,MSH2,MSH6,MUTYH,POLE,POLD1,PMS2,CDH1,PALB2,RAD51D,SMAD4,TP53*).

Se verifica, para todos los amplicones, un correcto diseño de primers, calidad de secuenciación (Phred Score >30; >70% de bases con un QV>20) y detección de SNVs y/o INDELS adecuada.

Conclusiones: La sistemática empleada permite implementar la verificación de la metodología Sanger y MLPA mediante alcance flexible y la acreditación por ENAC gracias al cumplimiento de la norma ISO15189.

Bibliografía:
- Ellard S, Charlton R, Yau M, Gokhale D, Taylor GR. Practice guidelines Interpretation Sanger Sequencing Analysis and. Clin Mol Genet Soc,CMGS. 2009;4.
- Mattocks CJ, Morris MA, Matthijs G, Swinnen E, Corveleyn A, Dequeker E, et al. A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic tests. Eur J Hum Genet. 2010;18(12):1276–88.

706
RENDIMIENTO ANALÍTICO DEL PSA TOTAL COMO MARCADOR TUMORAL

P. Llovet Rodríguez, R. Piqueras Picón, R.A. Torrado Carrión, A. Magadan Campanario, A. Mata Fernández, N. Soriano Balcazar, S. Cuesta De Juan, A. Siguín Gómez.

Eurofins Megalab, Madrid.

Introducción: El PSA (*prostate-specific antigen*) es un marcador tumoral que se utiliza para la detección temprana del cáncer de próstata, así como para el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata. Diferentes niveles discriminantes de PSA se utilizan para la toma de decisiones del manejo de estos paciente (1).

Tras la introducción por la OMS del material de referencia 96/670 como calibrador internacional para medir la concentración de PSA total, ha mejorado la homogeneidad de los resultados entre ensayos.

Debido al gran volumen de muestras de nuestro laboratorio, disponemos de diferentes autoanalizadores que evalúan la determinación de PSA total. Diariamente los equipos están sometidos a los mismos controles de calidad internos.

Objetivos: Evaluar que las prestaciones analíticas de nuestros equipos siguen lo recomendado para los marcadores tumorales respecto a la repetibilidad y reproducibilidad asegurando que el paciente no varíe su diagnóstico dependiendo del equipo en el que se realice la prueba.

Material y métodos: Se analizaron 12 sueros con diferentes concentraciones del marcador tumoral por 9 equipos diferentes de la casa Abbott, (6 autoanalizadores Architect i2000 y 3 Alinity i.).

Se evaluó la repetitividad y reproductibilidad en cada franja de valores totales de PSA con utilidad diagnostica. Concentraciones próximas al límite de detección (<0.05ng/ml) (control prostatectomía), concentraciones próximas a valores discriminantes del PSA (3-10 ng/mL), y concentraciones altas de PSA (control metastásico).

Se evaluó repetitividad y reproductibilidad de los tres niveles de controles comerciales con valores medios de PSA total de 0.69 ng/mL, 3.96 ng/mL y 23.5 ng/mL

La determinación cuantitativa del PSA se realizó por ambos equipos, usando tecnología de quimioluminiscencia, dentro del rango de linealidad de 0.05 ng/mL a 100 ng/mL

Se calculó el CV interensayo de las muestras y de los controles por los diferentes equipos, así como el CV intraensayo de las muestras con la medida de las 3-5 repeticiones de la muestra realizadas en cada equipo.

Resultados: Realizamos 316 determinaciones de PSA total de muestras de pacientes con valores comprendidos entre <0.05 ng/mL y 27.04 ng/mL.

Los CV intraensayo de las muestras analizadas en los distintos niveles para los diferentes aparatos fueron inferiores al 5% (objetivo según bibliografía (2) en un 94.4% de los casos, desviándose 4 resultados del objetivo (5.2%, 6.1%, 6.4% y 7.3%).

Los CV interensayo de las muestras de todos los equipos fueron menores al 10% (valor objetivo según bibliografía 2), oscilando entre el 3.42% y 7.15%

Los CV interensayo de los 3 niveles de control por todos los equipos fueron de 4.85%, 5.19% y 6.35%, valores aproximados a los obtenidos por las muestras de los pacientes (no se observa efecto matriz).

Conclusión: Las condiciones de repetitividad, según las guías clínicas, en todos los niveles de PSA fueron satisfactorias, también en los niveles que no están incluidos en los controles de calidad. Demostrando que pese a tener diferentes autoanalizadores, se puede trabajar indistintamente las muestras que tengan solicitados el valor total de PSA y dar un servicio adecuado a los pacientes y clínicos.

Bibliografía:
1. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. febrero de 2021;79(2):243-62.
2. Gaspar Blázquez MJ, Trapé Pujol J, Augé Fradera JM, Barco Sánchez A, Carbonell Muñoz R, Filella Pla X, et al. Recomendaciones para la optimización del uso de marcadores tumorales de utilización frecuente. Recomendación (2018). Rev Lab Clínico. enero de 2019;12(1):38-52.

707
REVISIÓN DE LAS PRUEBAS ENVIADAS A CENTROS EXTERNOS: CUANDO NO PODEMOS TENERLO TODO

J. Torres Hernández, J.Á. López Albaladejo, A. Cerezo Nicolás, O. Baixauli Algilaga, L. Vicente Gutierrez, R. Martínez López, L. Navarro Casado.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: En la actualidad pocos laboratorios pueden ser autosuficientes ante la demanda analítica existente. La gran cantidad de pruebas posibles, y el elevado precio de algunas, hace que la externalización sea una forma de suplir esta carencia. Ahora bien, el estudio de estas pruebas nos puede aportar información valiosa sobre la demanda de nuestros clínicos y reflexionar sobre aquellas pruebas que valdría la pena internalizar.

Objetivos: Conocimiento y análisis de las pruebas enviadas desde nuestro laboratorio a un centro de referencia principal y 55 centros secundarios.

Materiales y métodos: Los datos correspondientes a los envíos entre los años 2019 y 2021 se extrajeron del SIL (OMEGA 3000), agregados mes a mes por prueba o centro externo, y fueron analizados mediante el software R(4.0.2) y Excel(2019).

Resultados:

- En 3 años se mandaron 46278 pruebas: el 90.8% se enviaron al centro de referencia principal y el 9,2% restante a otros centros. Esto ha supuesto la preparación y el transporte de unas 38 determinaciones diarias al centro principal y 4 a otros centros.
- De las pruebas enviadas al centro principal la determinación de calprotectina en heces fue la más solicitada (12,2%), muy por delante de la cuantificación de ADN del virus de la hepatitis B (4,2%) o el antígeno HLA B27 (3,4 %).
- El 50% de los envíos al centro principal concernían únicamente a 14 pruebas, que eran, aparte de las citadas anteriormente, los anticuerpos anti beta-2-glicoproteína (IgG e IgM), vitamina B1, zinc, ECA, anticuerpos anti receptor-TSH, insulina basal, somatomedina, péptido C, 1,25-OH-vitamina D y la ARP, enumeradas por número de solicitudes.
- 229 pruebas tuvieron una demanda inferior al 0.1%, suponiendo en conjunto un 4.6% del total enviado al centro principal.
- Entre las pruebas remitidas a los centros secundarios más del 50% correspondían a secuenciación de distintos oncogenes, estudio de reordenamientos BCR/ABL, cariotipos FISH en médula ósea, realización de Arrays-CGH y secuenciación de diversos paneles genéticos o exomas.
- Otras pruebas habitualmente solicitadas a estos centros incluían estudios de metabolopatías (5,5%), secuenciación de genes relacionados con patologías oculares (5,0%), serologías y estudios moleculares de patógenos infecciosos (4,3%), ISAC (4,0%), determinación de bandas oligoclonales en LCR (3,6%), mutaciones relacionadas con enfermedades del colágeno(1,5%) y determinación de resistencias a los tratamientos contra el VIH (1,2%).

Conclusión: Nuestros resultados nos han permitido conocer cuáles son las pruebas que con más frecuencia demandan nuestros clínicos pero que es preciso enviar a otros centros. Así, según el principio de Pareto, un pequeño número de pruebas son las que suponen la mayor carga de trabajo, y conocerlas puede reducir nuestros esfuerzos. La internalización de estas pruebas ofrecería ventajas en cuanto al personal a cargo, a disminuir errores en su solicitud, preparación y transporte, así como asegurar que hay resultado y que lo hay en un plazo adecuado.

708
SISTEMÁTICA EMPLEADA PARA LA ACREDITACIÓN POR ENAC (ISO15189) MEDIANTE ALCANCE FLEXIBLE DE UN PANEL DE GENES DE CÁNCER HEREDITARIO MEDIANTE NGS

Y. Pérez Arnaiz, J. Sánchez Munarriz, J.M. Sánchez Zapardiel, D. Párraga García, A. Almeida Santiago, I. Hidalgo Mayoral, B. Hidalgo Calero, M. De Miguel Reyes.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Debido a la constante evolución de los laboratorios clínicos y a la disponibilidad de amplios paneles de genes NGS, surge la necesidad de acreditar estos estudios bajo un alcance flexible, permitiendo la acreditación de nuevos genes sin la necesidad de realizar otra auditoría de ampliación de pruebas. Para ello, es necesario que el laboratorio describa la sistemática para la gestión del alcance flexible utilizada para el aseguramiento de la calidad del análisis.

Objetivo: Estudiar la intercambiabilidad entre secuenciadores NGS (equipo virtual único) y verificación de un panel NGS de 70 genes.

Material y método:

- *Estudio de intercambabilidad entre secuenciadores MiSeq y NextSeq (Illumina).* Secuenciación de 24 muestras en ambos equipos y comparación de las variantes obtenidas mediante el software de análisis *SophiaDDM*.
- *Estudio de verificación del panel Hereditary Cancer Solution (Sophia Genetics).* Se analizan 24 muestras (clínicas y de referencia (SeraSeq)) en dos carreras distintas de *MiSeq*. Se verifica la calidad de lectura, capacidad de detección de las variantes y reproducibilidad/repetibilidad.

Resultados: *Estudio de intercambiabilidad:*

Del total de variantes, 6884 son variantes replicadas. Por tanto, las 142 variantes restantes son identificadas en uno de los equipos (99 en MiSeq y 43 en NextSeq).

Se visualizan en IGV (*Integrative Genomics Viewer*) las variantes no replicadas, localizándose en regiones de baja complejidad (difícil secuenciación), catalogándolas como artefactos o falsos positivos.

	VARIANTES ANALIZADAS	VARIANTES REPLICADAS	VARIANTES NO REPLICADAS
MISEQ	3541	3442	99
NEXTSEQ	3485	3442	43
TOTAL	7026	6884	142

Estudio de verificación.

- Verificación de la calidad de lectura:

	%obtenido	%deseado
% lecturas mapeadas	>99%	≥ 95%
Cobertura (200X)	>99%	≥90%
Uniformidad de cobertura	0%-0,11%	0-1%
% *on-target*	>80%	≥70%

- Evaluación de la capacidad de detección de SNVs e INDELs:

Para evaluar la capacidad de detección de SNVs e INDELs es necesario que las muestras empleadas contengan alteraciones genéticas previamente caracterizadas mediante secuenciación Sanger y MLPA. Se ha establecido que se deben detectar al menos el 95% de las alteraciones caracterizadas. Se detectan el 100% de las SNVs y el 96% de las INDELs.

	SNV		INDEL	
	Variantes detectadas	No detectadas	Variantes detectadas	No detectadas
Run1	7	0	12	1
Run2	4	0	8	0
Interun	3	0	4	0
Total	14	0	24	1

- Evaluación de repetibilidad y reproducibilidad:
  Alta reproducibilidad y repetibilidad de los resultados.

Conclusiones: En cuanto al estudio de intercambiabilidad, puesto que el 98% de las variantes son detectadas por ambos secuenciadores y todos los posibles artefactos van acompañados de una alarma, podemos concluir que ambos secuenciadores son intercambiables y constituyen un equipo virtual único.

En cuanto a la verificación del panel, se ha realizado de manera satisfactoria cumpliendo con todos los requisitos estipulados desde el laboratorio.

Estos resultados correspondientes a la parte analítica, junto con la cumplimentación de una *check list* donde se comprueba si existen cambios en la preanalítica, postanalítica y el SIL, nos han permitido definir una sistemática para la gestión mediante alcance flexible de un panel de genes de cáncer hereditario mediante NGS y su acreditación por ENAC bajo alcance flexible (ISO15189).

Bibliografía:

- Mattocks CJ et al. A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic tests. Eur J Hum Genet. 2010;18(12):1276–88.

709
TRAZABILIDAD HORARIA DE LAS PETICIONES DE LABORATORIO URGENTES EN ESPAÑA. RESULTADOS DE UNA ENCUESTA NACIONAL

A.L. Blázquez-Manzanera[1], M.C. Lorenzo-Lozano[2], M.E. Redin Sarasola[3], E. Prada-Medio[4], A. Cosmen Sánchez[5], S. Prieto Menchero[6], D. Pineda Tenor[7], F. Gascón Luna[8], L. Criado Gómez[9].

[1]CCGSE-Hospital General Villarrobledo, Albacete; [2]CCGSE-Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo; [3]CCGSE-Hospital Universitario Donostia, San Sebastian; [4]CCGSE-Hospital Virgen de la Luz, Cuenca; [5]CCGSE-Hospital Santa Bárbara de Puertollano, Ciudad Real; [6]CCGSE-Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid; [7]CCGSE-Hospital de Antequera, Malaga; [8]CCGSE-Hospital Valle de los Pedroches, Córdoba; [9]CCGSE-Hospital Universitario de Móstoles, Madrid.

Introducción: Dentro del proceso de atención urgente, el papel del laboratorio es importante. Disminuir el tiempo de disponibilidad los resultados es un área de mejora de gestión. La mayoría de las veces, los sistemas Informáticos del Laboratorio (SIL), recogen el seguimiento horario de las muestras dentro del laboratorio. Sin embargo, no ocurre lo mismo con los tiempos antes y después de su paso por el laboratorio. Nuestro grupo de trabajo suele elaborar encuestas para conocer diferentes aspectos del campo de la Medicina del Laboratorio.

Objetivos: El objetivo de este trabajo es conocer el nivel de detalle de la trazabilidad horaria que sigue una muestra en los laboratorios de urgencias en nuestro país.

Material y métodos: Se realizó una encuesta mediante formulario electrónico JotForm® que estuvo disponible desde el 22 de enero al 19 de abril de 2020. La encuesta constaba de 14 preguntas, de las que 11 estaban directamente relacionadas con la trazabilidad horaria de las muestras en el laboratorio de urgencias. Se limitó la participación a una por hospital. Los resultados fueron procesados en Microsoft® Excel y se expresan como tabla descriptiva del nivel de granularidad del dato en los distintos SIL y hospitales.

Resultados: Se recogieron un total de 80 encuestas de todas las Comunidades Autónomas. Solamente 2 de ellos fueron hospitales privados, el resto públicos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Pregunta	Si (%)	No (%)	NS/NC (%)
¿Registra el LIS la hora de recepción de la muestra en el laboratorio de urgencias	95	5	
¿Registra la hora de petición del facultativo?	66	34	
¿Registra la hora de extracción de enfermería?	44	53	3
¿Registra la hora de recepción de muestra al laboratorio?	95	5	
¿Registra la hora de entrada en los analizadores?	73	26	1
¿Plasma en el informe la hora de disponibilidad de resultados?	90	10	
¿Plasma en el informe la hora de extracción/ recepción de la muestra?	30	58,8	11,2
¿Controla sus tiempos de respuesta dentro del laboratorio?	86,2	5	8,8
¿Dispone de trazabilidad horaria en ampliaciones de pruebas?	81,3	15	3,7
¿Tiene en cuenta la hora de extracción en el procesado?	61,3	31,2	7,5%
¿Cree que la hora de extracción debería incluirse en el informe?	87,5	12,5	

Conclusiones: La amplia respuesta a la encuesta, junto a la elevada distribución geográfica nos da una idea próxima a la realidad de la trazabilidad de las muestras en el laboratorio de urgencias. Es muy positivo que la inmensa mayoría de laboratorios registren la hora de llegada de la muestra. Sin embargo, más de la mitad no controlan la hora de extracción. Además, un 86% de laboratorios controlan los tiempos de respuesta intralaboratorio y un 87% cree que debería incluirse en el informe un mayor registro horario de todo el proceso. Estos resultados sugieren que habría que estandarizar qué tiempos sería necesario controlar en el laboratorio de urgencias. Además, los SIL deberían recoger toda la secuencia horaria desde extracción a disponibilidad del resultado por parte del clínico.

Bibliografía:

- Salinas, M., (2011). Estudio piloto regional de evaluación del tiempo de respuesta de laboratorio según el tipo de cliente. *Revista de Calidad Asistencial*, *26*(2), 104-110.
- González Lao, E. (2017). *Gestión de los riesgos en los laboratorios de urgencias y su impacto en la seguridad del paciente*. Universitat Autònoma de Barcelona.
- del Carmen Moirón, M., Nadal, M., & Briozzo, G. (2010). ¿ Es posible gestionar calidad en el laboratorio de urgencias?. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá*, *29*(2), 61-66.

710
USO DE HERRAMIENTAS LEAN PARA LA MEJORA DEL SERVICIO AL CLIENTE EN EL TEST DE INTOLERANCIA ALIMENTARIA

G. Robles Clavel, C. Aibar Valero, X. Alonso Estringana, I. Rodriguez Valverde, C. Canals Garcia, S. Labrador Moreno, J. Huguet Ballester.

SYNLAB Diagnosticos Globales, Esplugues De Llobregat.

Introducción: La implantación de la mejora continua dentro del laboratorio es un pilar fundamental para la resolución de problemas enfocados al cliente. La Intolerancia Alimentaria es una prueba de alto impacto comercial en el laboratorio, por lo que requiere un seguimiento definido entre los distintos departamentos internos implicados. La dinámica actual de dicha prueba, exige una mejora de cumplimiento de plazo con los clientes.

Objetivo:

1. Disminuir el número de muestras pendientes de procesar.
2. Cumplir plazo de entrega pactado con el cliente >99%. PE=10.
3. Ajustar capacidad/demanda según el flujo del proceso.
4. Disminuir plazo de entrega para igualarnos a la competencia.

Material y métodos: El reactivo utilizado es MYFOODPROFILE MEDITERRANEAN ADVANCED 1 y la máquina usada es el EUROBLOT ONE de Euroimmun.

En el mes de enero 2022 el departamento entrega 1 muestra en el plazo pactado de las 777 realizadas. Como observamos en el cuadro la mayoría de los resultados de pacientes se entregaron entre 15 y 22 días, después de la recepción de la muestra.

A día 13/01 habían 513 muestras por procesar, representando el trabajo de 16 turnos.

Para el análisis del problema realizamos un VSM(Value Stream Mapping) para visualizar las partes implicadas en el proceso y detectar cuellos de botella.

Se realizaron la siguientes acciones:

- Análisis de capacidad/demanda: La capacidad de cada uno de los 3 aparatos es de 11 muestras/4 horas: 33 muestras/turno. Se amplia la capacidad con el turno de noche (3 turnos) para reducir el acúmulo de pacientes por procesar.
- Validación facultativa. Se pasa de 3 a 4 personas con habilidades de validación y se realiza un ejercicio de estandarización de los criterios de validación que se automatizan en el LIS.
- Cambiamos de formato push a pull. El departamento marca el número de muestras a procesar (33-66-99) y a partir de ahí pasan por las distintas partes del proceso:

Ejemplo: 66 muestras procesadas (Producción) →66 muestras validadas(Facultativos) →66 muestras editadas (Ediciones) →66 muestras enviadas (Logística).

Resultados: De Febrero hasta finales de Abril se ejecuta el plan de acción definido en los puntos anteriores.

Evolución pendientes de procesar:

23/02: 445 → 28/04: 68

A continuación se muestra la evolución en formato de histograma observando el lead time de muestras validadas y cómo se ha reducido el tiempo de entrega hasta el pactado con el cliente (10 días).

Enero:152 (16 días); Febrero:370 (14 días); Marzo: 258 (4 días); Abril: 256 (5 días).

Conclusiones:

- Se han reducido el número de muestras a procesar debido al push de producción incluyendo el turno de noche. Actualmente es sostenible en el tiempo y la capacidad de validación es mayor debido al desarrollo del skill matrix interno.
- Se consigue el objetivo en el mes de abril de tener un cumplimiento >99%
- Esta sostenibilidad nos ha llevado a poder ser más competitivos y reducir el PE de entrega pasando de 10 a 6 días.

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.

711
UTILIDAD DE LAS REGLAS DE RECHAZO EN LA ADECUACIÓN DE LA DEMANDA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

C. Amil Manjón, D. Párraga García, Á.C. López Regueiro.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La gran cantidad de pruebas que se realizan a diario en los laboratorios clínicos hace necesaria la implementación de sistemas para controlar la demanda, tal como recomiendan las principales sociedades científicas. Las reglas de rechazo se pueden programar a nivel informático sobre determinadas pruebas asegurando así que se cumplen los criterios apropiados para su realización.

Objetivos: Analizar los beneficios derivados de las reglas de rechazo empleadas durante el año 2021 sobre la petición electrónica de ciertas pruebas analíticas.

Material y método: Se estudió el rechazo aplicado a un total de 11 determinaciones bioquímicas. Las reglas de rechazo programadas en el sistema informático del laboratorio se basaron en el tiempo transcurrido desde la última determinación, con diferencias según si el resultado previo fue o no patológico.

Para las determinaciones cuyos resultados previos fueran normales o dentro del rango de referencia, los periodos de tiempo establecidos fueron de 90 días para el Ácido fólico, Transferrina, Vitamina D y Vitamina B12; 60 días para la Hemoglobina glicada; 30 días para las hormonas Tirotropina (TSH) y Tiroxina (T4) libre; 20 días para las Cadenas Kappa y Lambda libres; 2 días en el caso de la Ferritina y 1 día para la Procalcitonina (PCT).

En el caso de que los resultados previos fueran patológicos, los periodos de tiempo se acortaron a 30 días para Ácido fólico, Transferrina, Hemoglobina glicada y Vitamina B12, y a 15 días para TSH y T4 libre.

Finalmente, se obtuvo el número total de pruebas de cada categoría realizadas a lo largo del año 2021 así como el de rechazos, y se determinó el porcentaje de ahorro que estos habían supuesto respecto al total de solicitudes.

Resultados: Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 1. En total fueron rechazadas 37691 determinaciones, que suponen un 4.37% de las pruebas estudiadas.

Las pruebas con mayor porcentaje de rechazos fueron la Transferrina (13.68%) y la PCT (12.08%), mientras que la Ferritina (0.32%) fue la de menor proporción.

Vitaminas como el Ácido fólico, Vitamina B12 y Vitamina D presentaron valores similares, en torno al 8%. El resto de pruebas mostraron porcentajes de ahorro menores: hemoglobina glicada (2.95%), cadenas kappa y lambda (2.42% y 2.28%) y hormonas tiroideas (1.4%).

Prueba	Rechazos	Total	Porcentaje
Transferrina	8236	60196	13,68%
PCT	1858	15379	12,08%
Ácido fólico	5143	58435	8,80%
Vitamina D	6982	83322	8,38%
Vitamina B12	7531	91585	8,22%
Hemoglobina glicada	3183	107929	2,95%
Kappa libre	89	3681	2,42%
Lambda libre	84	3677	2,28%
TSH	2705	187279	1,44%
T4 Libre	1394	98526	1,41%
Ferritina	486	152750	0,32%
TOTAL	**37691**	**862759**	**4,37%**

Tabla 1: Datos de rechazo obtenidos para cada prueba.

Conclusión: Los datos obtenidos muestran la utilidad de las reglas de rechazo empleadas como medida de adecuación de la demanda para optimizar la frecuencia de las determinaciones y los recursos del laboratorio.

Bibliografía:

- Venta Obaya R. Estrategias para la gestión de la demanda analítica en el Laboratorio Clínico. Consideraciones sobre la implantación de sistemas automatizados. Documentos de la SEQC. Comisión de Gestión del Laboratorio Clínico. 2013.

712
UTILIDAD DE MARCADORES DE DAÑO MUSCULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS

S. Sánchez Asís, B. García García, M. Santés Bertó, M.A. Ballesteros Vizoso, C. Gómez Cobo, D. Ramos Chavarino, J.A. Delgado Rodríguez.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: La dermatomiositis y la polimitositis son dos tipos de miopatías inflamatorias idiopáticas caracterizadas por debilidad muscular e inflamación crónica del músculo esquelético. Otros órganos frecuentemente involucrados son la piel, el corazón, el tracto gastrointestinal y los pulmones. Son más frecuentes en mujeres y afroamericanos. La dermatomiositis afecta tanto a niños como a adultos mientras que la polimiositis afecta rara vez a la población pediátrica. Presentan unas tasas de incidencia entre 4,27 y 7,89 por 100 000 personas/año.

Para el estudio de estas entidades es común la determinación de marcadores de daño muscular como aldolasa y creatina quinasa (CK). Sin embargo, está descrito en la bibliografía que ambas enfermedades producen un incremento de aldolasa sin el correspondiente aumento de CK. Siendo este último el marcador más sensible de daño muscular.

Objetivos: El objetivo de este estudio es determinar si, en nuestra población asistida, existen diferencias en cuanto a la capacidad diagnóstica (aldolasa vs CK), en aquellos pacientes diagnosticados con dermatomiositis o polimiositis.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en un hospital de tercer nivel realizado entre 2019 y 2020, en el que se determinan las concentraciones de CK y aldolasa de manera simultánea en muestras de 18 pacientes hospitalizados y diagnosticados con dermatomiositis o polimiositis (14 mujeres y 4 hombres). Se midieron los niveles en suero de CK mediante la plataforma Alinity c (Abbott, USA) con puntos de corte separados por sexos (88 U/L mujeres, 112 U/L hombres). Los niveles de la enzima aldolasa se midieron el equipo BA25 (BioSystems) con un único punto de corte (5,6 U/L).

Se realizó un estudio de comparación de proporciones de muestras relacionadas mediante el test de Mcnemar.

Resultados: En el caso de la CK, 12 de los 18 pacientes (66,7%) presentaron un valor superior al punto de corte y por tanto clasificados como patológicos correctamente. Sin embargo, en el caso de la aldolasa, sólo 8 de los 18 pacientes (44,4%) fueron acertadamente clasificados como patológicos. A pesar de estas diferencias, éstas no resultaron significativas tras realizar el test de Mcnemar ($p = 0,3438$).

Conclusiones: Con base en nuestros resultados, la determinación de CK y aldolasa en los casos de polimiositis y dermatomiositis parecen ofrecer la misma información. Sin embargo, el porcentaje de aciertos para estas enfermedades en el caso de la CK es mayor. La falta de significación estadística podría deberse al bajo número de casos incluidos. Estudios futuros con un tamaño muestral superior permitirán confirmar los resultados presentados aquí presentados.

713
VALIDACIÓN DEL USO DE SANGRE CAPILAR COMO MUESTRA ALTERNATIVA PARA 23 PARÁMETROS COMUNMENTE ANALIZADOS EN LOS LABORATORIOS CLÍNICOS

P. Fernández Tomás, A. Sandúa Condado, S. Calleja Aznárez, S. Deza Casquero, J. Maroto García, E. Alegre Martínez, Á. González Hernández.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: El uso de sangre capilar se restringe habitualmente a las pruebas a la cabecera del paciente. Sus principales ventajas son una extracción menos invasiva y dolorosa, un menor volumen recogido y la posibilidad de obtener la muestra por el propio paciente fuera de entornos sanitarios.

Objetivos: Estudiar la estabilidad de parámetros bioquímicos y hematológicos en muestras de sangre capilar y comparar sus resultados con los de sangre venosa. Evaluar el grado de satisfacción del paciente para los distintos métodos de extracción.

Material y métodos: Tras consentimiento informado se reclutaron 263 voluntarios mayores de edad a los que se extrajeron muestras de sangre venosa y capilar que se analizaron simultáneamente.

En sangre total se analizó el hemograma (leucocitos, hematíes, hemoglobina, hematocrito, VCM, MCH, MCHC, plaquetas, PDW, VPM, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos) en un XN-350 (Sysmex Corporation) y la hemoglobina glicosilada en un ADAMS (Arkray). Los parámetros bioquímicos (ALT, AST, GGT CK, colesterol total, HDL, triglicéridos, creatinina, proteínas, urato, PCR, ferritina, vitamina D, folato, vitamina B12, cortisol, testosterona, TSH, T4 libre, hormona antimulleriana y PSA) se analizaron en un Cobas-8000 (Roche Diagnostics) en sueros obtenidos tras centrifugación de ambos tipos de sangre. Los resultaron obtenidos se compararon mediante Passing Bablock y Bland Altman.

Para evaluar la estabilidad, las muestras de sangre total se re-analizaron tras 24 y 48 horas almacenadas a temperatura ambiente y protegidas de la luz. Para los parámetros bioquímicos, se extrajeron dos muestras de sangre capilar que se analizaron simultáneamente tras permanecer 24 horas protegidos de la luz a temperatura ambiente y a -20ºC respectivamente. Se calculó la desviación porcentual (PD%) respecto a los resultados de las muestras en condiciones óptimas (no almacenadas para sangre total o congeladas para los sueros). Un analito se consideró estable si su PD% fue menor a la inestabilidad máxima permitida (IMP) calculada para cada uno de ellos (1).

Resultados: Las concentraciones de todos los parámetros bioquímicos fueron similares en sangre capilar y en venosa a excepción de AST, CK, triglicéridos y folato que fueron inferiores; y los de vitamina B12 que fueron mayores. Lo mismo ocurrió para los parámetros hematológicos, a excepción del VCM y la concentración de plaquetas, con valores inferiores en sangre capilar.

Los niveles de todos los parámetros bioquímicos permanecieron estables durante 24 horas a excepción de GGT, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, ferritina, folato y testosterona. Los parámetros del hemograma permanecieron estables excepto hematocrito, MVC, MCHC, PDW, MPV y las concentraciones de basófilos, que superaron el IMP a las 24 horas y los monocitos a las 48 horas.

El 73% de los voluntarios consideró la extracción fácil de realizar y el 85% se declaró capaz de realizarla sin ayuda de un profesional.

Conclusiones: Para un importante número de los parámetros analizados los resultados en sangre capilar son similares a los de sangre venosa y son estables al menos 24 horas. Esto añadido a su facilidad de obtención por el propio paciente, la convierte en una muestra alternativa que puede ser empleada en la práctica clínica de rutina.

Bibliografía:

- Gómez-Rioja R, Amaro MS, Diaz-Garzón J, Bauçà JM, Espartosa DM, Fernández-Calle P, et al. A protocol for testing the stability of biochemical analytes. Technical document. Clin Chem Lab Med CCLM. 1 de diciembre de 2019;57(12):1829-36.

714
VALORACIÓN DEL PROTOCOLO 0/3 HORAS EN PACIENTES DE URGENCIAS TRAS EL CAMBIO A TROPONINA ULTRASENSIBLE

E. Martín Torres, L. Cervera Palou, E. Valera Nuñez, M. Lorenzo Lozano.

Complejo Hospitalario, Toledo.

Introducción: Los métodos para la determinación de troponina pueden dividirse en contemporáneos o de alta sensibilidad, siendo este último el recomendado en la 3º y 4º definición universal de infarto agudo de miocardio. Las técnicas ultrasensibles detectan pequeñas diferencias significativas entre concentraciones de troponina, permitiendo reducir el intervalo entre mediciones seriadas de 6 a 3 horas.

En febrero de 2021 se sustituyó el método contemporáneo por uno de alta sensibilidad, modificando el algoritmo 0/6 horas por 0/3. Se decidió evaluar la implantación del nuevo protocolo para la toma de decisiones en la gestión del laboratorio.

Objetivos: Evaluar el grado de cumplimiento del protocolo 0/3 horas en pacientes de urgencias tras el cambio a troponina ultrasensible.

Material y método: Estudio observacional retrospectivo de pacientes con solicitud de troponina en abril y septiembre de 2021 y enero y abril de 2022. Se exportó del sistema de información del laboratorio (Modulab Gold) los resultados de troponina, fecha y hora de validación y recepción de la muestra y servicio solicitante. Se seleccionaron los pacientes de urgencias con peticiones duplicadas, calculándose la diferencia de tiempo entre la fecha de recepción de la segunda muestra y la primera. Los estadísticos obtenidos fueron p50, p75, p90 y el porcentaje de muestras con un tiempo de respuesta inferior a tres horas y media. Debido a los resultados obtenidos, se decidió calcular el tiempo de respuesta de laboratorio en la entrega de resultados (TRL). Para ello, de todos los resultados de troponina exportados, se calculó en cada mes el TRL, con los estadísticos p50, p90 y porcentaje de peticiones con TRL inferior a 60 minutos.

Resultados: En las tablas 1 y 2 se muestran los resultados de valoración del algoritmo y los TRL obtenidos, respectivamente:

Tabla 1	n	P50	P75	P90	% de peticiones (<3:30 h)
Abril 2021	116	03:09:00	03:56:00	05:01:00	66%
Septiembre 2021	104	03:10:00	03:52:00	04:59:00	63%
Enero 2022	106	03:12:00	03:51:00	06:47:00	61%
Abril 2022	99	03:01:00	03:55:00	06:16:00	65%

Tabla 2	n	P50	P90	% peticiones TRL <60 min
Abril 2021	1233	0:56:00	1:33:00	58%
Septiembre 2021	1278	0:54:00	1:35:00	60%
Enero 2022	1368	0:56:00	1:40:00	56%
Abril 2022	1320	0:53:00	1:40:00	60%

Conclusión: En la tabla 1 se observa que los valores en el p50, correspondientes al intervalo de muestreo de la

primera y segunda muestra, son superiores a 3 horas en todos los meses. El valor mínimo obtenido de p90 es de 04:59 horas, concluyendo que no se cumple un algoritmo 0/3 horas en el servicio de Urgencias. Estos resultados pueden deberse a: un traslado de hospital en diciembre 2021, determinación de troponina con un tiempo de análisis de 18 minutos y a un TRL superior a 1:33 horas en el p90 en todos los meses analizados. Por lo que se ha iniciado un plan de acción para mejorar los resultados: utilizar muestra de plasma en vez de suero, disminuyendo el tiempo de retracción del coágulo y cambiar el método analítico, de troponina I a T, con 9 minutos de análisis.

Bibliografía:

- Alquézar-Arbé A., et al. Utilización e interpretación de la troponina cardiaca para el diagnóstico del infarto agudo miocardio en los servicios de urgencias, Emergencias, 2018;30:336-34.
- Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología molecular, Tiempo de respuesta en el laboratorio de urgencias, Química Clínica, 2002, vol 21-2, 80-82.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D., & White, H. D. (2019). Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. Revista española de cardiología, 72(1), 72-72.

715
VERIFICACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE RESULTADOS EN TRES MÓDULOS DEL EQUIPO ATELLICA SOLUTION DE SIEMENS

B. Casado Pellejero, V. Marcos De La Iglesia, A.I. García Sánchez, M. Díaz Ondina, B. Moreno González, C. Andrés Ledesma, M.T. García Valero, L. Pérez García.

Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.

Introducción: La norma UNE-EN ISO 15189:2013 indica que se debe establecer la comparabilidad de los resultados de las muestras de pacientes entre equipos utilizados en el laboratorio. Los equipos que utilizan el mismo método de medida, tienen las mismas especificaciones de calidad, los calibradores son intercambiables entre sí y poseen trazabilidad metrológica hasta la misma referencia, son considerados como equipo virtual único. Aún así, diversas sociedades científicas recomiendan comprobar la intercambiabilidad de resultados con muestras de pacientes con una periodicidad mínima de 2 años.

Objetivo: Verificar la intercambiabilidad de resultados de las técnicas realizadas en nuestro laboratorio, acreditadas según la norma UNE EN-ISO 15189:2013, en los tres módulos de bioquímica del analizador Atellica Solution (Siemens Healthineers).

Material y métodos: En base a la guía CLSI (C54-P) se calcula la media y el coeficiente de variación (CV) pool del nivel de control interno más próximo al nivel de decisión clínica para cada parámetro. A partir de la media se calcula el rango de concentración a seleccionar una muestra de paciente. A partir del CV pool y el criterio de aceptabilidad (%) se obtiene el número de replicados a realizar.

Se procesa el número de replicados en las muestras de pacientes, se calcula la diferencia (en %) entre las medias de las medidas más extremas y se compara con el criterio de aceptabilidad.

El análisis estadístico se realizó empleando el programa Excel.

Resultados:

Técnica	Nº replicados	Diferencia observada (%)	Criterio Aceptación (%)	
AMILASA	5	2.2	2.2	CVi/3
BILIRRUBINA TOTAL	5	4.1	6.7	CVi/3
ALT/GPT	5	6.3	7.7	ES VBD
AST/GOT	4	6.5	8.6	ES VBM
CK	5	4.8	5.0	CVi/3
CREATININA	3	2.4	5.0	Guías Clínicas
GLUCOSA	4	0.7	2.2	Guías Clínicas
LDH	2	7.5	11.5	DMP
SODIO nivel 1	3	0.7	3.2	DMP
SODIO nivel 3	3	0.9	3.2	DMP
POTASIO	5	0.6	1.4	CVi/3
CLORURO nivel 1	2	3.0	9.0	DMP
CLORURO nivel 3	5	0.2	0.4	CVi/3
PCR	2	1.0	11.4	CVi/3
PROTEINAS TOTALES	2	7.2	9.0	DMP
UREA	2	9.4	17.6	DMP
HEMÓLISIS	2	7.3	10.0	DMP
ICTERICIA	2	2.9	10.0	DMP
LIPEMIA	3	3.7	10.0	DMP

CVi: coeficiente de variación intraindividual; ES VBD: error sistemático asociado a la variación biológica deseable; ES VBM: error sistemático asociado a la variación biológica mínima; DMP: diferencia máxima permitida.

Conclusiones: Se cumplen los requisitos establecidos para todos los parámetros, por lo que se pueden considerar los equipos como equipo virtual único.

Bibliografía:

- Guía CLSI C54-P: Verification of Comparability of Patient Results Within One Health Care System.

716
VERIFICACIÓN DE LOS ÍNDICES DE HEMÓLISIS (IH) MEDIDOS CON DXC700 AU® (BECKMAN-COULTER) PARA IONES SÉRICOS (SODIO, POTASIO Y CLORO)

S. Martin Liras, S. Blanco Conde, N. Antoranz Alvarez, R. Iglesias Garcia, P. De La Fuente Alonso.

Complejo Asistencial de León, León.

La hemólisis *in vitro* es una interferencia conocida en la medida del potasio(K^+) y una razón para no comunicar resultado, haciendo un balance beneficio-riesgo entre informes erróneos y no reportarlos; pero con menor trascendencia para sodio(Na^+) y cloro(Cl^-).

El DXC700AU®(Beckman-Coulter), valora la hemólisis en forma de índice(IH), de 1 a >4, en función de la ODC medida a λ=410,480,600y800nm, aconsejando no informar K^+, Na^+, Cl- con IH ≥2, IH ≥4 y IH≥3 respectivamente. La frecuencia de hemólisis en nuestro Laboratorio es del 8.9% (IH2=4%; IH3=0.6%; IH≥4 =1.8%).

Objetivo: Comprobar la variabilidad de los iones en las muestras hemolizadas. Ajustar los límites de los IH establecidos en ficha técnica.

Materiales/métodos: Se analizaron 400 muestras: dos muestras consecutivas del mismo paciente (la primera hemolizada y la segunda no), con menos de 2 horas de diferencia en la extracción. Se midieron los iones y el ODC en el autoanalizador DXC700 AU® y la hemoglobina(Hb), por espectrofotometría a λ=555nm, en el citómetro Cell-Dyn Ruby®(Abbott). Se compararon los rangos de variaciones para cada ión por intervalo de IH establecido con el Valor de Referencia del Cambio (VRC).

Se comprobó la normalidad de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se realizó un análisis estadístico descriptivo y de frecuencias con SPSS19.

Resultados:

			IH(Nºmuestras)			
Media[Hb](g/L)			**2(n=51)**	**3(n=39)**	**4(n=43)**	**>4(n=67)**
Cell-Dyn®			0.12	0.18	0.29	0.76
DXC700AU®			0.35	0.7	1	1.7
VRC(%)	**Ión**					
±2.96	**Na^+**	Mediana(%)	-0.75	-1.33	-2.12	-4
		p0.05-p0.95	-2.53-(-1.02)	-2.96-2.23	-3.64-0	-9.55-0.65
±9.59	**K^+**	Media(%)	13.81	27.54	39.35	110.12
		p0.05-p0.95	0-27.62	8.9-46.1	9.3-78.7	7.3-220.2
±3.22	**Cl^-**	Mediana(%)	-0.88	-0.95	-0.98	-1.90
		p0.05-p0.95	-3.99-1.58	-6-2	-5.07-2	-6.96-4.77

La correlación obtenida entre la medida de Hb por DXC700 AU® y Cell-Dyn Ruby® fue de r^2=0.5541.

Conclusiones: Debido a las implicaciones de las concentraciones de iones en el diagnóstico/tratamiento de los pacientes, en la práctica diaria se pretende reducir el número de resultados artefactados, en este caso, por la hemólisis. Los IH propuestos en las especificaciones del fabricante para anular resultados son: potasio IH ≥2; sodio y cloro IH ≥3.

Valorando los resultados, podemos estar de acuerdo con el índice propuesto para el sodio; sin embargo, para el potasio se muestra un amplio rango de variabilidad para un IH=2, planteándonos la existencia de interferencias a IH=1. No lo hemos podido contrastar, ya que las recomendaciones no incluyen IH<2 como interferentes y no se solicita nueva muestra. Considerando que el K^+ es un analito fuertemente afectado por la hemólisis planteamos la posibilidad de reducir el cut of de rechazo a un IH=1, así como, tras estudios oportunos, el de otras determinaciones afectadas clásicamente.

Para el cloro, el VRC se encuentra dentro del intervalo de variabilidad para un IH=3, por lo que hemos aconsejamos disminuir el corte a IH=2 para reducir infraestimaciones en la medida.

La [Hb] por DXC700AU® fue superior, no obteniendo buena correlación entre ambos métodos, pero justificaría la propuesta planteada para potasio y cloro.

Bibliografía:

- Clifford-Mobley, O., & Sheerin, S. (2021). Verifying the haemolysis index limit for non-reporting potassium. *Annals of Clinical Biochemistry*, *58*(4), 385–387. https://doi.org/10.1177/0004563220978686

HEMATOLOGÍA Y HEMOSTASIA

717
¿ES POSIBLE IDENTIFICAR PLASMODIUM FALCIPARUM EN EL ANALIZADOR HEMATOLÓGICO?

M. Bello Rego[1], P. Martínez Loredo[1], L. Martínez Alonso[1], L. Rollán Manso[1], P. Rodríguez Caamaño[1], M. Suárez Santamaría[2], A. Fernández Nogueira[1].

[1]Hospital do Meixoeiro, Vigo; [2]Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.

Introducción: La malaria es una enfermedad causada por parásitos del género Plasmodium y trasmitida por la picadura de la hembra del mosquito Anopheles. Existen varias especies que pueden parasitar al hombre (falcipraum, ovale, vivax, malarie y knowlesi), entre ellas presentan diferencias morfológicas que se pueden utilizar para su diagnóstico.

Exposición del caso: Varón de 57 años que acude a urgencias por astenia, mialgias y fiebre desde hace 4 días. El paciente había viajado por trabajo a Brasil y a Costa de Marfil días antes. En la analítica de urgencias destaca:

Creatinina	3,32 mg/dL (0,70-1,30)
AST	135 UI/L (4-40)
ALT	117 UI/L (4-40)
CK	442 UI/L (21-308)
LDH	678 UI/L (85-240)
PCR	240.00 mg/L (0.00-8.00)
PCT	23,04 ng/mL (0.00-0,50)
Plaquetas	20 *10^**3**/µL

En el equipo Sysmex XN1000 se observan las alarmas de RET Scattergram alterado, reticulocitosis, trombocitopenia y distribución anómala de plaquetas.

Ante la presencia de trombocitotopenia, según protocolo del laboratorio se procede a revisar el frotis sanguíneo (teñido con May Grünwald-Giemsa) para discriminación de posibles agregados plaquetarios.

Durante el examen microscópico no se observan agregados plaquetarios pero se observan, en cambio, trofozoitos que parasitan hematíes. La presencia de varios trofozoítos finos parasitando los hematíes, con punto de cromatina pequeña (a veces dos), formas accolé y manchas de Maurer concuerdan con el diagnóstico de Plasmodium falciparum.

El test rápido de antígeno de Plasmodium falciparum fue negativo. Este falso negativo en el test de antígenos puede deberse a un efecto prozona o a una ausencia o variación del gen de proteína-2 rica en histidina. Se confirmó el diagnóstico de Plasmodium falciparum por gota gruesa observándose trofozoitos de P.falciparum con un índice de parasitación de 1.555.000 formas por µL. Posteriormente, se realizó una prueba confirmatoria (PCR) detectándose la presencia del genoma de Plasmodium falciparum.

Discusión: Plasmodium falciparum se observa frecuentemente en el RET scattergram, mientras que P. vivax y P. ovale raramente causan alteraciones en este scattegram. Esto se produce por la habilidad de P.falciparum de parasitar todos los estadios del eritrocito (reticulocito y eritrocitos maduros), mientras que las otras especies de Plasmodium solo infectan a los reticulocitos o eritrocitos inmaduros. Los eritrocitos maduros que son infectados por P.falciparum se parecen a reticulocitos (pseudoreticulocitos), los cuales son detectados por Sysmex XN-100 como un reticulocito e incluído en el calculo de RET. Es por ello que, podemos utilizar este parámetro para poder esclarecer la especie de Plasmodium, en tanto no tenemos los resultados de test de antigenos y PCR.

718
A PROPÓSITO DE UN CASO DE AMILOIDOSIS AL

L. Suarez Garzón, P. Ruiz Ruiz, M.J. Olivares Durán, T. Rodríguez Ruiz.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: Las amiloidosis son un grupo de enfermedades producidas por el depósito de una proteína propia con un plegamiento anómalo en distintos órganos y sistemas. Las más frecuentes son las AL (primarias) producidas por cadenas ligeras libres y las AA (secundarias) relacionadas con infecciones crónicas y enfermedades reumatológicas producida por la proteína sérica amiloide A y mucho menos frecuentes las hereditarias (por transtirretina).

Los síntomas más habituales son proteinuria, cardiomegalia, insuficiencia cardiaca y alteraciones intestinales y hepáticas.

En el caso de la amiloidosis AL ante síntomas clínicos compatibles se debe realizar analítica básica, determinación de troponinas (hsTnI) y péptido natriurético cerebral (BNP), estudio de proteínas en suero y orina: proteinograma, inmunofijación y cuantificación de inmunoglobulinas y determinación de cadenas ligeras libres en suero.

Exposición del caso: Varón de 72 años que consulta a nefrología por un cuadro de edemas con proteinuria nefrótica y dislipemia. Refiere trastornos gastrointestinales (diarrea) desde hace unos 6 meses. Ante la sospecha de amiloidosis primaria se le solicita bioquímica básica (disminución de proteínas totales e inmunoglobulinas y aumento de colesterol y triglicéridos) cadenas ligeras libres en suero (kappa libre= 1848 mg/dL (3,3-19,4)), troponina (162,8 pg/mL (2,3-19,8)), péptido natriurético cerebral (940 pg/mL (1-100)), hemograma y estudio de presencia de componente monoclonal en suero y orina de 24 horas (presencia de componente monoclonal cadena ligeras libres kappa en orina).

Ante la elevación de las cadenas ligeras kappa libre en suero y orina se realizó una biopsia para determinar la presencia de sustancia amiloide. Se realiza biopsia de médula ósea y renal observándose en ambas muestras sustancia hialina que tiñe con Rojo Congo. En el estudio inmunohistoquímico se observa negatividad para amiloide AA con positividad predominante para cadena ligera kappa. En médula ósea se observa un aumento de células plasmáticas (CP) con restricción para cadena ligera kappa. La presencia de cadena ligeras confirma el diagnóstico de amiloidosis AL con afección renal y cardiaca (sospecha de

afección digestiva). Tras el diagnóstico el paciente sufrió un agravamiento rápido de la enfermedad falleciendo a los tres meses del mismo.

Discusión: La amiloidosis es una entidad particularmente difícil de diagnosticar ya que sus síntomas son comunes a las de otras patologías y las pruebas de imagen, suero y orina son sugestivas, pero no diagnósticas de la enfermedad. El laboratorio juega un papel fundamental en el diagnóstico, pronóstico y seguimientos de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial debe establecerse entre AL y MM con amiloidosis asociada en base de la distinta expresión clínica, si un paciente presenta un cuadro de AL y no tiene manifestaciones de mieloma (CRAB), se considerará que tiene AL. En caso de presencia de sustancia amiloide rojo Congo positiva sin datos de proliferación clonal de CP (no componente monoclonal en suero y/o orina) se debe descartar otras formas de amiloidosis como la familiar o cardiaca senil. Si existe mutación de la transtirretina se trataría de una amiloidosis familiar y si la proteína no está mutada hablaríamos de una amiloidosis senil.

Bibliografía:

- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnóstico, pronosis, and treatment. An J Hematol. 2022 Jun 1;97 (6): 818-829.
- Cibeira MT, Bladé J. Amiloidisi primaria: diágnostico, pronóstico y tratamiento. Haematologia. 2011 96:13-17

719
A PROPÓSITO DE UN CASO: COMPROMISO VITAL EN UN PACIENTE CON ANEMIA Y TROMBOPENIA

A. López Ramal, A. Rochina Astorga, S. Gutiérrez Palomo, E. Pérez López, A. Romero Casanova.

Hospital General Universitario de Elche, Elche.

Introducción: La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un tipo de microangiopatía trombótica considerada una urgencia médica por su elevada mortalidad sin una rápida actuación. En esta patología, la destrucción de eritrocitos y plaquetas en los vasos sanguíneos puede verse acompañada por la aparición de microtrombos que ocasionan lesiones en algunos órganos, presentando los pacientes manifestaciones neurológicas, digestivas, cardíacas y/o renales. Su origen suele ser adquirido y es mayoritaria en mujeres (3:1) con una edad media al diagnóstico de 40 años. Su diagnóstico definitivo se alcanza con la demostración de una actividad de la proteasa ADAMTS13 inferior al 10%, siendo la plasmaféresis el tratamiento de elección (Joly et al., 2019).

Exposición del caso: Mujer de 52 años, hipertensa, diabética tipo 2, sin otras patologías destacadas, que acude de madrugada al Servicio de Urgencias por haber presentado hace 30 minutos afasia e hipoestesia en el miembro superior derecho (ya remitido), asociadas a astenia y debilidad generalizadas. Hace 48 horas presentó un episodio de vómitos y una deposición líquida sin productos patológicos. Niega cualquier ingesta en mal estado y se encuentra afebril.

En una primera exploración no se identifican lesiones neurológicas, cardíacas ni pulmonares; siendo reseñable únicamente la presencia de edemas en miembros inferiores. Se solicita un análisis de sangre y orina (oligoanuria; volumen para sedimento: 2,5 mL), y entre los resultados destacan:

Tabla 1. Resultados analíticos patológicos.

Parámetro (unidades)	Valor	Valores de referencia
Bioquímica suero		
Urea (mg/dL)	179	15-36
Creatinina (mg/dL)	5,05	0,52-1,04
Proteína C reactiva (mg/L)	42,9	<0,5
Hematimetría (sangre total EDTA)		
Hematíes/µL	$2,72*10^6$	$(3,80-5,20)*10^6$
Hemoglobina (g/dL)	7,6	12,0-15,5
Plaquetas/µL	$10*10^3$	$(130-450)*10^3$
Orina reciente		
Hematíes/campo	12-20	Negativo

Se realiza un frotis de sangre periférica en el que se confirma el valor de plaquetas y se observa un 6% de esquistocitos. A la petición se le añaden más pruebas diagnósticas para confirmar la hemólisis y su origen:

Tabla 2. Ampliación analítica.

Parámetro (unidades)	Valor	Valores de referencia
Sangre total EDTA		
Reticulocitos (%)	5,63	0,50-2,50
Test de Coombs directo	Negativo	Negativo

Los esquistocitos en sangre periférica, marcadores renales y hemolíticos patológicos y la negatividad del test de Coombs orientan el diagnóstico haciaa una microangiopatía trombótica con afectación gastrointestinal, renal y neurológica. El diagnóstico diferencial se realiza entre dos patologías principales: síndrome urémico hemolítico típico (si hay presencia de toxina *Shiga*) y PTT (si actividad de ADAMTS13 <10%). Al día siguiente, el diagnóstico de PTT es confirmado. Se realiza la determinación de anticuerpos anti-ADAMTS13, que resulta negativa, y se inicia la plasmaféresis, ingresando la paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos. Durante el ingreso, la paciente presenta múltiples hemorragias digestivas, sin mejoría analítica significativa, y fallece dos semanas después.

Discusión: Este caso pone de manifiesto el valor del laboratorio para alertar sobre la presencia de indicadores de patologías concretas (en este caso la presencia de esquistocitos unida a trombopenia) y la obligación del profesional del laboratorio de orientar al clínico para agilizar la toma de decisiones, especialmente en patologías que requieran una rápida actuación como el caso de la púrpura trombocitopénica trombótica.

Bibliografía:

- Joly, B. S. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Expert review of hematology, 12(6), 383–395.

720
A PROPÓSITO DE UN CASO: FROTIS POR TROMBOCITOPENIA Y ALGO MÁS

M. Bello Rego, M. Suárez Santamaría, V. López Gómez, L. Garcia Frean, M.J. Lorenzo Lorenzo, L. Rollan Manso, L. Martinez Alonso, A. Fernandez Nogueira.

Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro, Vigo.

Introducción: La malaria es una enfermedad infecciosa producida por un parásito del género Plasmodium. La forma más frecuente y grave de la enfermedad se debe a P. Falciparum y su diagnóstico se basa en la demostración del parásito en sangre periférica mediante visualización directa y/o detección genómica del antígeno. Es relevante su diagnóstico urgente por la potencial gravedad del cuadro clínico que genera al destruir los hematíes generando anemia y visceromegalia. La persistencia de parásitos en sangre periférica no es sinónimo de resistencia. El seguimiento tras el inicio del tratamiento ha de hacerse con técnicas microscópicas (frotis y gota gruesa) y no con técnicas antigénicas ni moleculares, ya que ambas pueden seguir siendo positivas después de la curación. Se recomienda la realización de frotis y gota gruesa a diario durante los primeros 3 días, en el día 7 (debe ser negativa con independencia del fármaco utilizado y el grado de parasitemia inicial) y, en el día 28 para detectar fracasos terapéuticos tardíos.

Exposición del caso: Presentamos el caso de un varón de 57 años que acude el 29 octubre a Urgencias por astenia, mialgias y fiebre hace 5 días. Como antecedentes personales destaca hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia y bypass gástrico. Refiere un viaje a Costa de Marfil 20 días en los días previos, sin haber recibido profilaxis de malaria.

A la exploración se objetiva esplenomegalia, hiperbilirrubinemia, deterioro de la función renal e hiperlactacidemia. Destaca una trombocitopenia severa, por lo que se solicita un frotis de sangre periférica que pone de manifiesto abundantes parásitos intraeritrocitarios. Las formas observadas son anillos, que se corresponden con trofozoitos de Plasmodium. La presencia de dos manchas de cromatina en los anillos y la presencia de formas Accolé, formas de anillo unidas a la membrana del hematíe, orienta hacia una parasitación por *Plasmodium falciparum*.

Asimismo el paciente es diagnosticado de neumonía bilateral por SARS-COV2, requiriendo ingreso en UCI por fallo hepático. Durante la estancia hospitalaria el paciente recibió tratamiento antimalárico con Artesunato endovenoso. Tras la buena evolución de su enfermedad el paciente recibe el alta el 19 de noviembre. El 1 de diciembre acude nuevamente a Urgencias por síndrome febril en relación con recurrencia de malaria. Se solicita estudio de resistencias y se inicia tratamiento con atovacuona/proguanil y doxiciclina oral con mejoría clínica, descenso de la carga parasitaria hasta su negativización y normalización hematimétrica, por lo que se procede al alta. Al mes el paciente se encuentra asintomático y controles en rangos de normalidad. El análisis de resistencias reveló genes de resistencia parcial a pirimetamina y sulfadiazina, sin embargo no fueron detectados genes de resistencia a artemisinas, cloroquina, mefloquina, quinina y atovaquona.

Discusión: A pesar de los grandes avances tecnológicos y el desarrollo de nuevos parámetros en hematología, el frotis de sangre periférica es la prueba fundamental para el diagnóstico de la malaria. En el presente caso, el paciente recibió un diagnóstico temprano de la enfermedad gracias a la realización del frotis, un diagnóstico temprano que permitió un tratamiento adecuado y la supervivencia del paciente.

Bibliografía:

- Garcia LS. Malaria. Clin Lab Med. 2010 Mar;30(1):93-129. doi: 10.1016/j.cll.2009.10.001. PMID: 20513543.
- Milner DA Jr. Malaria Pathogenesis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Jan 2;8(1):a025569. doi: 10.1101/cshperspect.a025569. PMID: 28533315; PMCID: PMC5749143.
- Su XZ, Lane KD, Xia L, Sá JM, Wellems TE. *Plasmodium* Genomics and Genetics: New Insights into Malaria Pathogenesis, Drug Resistance, Epidemiology, and Evolution. Clin Microbiol Rev. 2019 Jul 31;32(4):e00019-19. doi: 10.1128/CMR.00019-19. PMID: 31366610; PMCID: PMC6750138.

721
A PROPÓSITO DE UN CASO: IMPORTANCIA DEL MDW COMO NUEVO BIOMARCADOR DE SEPSIS EN EL HEMOGRAMA

R.J. García Martínez[1], S. Torres Robledillo[1], G. Velasco De Cos[1], L. García Martínez[2], R. Cobo Diaz[1], A. Fuente Alonso[1], S. Fernandez Luis[1], M.J. Muruzabal Sitges[1].

[1]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; [2]Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: El ancho de distribución de monocitos (MDW) es un nuevo parámetro citométrico que se correlaciona con el aumento en la variabilidad morfológica de los monocitos por su activación como respuesta a infecciones bacterianas, virales o fúngicas. Recientes estudios avalan el MDW como un prometedor biomarcador temprano de sepsis. La sepsis es una emergencia médica y su detección puede ser tardía, por lo que es crucial mejorar una identificación temprana.

Exposición del caso: Mujer de 82 años a la que desde su centro de atención primaria se solicita un hemograma donde destaca una leucocitosis de 28.1x10^9 leucocitos/L [3.0-10.0] con neutrofilia de 24.9x10^9 neutrófilos/L [1.4-7.5] y un MDW de 28.5 [<21.5]. Tras el hallazgo de estos resultados desde el laboratorio clínico ampliamos una proteína C reactiva que resulta ser de 26.0 mg/dL [0.1-0.5]. Al día siguiente, la mujer de 82 años fue derivada al servicio de urgencias por su médico de atención primaria con motivo de elevación de los reactantes de fase aguda. Presentaba un cuadro de 10 días de evolución con náuseas, distención y dolor abdominal. La mujer presentaba una procalcitonina de 1.71 mg/dL [<0.1], fue diagnosticada de infección de origen abdominal, empezó tratamiento antibiótico y fue ingresada en el servicio de Medicina Interna. A los pocos días de ingreso se solicitó un TAC abdominal y fue diagnosticada de una perforación de víscera hueca. Se decide realizar una cirugía de urgencia, pero la paciente no mejora y se acaba certificando su *éxitus.*

Discusión: El MDW es un parámetro citométrico útil y novedoso exclusivo de los analizadores Beckman Coulter de hematología DxH 900 y DxH 690T. Es un nuevo biomarcador de sepsis de aparición precoz, de bajo coste que puede

preceder a otros biomarcadores como la proteína C reactiva o procalcitonina. Se informa automáticamente al solicitar el hemograma, a diferencia de otros biomarcadores de sepsis que se solicitan cuando hay sospecha de sepsis. El MDW junto con el número total de leucocitos es un indicador temprano de sepsis con un valor predictivo negativo alto (93-97%) y, además, teniendo en cuenta otros síntomas clínicos del SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) puede ayudar al inicio temprano de la terapia antimicrobiana.

Bibliografía:

- Luisa Agnello, Monocyte distribution width (MDW) as a screening tool for sepsis in the Emergency Departament, Clin Chem Lab Med 2020; 58(11): 1951-1957.

722
A PROPÓSITO DE UN CASO: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA M2 EN UN PACIENTE DE 6 AÑOS

Y. Fernández Cladera, C. Ferrer Moure, F. Gómez Bernal, E. Laburu Dañobeitia.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

Introducción: Las leucemias agudas (LA) conforman un grupo heterogéneo de neoplasias clonales que surgen de la transformación maligna de células hematopoyéticas. Se caracterizan por presentar un acúmulo de células malignas anormales en la médula ósea y en la sangre, lo que provoca un fallo medular (anemia, neutropenia, trombopenia) e infiltración de diversos órganos.Es la neoplasia infantil más frecuente (30%), pero la mayoría suelen diagnosticarse en la edad adulta. En los niños prevalece la leucemia linfocítica aguda (LLA). En cambio, en los adultos, prevalece la leucemia mieloide aguda (LMA).

Los diferentes tipos de LA se clasifican en función de la citomorfología, la citogenética, el inmunofenotipo y la biología molecular. Es necesario presentar un 20% o más de blastos en médula ósea para clasificarla como LA.

La LMA tipo M2 con maduración se caracteriza por presentar blastos con gránulos y bastones de Auer. Además, en un 40% de los casos se suele asociar a una alteración citogenética, la t(8;21).

Exposición del caso: Paciente varón de 6 años remitido de su centro de salud por presentar edema palpebral izquierdo de una semana de evolución. Presentaba desde hacía una semana visión doble, vertical, unilateral y transitoria al despertarse que desaparecía durante la mañana. También refirió cansancio matutino en los últimos días. El médico de guardia decide realizar una interconsulta a oftalmología junto a una prueba de imagen. El diagnóstico del paciente en ese momento fue "Dacrioadenitis y dacriocistitis con celulitis pre y postseptal". Se decide realizar una analítica de control para poder ingresar al paciente y administrarle antibioterapia endovenosa.

El Laboratorio de Urgencias recibe las muestras del paciente y tras analizar el hemograma observa una hemoglobina de 8,8 g/dL; unas plaquetas de $75x10^3/mm^3$ y unos leucocitos de $16,62x10^3/mm^3$ con monocitos $8,74x10^3/mm^3$. El escatergrama del analizador presenta una distribución anómala de los leucocitos incapaz de diferenciarlos. Además, el analizador nos indica una alarma de blastos. Se decide realizar frotis sanguíneo, donde se visualizan un 62% de blastos. Estas células son elementos de talla intermedia con relación núcleo/citoplasma elevada. Presentan núcleos de aspecto irregular, cromatina laxa en la que se aprecian de 1 a 4 nucléolos. Citoplasma con refuerzo basófilo y se objetivan de forma ocasional bastones de Auer y fina granulación. Estos hallazgos se notifican al Servicio de Hematología, que decide realizar un aspirado de médula ósea para estudiar la citomorfología, la citometría de flujo, la citogenética y la biología molecular.

Presentaba una médula ósea hipercelular con un recuento celular del 26% de blastos. Respecto a la citogenética, se observaba una translocación entre los cromosomas 8 y 21, entre las bandas 8q22 y 21q22.

Por lo tanto, el diagnóstico fue un debut leucémico clasificado como Leucemia Mieloide Aguda M2 con maduración.

Discusión: El Laboratorio de Urgencias representa el primer filtro de las analíticas del Servicio de Urgencias. Por ello es importante la realización del frotis sanguíneo en hemogramas con un escatergrama anómalo para la detección inicial de enfermedades hematológicas y proceder al adecuado tratamiento de éstas.

Bibliografía:

- Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. Pediatr Int. 2016 Feb; 58 (2): 71-80. doi:10.1111/ped.12865. PMID: 26645706
- J.M. Moraleda Jiménez. Pregrado de Hematología. 4ª Edición. Socidedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2017.

723
A PROPÓSITO DE UN CASO: TRICOLEUCEMIA VARIANTE

M. López Melchor, M. Miró Fernández, A. Guzmán Olmedo, M.B. Esteban Jiménez, E.M. Jiménez Medina.

Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda.

Introducción: Según la OMS, la tricoleucemia es un síndrome linfoproliferativo crónico caracterizado por la presencia en sangre periférica de células linfoides B maduras, de citoplasma aumentado con prolongaciones o vellosidades, infiltración linfocitaria difusa en médula ósea y en la pulpa roja esplénica.

Es una enfermedad poco frecuente y de progresión lenta con buen pronóstico, más habitual en hombres de edad adulta. Los pacientes suelen presentar astenia, dolor en hipocondrio izquierdo y otros síntomas inespecíficos, pancitopenia y esplenomegalia.

Los linfocitos de sangre periférica son de tamaño mediano-grande, núcleo de cromatina reticulada, sin nucléolo y abundante citoplasma con prolongaciones. El diagnóstico se confirma por el inmunofenotipo con expresión de CD20, CD22, CD11c, CD103, CD25 y CD123 y la mayoría de los casos suelen presentar la mutación V600E del oncogen BRAF.

El tratamiento de la tricoleucemia no es primordial dada la lentitud del desarrollo de la enfermedad y se realiza con quimioterapia. La supervivencia a 10 años es del 90% aproximadamente llegando incluso a la remisión completa.

Exposición del caso: Mujer de 100 años, sin antecedentes destacables excepto limitación a la deambulación, camina con andador lentamente, reflujo, digestiones pesadas, molestias en el hipocondrio izquierdo, artritis gotosa e hipertensión, que acude al su médico de Atención Primaria para una revisión analítica. Los resultados más destacables son Hb 7.7g/dL, leucocitos 86.49 $\cdot 10^3$uL, neutrófilos 4.8%, linfocitos 33.5%, monocitos 62.9%, creatinina 1.31 mg/dL, ferritina 18.4 ng/mL e hierro 15 ug/dL.

Se realiza el frotis de sangre periférica y se observa leucocitosis a expensas de linfocitos de tamaño grande, núcleo maduro, algunos tienen nucléolo visible, citoplasma amplio y con vellosidades y de la serie roja destaca hipocromía, microcitosis y ovalocitos frecuentes.

Ante estos resultados se contacta con la paciente para que acuda a la consulta de hematología. Se amplía estudio con el inmunofenotipo de sangre periférica que advierte de una población que supone el 80% del total de la serie linfoide, que expresa fenotipo inmunológico CD45++ CD19+ CD20++ CD23- CD5- CD103+/- CD123- CD27+ CD305++ CD22+ CD11b++ e Inmunoglobulina Lambda de intensidad moderada. Compatible con síndrome linfoproliferativo B, sugestivo de Tricoleucemia variante. El resultado del estudio de la mutación del oncgen BRAF-V600E es negativo.

La paciente no es candidata a tratamiento quimioterápico por fragilidad y la familia prefiere seguimiento desde Atención Primaria. En la actualidad la paciente está estable con mejoría de la anemia por tratamiento con hierro, Hb 11 g/dL.

Discusión: El diagnóstico más habitual es a través de una analítica de rutina ya que la progresión es muy lenta y puede permanecer estable durante muchos años, la complicación más frecuente es anemia severa.

En este caso, el hallazgo de la linfocitosis y la visualización del frotis encaminó la sospecha de la enfermedad hematológica, cuyo diagnóstico se confirmó con la realización del inmunofenotipo. Dada la edad y fragilidad de la paciente, lo mejor es realizar el seguimiento por parte de Atención Primaria y el servicio de urgencias ante la posible necesidad transfusión de hemoderivados.

Bibliografía:

- World Health Organization Classifications of Tumors: Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2001.
- Sherman MJ. An Assessment of the Usefulness of Immunohistochemical Stains in the Diagnosis of Hairy Cell Leukemia. Am J Clin Pathol 2011;136:390-399.
- Kreitman RJ. Update on hairy cell leukemia. Clin Adv Hematol Oncol. 2018 Mar;16(3):205-215.

724
ALTERACIONES EN LA HEMOSTASIA PERIOPERATORIA, ACIDOSIS EN LA CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

I. Rodríguez Martín, S. Delgado Macías, J.L. Rubio Prieto, J.M. Guerrero Montávez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: La acidosis en cirugía cardiovascular asociada a circulación extracorpórea (CEC), está relacionada, principalmente, con la isquemia, la transfusión de hemoderivados y del exceso de administración de NaCl durante la reanimación.

La acidosis afecta a casi todas las fases del proceso de coagulación: las plaquetas alteran su estructura, la actividad de los complejos constituidos por factores de coagulación disminuye, desciende la producción inicial de trombina (principal hecho responsable de la hemorragia coagulopática) y se produce una mayor degradación del fibrinógeno.

Objetivos: Evaluar los efectos de la acidosis en las diferentes fases del proceso de coagulación.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo realizado en 111 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular asociada a CEC. Los pacientes fueron divididos en dos grupos. El grupo 1 (N=41) lo constituyen aquellos pacientes que desarrollaron acidosis (PH<7,35) durante la intervención quirúrgica. El grupo 2 (N=70) lo forman aquellos pacientes cuyo PH sanguíneo se mantuvo en rangos normales durante la cirugía (PH=7.35-7.45). La medición del PH se realizó a través de gasometría arterial.

Además, utilizando la misma muestra de sangre del paciente, se llevó a cabo un estudio completo del proceso hemostático a través de tromboelastometria rotacional.

Resultados: Los resultados obtenidos fueron analizados utilizando el programa informático spss. Las variables fueron representadas como medias (±desviación estándar) y la comparación entre ellas se realizó mediante el test T de Student para muestras Normales. Se consideró significativamente estadístico p<0.05.

	Valores Normales	GRUPO 1 (N=41)	GRUPO 2 (N=70)	
PH	7.35-7.45	7.32 (±0.23)	7.41 (±0.75)	p=0.04
CT fibtem	-	76.5 (±10.11)	76.9 (±13.91)	p=0.06
A10 fibtem	7-23 mm	13.03 (±5.17)	12.94 (±6.90)	p=0.86
MCF fibtem	9-25 mm	13.83 (±5.18)	13.70 (±7.37)	p=0.98
CT heptem	100-240 s	178.27 (±23.38)	175.74 (±18.00)	p=0.13
CFT heptem	30-110 s	94.17((±31.66)	99.44(±34.90)	p=0.56
A10 heptem	44-66 mm	49.05(±9.18)	49.11(±7.51)	p=0.72
MCF heptem	50-75 mm	56.32(±5.89)	54.89 (±6.55)	p=0.44

Conclusiones: En nuestro caso, no se ha observado influencia del PH, significativamente estadística, en ninguna de las fases que constituyen el proceso de hemostasia. Relacionamos estos resultados con diferentes factores. En primer lugar, en el entorno quirúrgico es un entorno muy controlado, así pequeños cambios en PH son rápìdamente revertidos, así como alteraciones en los parámetros de tromboelastometría son corregidos con diferentes fármacos/productos hemoderivados. En segundo lugar, posiblemente se observen diferencias significativas en PH más extremos que los tomados en este estudio. Pos último, un mayor número de pacientes tendría un mayor poder estadístico.

Bibliografía:

- Johansson PI, Solbeck S, Genet G, Stensballe J, Ostrowski SR. Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery: an update. Scand Cardiovasc J.2012;46:194-202.
- Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. Blood.1990;76:1680-97.
- González M. Fisiopatología y técnicas de circulación

extracorpórea. 2º ed. Madrid (España):Ergon; c2012. Capítulo 24, Hemodilución y conservación de la sangre en la bomba de circulación extracorpórea;p.291-306.

725
ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE DISTINTOS MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA [TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (TTPa, ratio) EN PACIENTES ANTICOAGULADOS CON HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF)

M. Suárez Santamaria, L. Garcia Frean, M.J. Lorenzo Lorenzo, M. Bello Rego, L. Rollan Manso, L. Martinez Alonso, P. Rodríguez Caamaño, A. Fernandez Nogueira.

Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro, Vigo.

Introducción: El TTPa es una de las pruebas que evalúan la vía intrínseca de la coagulación. La prueba consiste en medir el tiempo de coagulación del plasma citratado en presencia de tromboplastina parcial (la fracción fosfolipídica de la tromboplastina, denominada cefalina), un activador de carga negativa e iones calcio. Los resultados obtenidos son fuertemente dependientes de la sensibilidad del reactivo utilizado y del sistema de detección del coágulo, por lo que cada laboratorio debe establecer sus propios valores de referencia.

Objetivo: Evaluación de la concordancia de los resultados de hemostasia (TTPa) en pacientes a tratamiento con HNF entre dos plataformas de análisis y reactivos de distinta sensibilidad y la consideración de la convivencia de ambos métodos.

Material y métodos: Estudio prospectivo de 99 muestras de plasma citratado de 19 pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel en los servicios de UCI y REA sometidos a tratamiento anticoagulante con HNF durante tres meses (noviembre - enero de 2022). La determinación del TTPa se realizó mediante la tecnología Siemens Sysmex CS-5100 y Werfen ACL Top 700 con los reactivos *Actin FS,* que utiliza fosfátidos purificados de soja y ácido elágico, y *Hemosil Synthasil,* que utiliza fosfolípidos sintéticos, respectivamente. El valor poblacional para cada uno de los reactivos fue de 24,6 para Actin FS y 30,5 segundos para Hemosil Synthasil. El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa MedCalc, utilizando la regresión de Passing-Bablok, para conocer si los métodos son intercambiables, el diagrama de Bland-Altman y el índice Kappa para determinar su grado de concordancia.

Resultados: Recta de regresión de Passing-Bablok; y= -0,511 + 1,396 x (siendo x: TTPa Hemosil Synthasil e y: TTPa Actin FS). En dicha regresión se observaron diferencias significativas sistemáticas (IC95% ordenada en el origen; -1,060—0,164) y proporcionales (IC95% pendiente; 1,151-1,761).

Coeficiente de correlación de spearman; 0,720 (IC95% 0,609-0,803).

En el diagrama de Bland-Altman se obtuvo una diferencia media de 0,171 (IC95% -0,086—0,256 p=0,0001), siendo mas bajos los valores de ratio TTPa para el reactivo Hemosil Synthasil.

El índice Kappa fue de 0,499 (IC95% 0,398-0,599).

Conclusiones. En base a los resultados obtenidos, podemos considerar que, aunque existe una concordancia y correlación moderada de resultados en la determinación de TTPa en pacientes anticoagulados con HNF por ambos métodos, los resultados no son intercambiables, por lo que no deben coexistir ambas tecnologías. Se debe establecer un protocolo de realización de TTPa que incluya la determinación de la hemostasia por el mismo método de análisis en estos pacientes, o bien dosificar la heparina no fraccionada en base a los niveles de heparina terapéutica o la determinación del factor Anti Xa.

Bibliografía:

- Bland JM, Altman DG. Stadistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986 Feb 8;1(8476):307-10.

726
ANEMIA HEMÓLITICA COMO PRESENTACIÓN ATÍPICA EN LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B12

R. Lahoz Alonso, N. Romero Sánchez, R. González Sánchez, A. Escobar Medina, C. Sánchez Ovejero, P. Esteve Alcalde.

Hospital Ernest Lluch de Calatayud, Calatayud.

Introducción: La anemia hemolítica es una manifestación infrecuente del déficit de vitamina B12. La importancia de la sospecha y detección de esta deficiencia radica en que una intervención terapéutica adecuada permite revertir de manera eficaz el cuadro clínico.

Exposición del caso: Paciente varón de 91 años que se encuentra letárgico, decaído y lívido. No dolor abdominal ni náuseas. En la exploración se observa discreta ictericia conjuntival y palidez cutánea. Antecedente de anemia ferropénica.

Se cursó analítica rutinaria observándose anemia severa con pancitopenia y signos de hemólisis (tabla 1).

Parámetro	Resultado	Valores de referencia
LDH	733 U/L	135-225
Bilirrubina total	3,07 mg/dL	≤ 1,1
Bilirrubina directa	0,82 mg/dL	≤ 0,3
Leucocitos	2,44 mil/mm^3	4-8,5
Plaquetas	89 mil/mm^3	150-450
Hematíes	1,68 mill/mm^3	4,5-5,5
Hemoglobina	6,5 g/dL	13-17
Hematocrito	18,9%	40-52
VCM	112,5 fL	80-110
HCM	38,7 pg	27-34

Tabla 1. Resultados bioquímicos y hemáticos del análisis sanguíneo.

Para excluir causas inmunológicas de hemólisis se realizó la prueba de Coombs directo siendo negativo.

En la revisión del frotis de sangre periférica se observó macrocitosis, policromasia, anisocitosis y poiquilocitosis. Estos hallazgos motivaron la ampliación del estudio con las determinaciones de B12 y fólico (tabla 2).

Parámetro	Resultado	Valores de referencia
Vitamina B12	<100ng/L	200-900
Ácido fólico	2,46 ug/L	2,8-26,8

Tabla 2. Resultados de la ampliación de pruebas en suero.

Con todo ello, el diagnóstico fue anemia hemolítica relacionada con déficit de B12.

Se derivó al paciente a Urgencias y como tratamiento se indicaron estas vitaminas. Todos los parámetros y manifestaciones clínicas se normalizaron transcurridos unos meses.

Discusión: La anemia megaloblástica es más frecuente en edades avanzadas y se debe usualmente al déficit de B12 o ácido fólico, necesarios para la maduración del ADN y la maduración nuclear ya que participan en la regeneración de tetrahidrofolato y la conversión de homocisteína en metionina. Su deficiencia da como resultado una hematopoyesis ineficaz y una acumulación de homocisteína en suero.

La deficiencia de vitamina B12, dependiendo de la gravedad y duración de la enfermedad, puede presentarse con múltiples hallazgos hematológicos y neurológicos. Aproximadamente el 10 % de los pacientes sufren complicaciones hematológicas graves, como pancitopenia, pseudomicroangiopatía, anemia severa, o hemólisis, si bien la anemia hemolítica secundaria es rara. Se propone en la literatura como posible etiología de la hemólisis, tanto intravascular como intramedular, los niveles elevados de homocisteína, atribuyéndose a sus características pro-oxidantes la causa del daño endotelial y la subsiguiente microangiopatía, si bien el mecanismo real sigue siendo desconocido. Aunque no se determinaron los niveles de homocisteína en el paciente, sí presentaba otros parámetros indicativos de hemólisis (LDH y bilirrubina elevadas).

También es importante la observación del frotis de sangre periférica, poniendo de manifiesto la anemia, macrocitosis (VCM >100 fL), anisocitosis y poiquilocitosis, pudiendo estar acompañada de leucopenia o plaquetopenia, como se vio en este caso. También es frecuente la presencia de pleocariocitos si bien no fueron observados. Dado que el paciente no presentó compromiso renal ni neurológico, se descartaron como diagnósticos diferenciales el síndrome urémico hemolítico, así como la púrpura trombocítica trombótica.

Bibliografía:

- Cheema A. *et al*. Hemolytic Anemia an Unusual Presentation of Vitamin B12 Deficiency. Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases Vol 6. 2018. 285.
- Bolaños-Barrantes K. *et al*. Deficiencia de vitamina B12: una presentación atípica. Acta Médica Costarricense. Vol 61. 2019. 183-186.
- Merino A. Manual de Citología de Sangre Periférica y Líquidos Biológicos. 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana. 2020. 95-98.

727
ANEMIA HEMOLÍTICA TRAS TRATAMIENTO ESTÉTICO

J.Á. López Albaladejo, P. Izquierdo Martínez, R. Martínez López, M.Á. Juncos Tobarra, M. Rubio Batlles.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: La enfermedad por crioaglutininas constituye un tipo de anemia hemolítica de baja incidencia desencadenada, de forma más frecuente, por el depósito de inmunocomplejos IgM-C3d sobre la membrana de los eritrocitos *in vivo*. Este fenómeno ocurre cuando la temperatura es inferior a 37°C, y de forma óptima entre los 3-4°C, originando tanto interferencias analíticas por el fenómeno de aglutinación en los hematíes, como múltiples signos de hemólisis -principalmente extravascular- en el paciente afectado.

Exposición del caso: Mujer de 54 años que acude a Urgencias por malestar general de una semana de evolución acompañado de disnea, astenia, febrícula, artromialgias y orinas oscuras. Se solicita test de antígeno de SARS-Cov-2 con resultado negativo.

En la analítica urgente destaca: ALT: 96 [5-33 U/L], LDH: 1233 [135-250 U/L], ferritina: 19542 [15-150 ng/mL], índice ictérico: 6, PCR: 67.1 [0-5 mg/L] y creatinina: 0,90 [0,5-0,9 mg/dL]. En el hemograma se observa: hemoglobina: 6.9 [12-16 g/dL], hematíes: 0.92 [4-5.2x10^6/µL], VCM: 97.2 [80-95 fL], CHCM: 75.1 [27-31 pg], leucocitos: 24,13 [4-10x10^3/µL] y neutrófilos: 18,18 [1,8-7,5x10^3/µL]. En la revisión del frotis de sangre periférica se objetiva una aglutinación masiva de la serie roja con abundantes eritroblastos.

Con la sospecha de anemia hemolítica se solicitan pruebas cruzadas que revelan positividad para anticuerpos irregulares. En el Coombs directo se observa un resultado positivo poliespecífico (++), anti-IgG (-) y anti-C3d (++). Además, estudios posteriores informan la presencia de crioaglutininas.

El primer día de ingreso destacan: LDH: 3776 [135-250 U/L], ferritina: 40160 [15-150 ng/mL], AST: 1124 [5-32 U/L], ALT: 669 [5-33 U/L], PCR: 123 [0-5 mg/L], haptoglobina: 4 [30-200 mg/dL], creatinina: 1.81 [0,5-0,9 mg/dL], dímero D: >500.000 [45-500 µg/L] y reticulocitos: 92,4 [40-57x10^3/µL]. Panel de serología microbiana, hemocultivos, antígeno de Legionella y Neumococo en orina: negativos. Cribado de autoinmunidad de ANAs y ENAs: negativo.

La paciente refiere que en los días previos se había sometido a tratamiento estético de criolipólisis y había ingerido setas silvestres. Se la diagnostica de anemia hemolítica autoinmune (AHA) por crioaglutininas en el contexto de la crioterapia tras descartar un posible foco infeccioso, y se asocia el deterioro hepático a intoxicación alimentaria. La analítica mejora durante el ingreso tras el cese del estímulo, principalmente reactantes de fase aguda, transaminasas, función renal y LDH.

Discusión: La AHA por crioaglutininas se puede presentar de forma aguda en el curso de procesos infecciosos, enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos y, de forma más inusual, tras la exposición al frio. La criolipólisis es un tratamiento mínimamente invasivo basado en la inducción de pulsos de -5 a -15ºC durante ciclos de 60-120', que provocan una apoptosis adipocitaria. Esta práctica conlleva riesgos asociados, como paniculitis,

y está contraindicada en casos de crioglobulinemia y/o hemoglobinuria paroxística nocturna. Además, no se han encontrado casos similares en la bibliografía consultada.

Desde el laboratorio es importante destacar al clínico los resultados artefactados del recuento eritrocitario y, en consecuencia, de la CHCM junto a la observación del frotis. Estos hallazgos ofrecen una orientación diagnóstica al clínico de sospecha de AHA por crioaglutininas previo a la solicitud de pruebas complementarias para su estudio.

Bibliografía:

- Avram, M. M. Cryolipolysis™ for subcutaneous fat layer reduction. *Lasers in Surgery and Medicine*, *41*(10), (2009), 703–708.
- Hedayati, B. Adverse Events Associated With Cryolipolysis: A Systematic Review of the Literature. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery*, *46*, (2020), S8–S13.
- Lipner, S. R. Cryolipolysis for the treatment of submental fat: Review of the literature. *Journal of Cosmetic Dermatology*, *17*(2), (2018), 145–151.

728
ANEMIA MEGALOBLÁSTICA SEVERA EN PACIENTE CON LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA

A.M. Cerón Moreno, V. Martínez Pina, P.J. Sánchez Carretero, M. Navarro Rey, M. Expósito García, M. Caparrós Guerrero, D. Antón Martínez, I. Cebreiros López.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción: La anemia megaloblástica está causada por una síntesis defectuosa del ADN de los precursores hematopoyéticos, lo que provoca una eritropoyesis inadecuada y hemólisis intramedular. La macrocitosis (volumen corpuscular medio >100 fL) es la característica principal de esta patología, aunque la leucopenia y la trombocitopenia también están presentes a menudo. Los síntomas abarcan palidez cutánea, taquicardia, disnea, astenia, irritabilidad, debilidad muscular y malestar gastrointestinal. (1)

La deficiencia de ácido fólico (vitamina B9) y cobalamina (vitamina B12) son las causas más frecuentes de este tipo de anemia.Algunas menos habituales incluyen errores congénitos del metabolismo, tratamiento con ciertos quimioterápicos, déficit de micronutrientes o exposición al óxido nítrico. (2)

Exposición del caso: Paciente de 6 meses con lactancia materna exclusiva que acude al hospital por palidez generalizada, decaimiento y somnolencia de una semana de evolución. En la exploración no se observan alteraciones a excepción de una ligera hepatomegalia y adenopatías inguinales.

En el hemograma,se detecta pancitopenia: anemia macrocítica arregenerativa con hemoglobina de 3,5 g/dL (10,5-13,5), volumen corpuscular medio de 92 fL (70-86) y ancho de distribución eritrocitaria 34,1% (11,5-14,5), 18.500 reticulocitos/uL (35.000-75.000), 25.000 plaquetas/uL (150.000-350.000) y 400 neutrófilos/uL (1500-8500). La pancitopenia es confirmada en frotis de sangre periférica, que revela importante displasia de la serie eritroide (anisopoiquilocitosis severa con presencia de cuerpos de Howell-Jolly y punteado basófilo), leucopenia sin blastos, neutrófilos hipersegmentados (>5%) y trombopenia.

Ante estos hallazgos, se plantea la opción de realizar un aspirado de médula ósea para evaluar la posibilidad de una leucemia, pero la ausencia de blastos en el frotis de sangre periférica apunta a una etiología no neoplásica como causa de la pancitopenia. Desde el laboratorio, se amplía el estudio bioquímico, solicitando los niveles séricos de ferritina, ácido fólico y vitamina B12. Estos últimos resultan indetectables [<100 pg/mL (191-663)]. Los niveles de lactato deshidrogenasa y bilirrubina, por su parte, están incrementados, como consecuencia de la hemólisis intramedular. Dada la situación de lactancia materna exclusiva, se decide estudiar a la madre y se confirma así también en esta paciente la presencia de anemia macrocítica hipercrómica con niveles indetectables de cobalamina.

Se inicia suplementación con vitamina B12 intramuscular durante 6 días en la lactante, precisando transfusiones de concentrado de hematíes y de plaquetas en varias ocasiones. Por su parte, la madre es vista en consultas externas de Hematología, donde también comienza tratamiento sustitutivo con la vitamina. Los niveles de cobalamina en ambas superan los 2000 pg/mL al cabo de una semana, normalizándose también los parámetros del hemograma.

Discusión: Los hallazgos iniciales de laboratorio (hemograma y morfología sanguínea) que acompañan al cuadro clínico de la anemia megaloblástica son cruciales para sugerir su diagnóstico, sin embargo, es la cuantificación del ácido fólico y vitamina B12 la que permite establecerlo de forma definitiva. La situación de lactancia materna exclusiva resultaba un dato clave a la hora de orientar la sospecha hacia un déficit alimenticio. Las determinaciones bioquímicas no solo permitieron confirmar esta hipótesis, sino también establecer una posterior monitorización del tratamiento en ambas pacientes.

Bibliografía:

1. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. CleveClin J Med [Internet]. 87(3), 2020, 153–64.
2. Castellanos-Sinco HB, Ramos-Peñafiel CO, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma J, Martínez-Murillo C, Montaño-Figueroa E, et al. Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism. Rev médica Hosp Gen Méx [Internet]. 78(3), 2015, 135–43.

729
ANEMIA MICROCÍTICA, HEMOGLOBINOPATÍA LEPORE: A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Rabanal Álvarez, H. Guillén García, I. González García, M. Milano Molina, A. Barranco Almohalla, A.M. Rodrigo Valero, A. Oliva Sánchez, A. Magai Barallobre.

Hospital Universitario, Guadalajara.

Introducción: Las anemias microcíticas se detectan en el hemograma con la presencia de VCM<80fl.

Causas:

- Disminución de la disponibilidad del hierro: déficit severo de hierro, anemia de trastorno crónico.
- Trastorno en la síntesis de las globinas: talasemias y otras hemoglobinopatías.
- Trastorno en la síntesis del grupo hemo.

La principal causa de microcitosis es el déficit de hierro, mientras que las talasemias constituyen las anemias microcíticas congénitas más frecuentes.

Exposición del caso: Mujer de 19 años que es remitida por su MAP para estudio familiar de talasemia. Entre sus antecedentes familiares encontramos:

- Madre con talasemia.
- Abuela materna y tía materna con rasgo talasémico.
- Padre con dislipemia.

En la analítica presenta los siguientes parámetros:

		Valores referencia
Leucocitos(x1000/uL)	6,7	3.7-9.5
Hematíes(x10^6/uL)	5.85	4.3-5.7
Hemoglobina(g/dL)	12.0	13.0-17.6
VCM(fL)	68.5	80-98
HCM(pg)	20.4	27.3-32.6
CHCM(g/dL)	29.9	31.6-34.9
Plaquetas(x1000/uL)	232.0	100.0-400.0
Hierro(ug/dL)	43	50-170
Transferrina(mg/dL)	348	176-336
Saturación de transferrina(%)	8.8	20-50
Ferritina(ng/mL)	31	15-120
HbA1c(%)	5.0	4.0-6.0
HbA2(%)	2.1	0-3.5
HbF(%)	3.6	0-1.8

En la revisión del frotis se observa anisocitosis, microcitosis e hipocromía ligeras. No se observa punteado basófilo.

Se amplía estudio de electroforesis de hemoglobinas que muestra una banda de hemoglobina anómala que por su migración en medios ácido y alcalino se correspondería con Hb Lepore (4-6%).

Se solicitó confirmación al Hospital externo obteniendo los siguientes resultados:

HPLC (hemoglobinas)	Se separan HbF, HbA y Hb(A2+Lepore)
Electroforesis capilar	Se separan HbA, HbF, HbA2 y HbLepore
Estudio ADN	Se descartan las deleciones -3.7,-4.2,--20.5,--MED,--SEA,--FIL en el clúster de los genes α, las mutaciones puntuales G>A en el codón 14 y en el codón 59 del gen α1, las mutaciones puntuales T>C en el codón de iniciación, -G en el codón 19, G>A en el codón 59, T>C en el codón 125, T>C, T>A, A>T, A>C en el codón 142 del codón α2, la deleción -5NT en la región donadora de 1º intrón del gen α2, y las mutaciones puntuales POLY A-1 y POLY A-2 en el gen α2. Presenta entrecruzamiento no homólogo entre el codón 68 del 2º exón del gen delta y el codón 68 del 2º exón del gen β, formándose un gen de fusión delta-β.

Diagnóstico: Hemoglobinopatía Talasémica tipo Hemoglobina Lepore-Baltimore Heterocigota.

Discusión: En este caso, nos centramos en las hemoglobinopatías talasémicas en las que existen mutaciones de los genes de globina que, además de producir una disminución en la síntesis de cadenas globínicas, son responsables de alteraciones estructurales. Destacan como más frecuentes la HbE, la Hb Lepore, hemoglobinopatías con alargamiento de la cadena de globina y hemoglobinopatías con cadenas de globina muy inestables.

En la hemoglobinopatía Lepore, existe un crossing-over con intercambio de material genético y formación de un gen híbrido β que codifica una cadena globínica híbrida constituida por un fragmento delta y uno β.

El comportamiento clínico es similar al de una β-talasemia, el estado heterocigoto se comporta como una β-talasemia minor pero sin aumento de HbA2 ni de la HbF. El estado homocigoto suele presentar características clínicas de una talasemia mayor.

Bibliografía:

- EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO Ed Cont Lab Clín; 28: 53-71.
- Conde D, R, Valenciano Martínez S. Protocolo diagnóstico de las anemias microcíticas, normocíticas y macrocíticas PROTOCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL.
- Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial.Texto completo. Archivos argentinos de pediatría 2017 Oct 01;115(5).

730
NEMIAS HEMOLÍTICAS. A PROPÓSITO DE UN CASO

L. De La Hoz Gil, V. Boticario Calvo, T. Madero Jiménez, S. Martín Garrido.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: Las anemias hemolíticas son un grupo de patologías que pueden verse asociadas a múltiples situaciones. El estudio de laboratorio de la bioquímica, hemograma y sedimento urinario son claves para filiar la entidad.

Exposición del caso: Varón de 42 años sin antecedentes médicos de interés que acude a Urgencias por cuadro de mialgias de predominio lumbar de una semana de evolución, con episodios de tiritona. En el día de ayer, refiere hematuria.

A la exploración presenta desaturación (89%), leve ictericia conjuntival, sin más alteraciones.

Se solicita analítica con resultados: Glucosa 152 mg/dL, Urea 38 mg/dL, Creatinina 0,85 mg/dL, Albúmina 4,5 mg/dL, Bilirrubina 5,1 mg/dL (Indirecta 4,41 mg/dL y directa 0,66 mg/dL), AST 34 U/L, ALT 18 U/L, LDH 723 U/L, Ca 9,7 mg/dL, P 2,7 mg/dL, Na 137 mEq/L, CK 158 U/L, PCR 4,3 mg/dL y Ferritina 1759 ng/mL.

Se solicita sistemático de orina con resultado: Densidad 1015, Leucocitos 100 células/µL, Nitritos negativos, pH 6,5, Glucosa normal, Proteínas 500 mg/dL, Cuerpos cetónicos negativos, Urobilinógeno 1 mg/dL, Bilirrubina 1 mg/dL y Hematíes 250 células/µL. Al microscopio se observan 4-10 leucocitos por campo y escasos cilindros hialino granulosos en los que en algunos, se aprecian agregados de color amarillento, muy birrefringentes, posiblemente compatibles con cristales de bilirrubina.

En el hemograma se aprecia Hemoglobina 11,90 g/dL, Hematocrito 35,40%, VCM 97,80 fL, HCM 32,90 pg, Plaquetas 196 x 10^3/µL, Leucocitos totales 16,71 x 10^3/µL, con neutrofilia. Preseta reticulocitosis. En la observación del frotis se aprecia anisopoiquilocitosis, frecuentes esferocitos, estomatocitos y algunos excentrocitos, signo muy sugerente

de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH).

El test de Coombs es negativo, lo que descarta anemia hemolítica de origen autoinmune. La coagulación es normal.

Ante los signos de hemólisis (ictericia conjuntival, LDH, Bilirrubina indirecta, ligera anemia, hematuria y cilindros con agregados birrefringentes de color amarillento) se deriva al Servicio de Hematología, donde el paciente cuenta fiebre, malestar general y coluria de tres días de evolución que ha empeorado significativamente en el día de hoy. Continuando con la anamnesis, el paciente refiere importante consumo de habas el día del inicio de la clínica, sin haberle ocurrido esto en consumiciones previas.

El paciente fue diagnosticado de favismo, episodio de anemia hemolítica por deficiencia de la enzima G6PDH, mejorando clínicamente tras dos días, que fue dado de alta.

Discusión: La G6PDH es una enzima eritrocitaria que se encarga de mantener un adecuado estado homeostático en los eritrocitos, evitando el estrés oxidativo. La deficiencia de esta enzima puede ser total, manifestándose al nacimiento, o parcial, pudiendo manifestarse en cualquier momento de la vida al someter al individuo a determinados estímulos. La respuesta del paciente dependerá del porcentaje que posea de enzima.

Uno de los principales desencadenantes es la ingesta de habas, provocándose una anemia hemolítica ante el elevado estrés oxidativo al que se ven sometidos los hematíes. El diagnóstico precoz de esta entidad es muy importante porque a pesar de no tener tratamiento específico, el mal control de la anemia hemolítica puede poner en peligro la vida del paciente.

731
ANOMALÍA DE JORDANS EN EL SINDROME DE CHANARIN-DORFMAN

J. Sánchez Cortés, M.F. Font Picó, M. Cárcel Pérez, L. Castro Reyes, S. Cladellas Nuñez, X. Gabaldó Barrios, M. Juanpere Aixalà, J.M. Simó I Sisó.

Hospital Universitari Sant Joan, Reus.

Introducción: El síndrome de Chanarin-Dorfman es un síndrome raro de herencia autosómica recesiva que produce enfermedad por almacenamiento de los lípidos neutros. Hasta la fecha, se han reportado poco más de 150 casos en todo el mundo, siendo la región mediterránea la que presenta mayor incidencia.

Exposición del caso: Paciente de 4 años sin antecedentes familiares de interés y afecto de síndrome ictiosiforme eritemato-descamativo migratorio generalizado, desde los primeros días del nacimiento. Se observaron placas eritematosas con borde descamativo activo con afectación en cuero cabelludo, cara, codos, rodillas, tronco, extremidades, palmas y plantas.

Los resultados de laboratorio fueron normales salvo la GOT/AST de 67,2U/L (0-52), la GPT/ALT de 67,2U/L (0-39) y la fosfatasa alcalina de 908,4U/L (0-269). Se observó hipertransaminemia persistente en el tiempo. La morfología clínica de las lesiones sugirió el diagnóstico clínico de probable eritoqueratrodermia variabilis dado el carácter cambiante y migratorio de las lesiones hiperqueratósicas. Sin embargo, la alteración de las pruebas hepáticas, obligaba a valorar otras posibilidades.

Se solicitó la revisión de la extensión de sangre periférica (SP), revelando la presencia de múltiples vacuolas citoplasmáticas en el interior de las células polimorfonucleares y plaquetas. El estudio ultraestructural mediante microscopía electrónica de transición en un laboratorio externo corroboró la presencia de vacuolas lipídicas citoplasmáticas en los leucocitos en SP, así como en las células epiteliales de los distintos estratos de la epidermis.

El cuadro de eritrodermia ictiosiforme seca generalizada y la presencia de vacuolas lipídicas en las células polimorfonucleares de SP son rasgos compatibles con síndrome de Chanarin-Dorfman. El examen de la extensión de SP de los padres del paciente no mostró presencia de vacuolas en los polimorfonucleares.

El diagnóstico se confirmó con un estudio genético familiar de secuenciación por el método de Sanger del gen CGI-58 causante de dicho síndrome. El análisis detectó una mutación sin sentido en el exón 6 (934G→T; R312X) heredada por el padre y una inserción/deleción en la posición 617 en el exón 4 que genera un cambio en el marco de lectura produciendo un codón de parada, heredada por la madre. El paciente portaba las dos mutaciones en homocigosis.

Discusión: La vacuolización de los neutrófilos se relaciona más frecuentemente con infección. Si se descarta esta, se debe sospechar de anomalía de Jordans que es una alteración congénita caracterizada por presencia de abundantes vacuolas en la serie granulocítica debido a defectos en el metabolismo lipídico. El gen CGI-58 codifica para una proteína implicada en el catabolismo de los triglicéridos de cadena larga almacenados en gotas lipídicas citoplasmáticas. Esto condiciona que se depositen los triglicéridos en los distintos tejidos produciendo ictiosis junto con otras manifestaciones clínicas más variables. Si bien no existe tratamiento, las lesiones descamativas remitieron tras restringir la ingesta de triglicéridos de cadena larga en la dieta y suplementar triglicéridos de cadena media. Este caso pone de manifiesto la importancia de revisar exhaustivamente la extensión de SP, así como de orientar el diagnóstico según la interpretación de los hallazgos observados.

Bibliografía:

- Cakmak E, Bagci G. Chanarin-Dorfman Syndrome: A comprehensive review. Liver Int. 2021 May;41(5):905-914.

732
BLASTOSIS EN PACIENTE RECIÉN NACIDA CON SÍNDROME DE DOWN

M. Echeverría Urroz, L. Martínez González, N. López Barba, B. Nafría Jiménez, C. Lallave Hernández, M.E. Redín Sarasola.

Hospital Donostia, San Sebastián.

Introducción: Los pacientes con trisomía 21 tienen mayor riesgo de desarrollar ciertas patologías hematológicas como la mielopoyesis anormal transitoria (MAT). Este síndrome se caracteriza por una proliferación transitoria de blastos mieloides que habitualmente infiltran la sangre periférica.

Exposición del caso: Paciente recién nacida con cariotipo 47, XX, + 21 es ingresada en el Servicio de Neonatología por hipoxemia al nacer. En la analítica de

control destaca el hallazgo de un hemograma aparentemente normal, pero con un grupo de escatergramas anormales (Figura 1). Ante estos hallazgos se realiza el estudio del frotis de sangre periférica.

Datos de laboratorio: En la revisión del frotis sanguíneo se contabiliza un 39 % de blastos (Figura 2) y 216 eritroblastos sobre 100 leucocitos. A su vez, el estudio del inmunofenotipo celular detecta un 37 % de blastos mieloides con fenotipo sugestivo de diferenciación megacarioblástica. Al contabilizar blastos en sangre periférica en cantidad superior al 20 % se plantean dos posibles diagnósticos: leucemia mieloide aguda (LMA) o MAT. Por último, el estudio genético demostró la presencia de un gen GATA-1 variante. Ante la imposibilidad de diferenciar entre estas dos entidades clínica, hematológica o analíticamente, se decide adoptar una actitud de expectación y vigilancia.

Discusión del caso: A diferencia de la LMA, la MAT es un síndrome transitorio que habitualmente remite de forma espontánea en el plazo de 3 meses, pero, aproximadamente en un 10-20 % de los pacientes, evoluciona a LMA. Clínicamente se manifiesta mediante hepatomegalia, esplenomegalia y presencia de mieloblastos en sangre periférica al igual que la LMA. A su vez, pueden aparecer anemia y/o trombocitopenia. En ocasiones, los pacientes son tratados con antineoplásicos a bajas dosis ya que aproximadamente un 20 % fallece debido a complicaciones. Al ser indiferenciable de la LMA la recomendación es mantener una actitud expectante con control clínico y analítico.

Además, se ha propuesto el análisis genético de células de sangre periférica en aquellos neonatos con Síndrome de Down que presenten anomalías en el recuento celular o en la revisión del frotis sanguíneo ya que diversos estudios han relacionado el hallazgo del gen GATA-1 mutado con MAT. Para ello, ha sido recomendado la instauración del análisis del hemograma y recuento celular en todos los recién nacidos con trisomía 21.

Volviendo al caso clínico, finalmente, se observa el descenso de blastos en sangre periférica, confirmando el diagnóstico de MAT y la paciente es dada de alta con una cifra de blastos en sangre periférica de un 1 %. Actualmente, se encuentra en seguimiento por el Servicio de Hematología.

Bibliografía:

- Lin TF, Congenital Malignant Disorders, Avery's Dis Newborn Tenth, 2018, 1219–1237.
- Merino A, Diagnóstico diferencial de las leucemias agudas, Manual de Citología de Sangre Periférica y Líquidos Biológicos, 2, 2020, 155–184.
- Watanabe K, Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome, Pediatr Int, 61-3, 2019, 222–229.

733
CASO DE PRIMER PACIENTE CON HEMOFILIA A SEVERA TRATADO CON EMICIZUMAB EN NUESTRO HOSPITAL

M.D. Fernández De Córdoba Castosa, N. Mamani Benítez, F.J. Fraiz Álvarez, R. Sertal Parcero.

Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra.

Introducción: La hemofilia A es una enfermedad genética de herencia recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada por hemorragias espontáneas o prolongadas debidas al déficit o mal funcionamiento del factor VIII de la coagulación.

La gravedad de las manifestaciones clínicas dependerá de la magnitud de la deficiencia del FVIII. La complicación más grave y frecuente de la terapia de reemplazo con FVIII recombinante es el desarrollo de anticuerpos inhibidores que hacen que dicho tratamiento de la hemofilia A resulte ineficaz, dificultando la prevención y el control de los sangrados.

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado modificado biespecífico dirigido contra los factores FIXa y FX que simula la función de cofactor del FVIII, produciendo una fuerte reducción de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores.

Exposición del caso: Niño de 9 meses con antecedentes de hematomas, que acude al servicio de urgencias por dolor en miembro inferior derecho, tumefacción en rodilla derecha y limitación marcada a flexo-extensión. La ecografía de partes blandas evidencia presencia de hemartros en rodilla derecha.

El estudio de coagulación presenta los siguientes resultados:

Magnitud	Resultado	Valor de referencia	Observaciones
APTT	83,3 segundos	24 – 38 segundos	Tras Test de Kasper corrección a 34,4 segundos
FVIII	0,2 %	>60 %	
Estudio molecular	Positivo para la detección de la inversión del intrón 22 del gen del FVIII		Alteración molecular con mayor frecuencia asociada a la Hemofilia A severa

A la vista de los resultados se instaura tratamiento profiláctico de reemplazo con FVIII recombinante y, tras 20 días de exposición al fármaco, el despistaje del inhibidor manifiesta positividad a títulos altos de 24 UB/mL (valores >10 UB/mL implican fuerte presencia de inhibidor).

Se interrumpe la profilaxis y comienza tratamiento con fármaco emicizumab (3 mg/kg/semana durante 4 semanas y posterior dosis de mantenimiento de 3 mg/kg/quincena para minimizar el riesgo hemorrágico).

El paciente hasta la actualidad presenta buena tolerancia al tratamiento, evidenciable mediante controles periódicos de niveles de emicizumab y FVIII (medidos mediante ensayos de actividad cromogénica con FVIII bovino) y de titulación del inhibidor (medido mediante Test Bethesda).

Discusión: La hemofilia A se ha caracterizado a lo largo de la historia por ser una enfermedad muy grave y potencialmente mortal, especialmente en el caso de la hemofilia A severa con inhibidor anti-FVIII, ya que el manejo de estos pacientes resultaba particularmente difícil al no disponer de alternativas a la terapia de reemplazo.

Los laboratorios clínicos deben estar equipados con los ensayos necesarios para realizar la monitorización de los niveles del agente terapéutico así como poseer un conocimiento bioquímico profundo de las propiedades de las nuevas terapias para poder llevar a cabo la correcta interpretación de los resultados obtenidos.

La reciente y continua aparición de diferentes tipos de moléculas, unido al avance de la medicina de laboratorio, ha

revolucionado el espectro pronóstico de esta enfermedad, permitiendo el abordaje terapéutico de casos con inhibidor anti-FVIII, y otorgando al paciente mayor comodidad de administración, así como una seguridad biológica incrementada.

734
CESÁREA URGENTE EN GESTANTE CON SÍNDROME DE HELLP. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Jiménez Barragán, M.E. Roldán López, I. Almazo Guerrero, C. Rodríguez Chacón, R. Galván Toribio, A. León Justel.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Introducción: El síndrome de HELLP (*Haemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*) es una complicación obstétrica poco frecuente, pero grave, que ocurre durante las últimas semanas del embarazo o después del parto, siendo potencialmente mortal para madre y feto. Puede cursar con hemólisis, problemas hepáticos, sangrado/coagulación intravasular diseminada (CID) y/o anemia hemolítica habitualmente microangiopática. Frecuentemente, existe hipertensión e incluso preeclampsia, y clínicamente, puede aparecer dolor en hemiabdomen superior, náuseas/vómitos, edemas y/o clínica oftalmológica.

Exposición del caso: Gestante de 34 años en último trimestre (35+4 semanas) que acude a Urgencias derivada de su centro de salud por cifras tensionales y cociente albúmina/creatinina elevados. En tratamiento con α-metilDOPA y levotiroxina y sin antecedentes de malformaciones o enfermedades hereditarias.

En la exploración, presión arterial de 150/110 mm Hg y edemas en miembros inferiores. Feto en posición cefálica y con movimientos, líquido amniótico normal y placenta normoinserta. Se realiza registro cardiotocográfico y analíticas de sangre y orina.

Los hallazgos se muestran en la Tabla 1:

	Resultado	Intervalo de referencia
Hemograma		
Plaquetas (recuento)	80.000/µL	140.000-450.000/ µL
Bioquímica		
Lactato Deshidrogenasa, LDH (hemólisis)	1221 U/L	0-250 U/L
Alanina transaminasa, ALT (hemólisis)	424 U/L	20-40 U/L
Orina		
Sedimento	Normal	
Proteína/Creatinina	3.581,97 mg/g	< 260 mg/g Embarazadas

Tabla 1. Resultados analíticos de interés.

Ante estos resultados y la clínica, el laboratorio amplía aspartato transaminasa (AST) y frotis de sangre periférica, con estos resultados (Tabla 2):

	Resultado	Intervalo de referencia
Bioquímica		
AST (hemólisis)	738 U/L	0-30 U/L
Frotis sangre periférica	Esquistocitos aislados (< 0,5%)	

Tabla 2. Ampliación de pruebas analíticas.

El laboratorio informa los resultados al médico, sospechándose síndrome de HELLP. Para su identificación, se debe realizar diagnóstico diferencial con estas patologías:

- Hígado graso agudo del embarazo (generalmente, acompañado de hipoglucemia severa, insuficiencia renal y CID; anemia hemolítica poco frecuente y parámetros de hemólisis variables).
- Púrpura trombótica trombocitopénica (proteinuria asociada a hematuria, LDH>1000 U/L, poca o nula elevación de transaminasas hepáticas y *A disintegrinlike and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13* (ADAMTS 13) < 10%).
- Síndrome Hemolítico Urémico (insuficiencia renal, LDH>1000 U/L y transaminasas hepáticas poco o nada alteradas).
- Lupus Eritematoso Sistémico (frecuentemente insuficiencia renal y anemia hemolítica, elevación de LDH y transaminasas hepáticas si existen anticuerpos antifosfolípido).
- Neumonía grave por SARSCoV-2 en gestante Cuadro *preeclampsia like* (clínica respiratoria típica de COVID19, PCR positiva para el virus y placa de tórax compatible).

Se confirma síndrome de HELLP, indicándose cesárea urgente (previo consentimiento informado de la paciente) y administrándose labetalol y sulfato magnésico.

Tras la cesárea, ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos para monitorización, pasando a planta de hospitalización 48 horas después. Al normalizarse los parámetros analíticos y en ausencia de clínica, la paciente y el neonato son dados de alta.

Discusión: El diagnóstico precoz del síndrome de HELLP es crucial para la supervivencia de gestante y neonato. El papel del Laboratorio Clínico, orientando el diagnóstico de sospecha y ampliando pruebas, así como realizando el seguimiento analítico de la paciente, resulta decisivo para el control y la toma de decisiones clínicas.

Bibliografía:

- Gardikioti A. Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. Int J Mol Sci. 2022 Mar 31;23(7):3851.
- Guo Q. Hepatic infarction induced by HELLP syndrome: a case report and review of the literature. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 May 30;18(1):191.
- Alghamdi A. Preterm Labor Caused by Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count (HELLP) Syndrome and Postpartum Infection Complicated with Actinomyces Species: A Case Report. Am J Case Rep. 2018 Nov 13;19:1350-1353.
- Upadya M. Hypertensive disorders in pregnancy. Indian J Anaesth. 2018 Sep;62(9):675-681.
- Subtil SFC. Update on Thrombocytopenia in Pregnancy. Rev Bras Ginecol Obstet. 2020 Dec;42(12):834-840.
- Syeda S.The clinical course of COVID in pregnancy. Semin Perinatol. 2020 Nov;44(7):151284.

735
COEXISTENCIA DE ALFA-TALASEMIA Y RASGO FALCIFORME

M. Lacasta Esain, I. Otamendi Goicoechea, A. Zabalegui Goicoechea, M. Moreno Igoa, E. Barbón Alonso, M. Luquin Irigoyen, S. Zalba Marcos.

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Introducción: Las hemoglobinopatías (HBP) son desórdenes en la producción de hemoglobina (Hb) tanto cuantitativa como estructural. Históricamente no eran frecuentes en nuestra población, aunque su incidencia se está incrementando debido al movimiento migratorio poblacional, como ocurre en otras comunidades.

La HBP más frecuente es la HbS. Los valores hallados en portadores son generalmente >30% y sin alteración del hemograma. La bibliografía apunta la posibilidad de coexistir otra alteración en los casos con valores menores que es necesario estudiar.

En nuestro laboratorio las detectamos al revisar los picos anómalos de los cromatogramas de las Hb glicosiladas, así como en la valoración de hemogramas con Volumen Corpuscular Medio (VCM) bajo y eritrocitosis fundamentalmente.

Objetivo: Estudiar los pacientes portadores de HbS con cifras <30%.

Material y métodos: Revisamos las HBP detectadas desde junio de 2021 hasta marzo de 2022 siguiendo nuestros criterios de trabajo. Seleccionamos los casos con HbS menor de 30% para completar el estudio molecular de α talasemia.

Las Hb glicosiladas se procesaron en los equipos de Menarini HPLC HA-8180 T, los hemogramas en los analizadores DxH900 de Beckman Coulter, el estudio de α talasemia se realizó mediante MLPA con la SALSA P140-HBA de MRC-Holland.

Resultados: Los datos quedan reflejados en la tabla 1.

Caso	Origen	Sexo	Edad	Hb g/dL	VCM fL	Hematíes 10^12/L	HbS%	HbA2%	HbF%
1	Camerún	Mujer	4	12,3	65	5,9	24,6	3,9	2,4
2	República Dominicana	Hombre	45	15,9	88	5,5	27,6	2,8	0,8
3	Nigeria	Mujer	36	10,0	69	4,6	24,2	4,3	0,8
4	Africano	Mujer	22	12,0	67	5,7	26,8	3,9	0,4
5	Africano	Hombre	48	11,9	68	5,5	25,8	4,2	0,5

Tabla 1. *(Comunicación 735)*

Se detectó una deleción de 3.7kb en el clúster génico de la α-globina (HBA), en homocigosis en 4 de los casos y en heterocigosis en el caso 2.

Conclusiones: Detectar HbS <30% nos debe hacer pensar que existe otra alteración acompañante.

Cuatro de los casos presentan hemograma con rasgo talasémico, microcitosis y HbA_2 elevada. Sólo el caso 2 presenta VCM y HbA_2 dentro de parámetros de normalidad.

Habitualmente el hallazgo de HbS en heterocigosis es casual al revisar los picos del cromatograma de la glicosilada porque no tiene repercusión en los parámetros del hemograma.

Los portadores de doble heterocigosis α talasemia y HbS generan menor producción de HbS por célula, lo cual tiene un efecto protector de las posibles complicaciones de la patología de estos pacientes.

La doble heterocigosis α talasemia y HbS es frecuente en la población africana, concordando con nuestros hallazgos.

La información, el diagnóstico de portadores y el asesoramiento a 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:

- Cartín-Sanchez, W. Herencia conjunta de α^+-talasemia y portador de hemoglobina S. Acta méd costarric. Vol(4), 2019,190-194.
- Wambua, S. Co-inheritance of α^+thalassaemia and sickle trait results in specific effects n haematological parameters. Br J Haematol. 133(2), 2006, 206-209.
- Saleh-gohari, N. Co-Inheritance of sickle cell trait and thalassemia mutations in south central Iran. Iranian J Publ Health. 41(10), 2012, 81-86.

736
COMPARACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA EN BASE AL RECEPTOR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINA Y AL ÍNDICE DEL RECEPTOR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINA

M. Ruiz Fernandez, L. Puigví, D. Regidor, C. Ramírez, F. Piñol, A. Cebollero, M.T. Massaro, M.Á. Benítez.

CLILAB, Vilafranca del Penedès.

Introducción: La anemia de trastornos crónicos (ATC) es, después de la anemia ferropénica (AF), la causa más frecuente de anemia. La ATC se caracteriza por un estado inflamatorio crónico y su incidencia aumenta con la edad.

En la ATC, el metabolismo del hierro clásico no es valorable debido a que está alterado por la presencia de las citocinas inflamatorias. El receptor soluble de la transferrina (RSTN) mejora el rendimiento diagnóstico de la ATC y especialmente en la coexistencia de AF (ATC-AF), ya que su medición no se ve alterada por estados inflamatorios.

Debido a la falta de estandarización de los diferentes reactivos del RSTN, se ha propuesto el índice del receptor soluble de la transferrina; RSTN/log Ferritina (IRST) para diferenciar la ATC (índice <2) de la anemia por ATC-AF (índice >2). (Camaschella *et al*,2015).

Objetivos: Realizar una comparativa entre la clasificación de la anemia de los pacientes basada en los resultados de

RSTN e IRST.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de las anemias (Hemoglobina <115g/L en mujeres y <125g/L en hombres) normocíticas, normocrómicas e hiporegenerativas clasificadas mediante los resultados de RSTN durante el primer semestre del 2021 (n=257).

Los resultados de RSTN y ferritina (FER) se analizaron en muestras de suero en el equipo Dimension Vista SiemensÒ (nefelometría e inmunoensayo quimioluminiscente homogéneo LOCI®**.**

A todos los resultados de RSTN se les calcula el IRST y se reclasifica la anemia, si procede, en base a este índice.

Resultados: Los pacientes con resultados de RSTN <1.76ng/mL e IRST <2 se clasificaron como ATC y los resultados de RSTN ³1,76ng/mL e IRST >2 como ATC-AF.

Las muestras con resultados de FER <30mg/L se excluyeron del estudio por ser ya indicativo de ferropenia (n=22)

Las muestras (n=235) se dividen en dos grupos: FER 30-100mg/L (n=88) y FER >=100mg/L (n=147).

Los resultados de la clasificación de las anemias en base al RSTN e IRST obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

	RSTN-ATC	RSTN-ATC-AF	IRST-ATC	IRST-ATC-AF
FER 30-100mg/L (n=88)	58	30	87	1
FER >100mg/L (n=147)	119	28	145	2
n=235	177	58	232	3

Tabla 1: Número de muestras clasificadas como ATC o ATC-AF en base a RTSN e IRST.

Conclusiones: Nuestros resultados indicarían que el uso del valor del RSTN por si solo sobreestimaría el diagnóstico de ATC-AF.

Sería recomendable, utilizar combinaciones de parámetros para el diagnóstico de ATC-AF como el IRST, especialmente en pacientes con valores de ferritina comprendidos entre 30 y 100mg/L, debido al aumento de la sensibilidad y especificidad del índice del receptor soluble de la transferrina.

En muestras de pacientes con valores de ferritina >100mg/L no sería necesario medir la concentración de RSTN, ya que estos valores ya orientarían hacia ATC, tal y como describe la literatura. (Camaschella *et al*,2015).

Bibliografía:

- Camaschella C, Iron-Deficiency Anemia, N Engl J Med 2015; 372:1832-1843.
- Punnonen K, Blood, Vol 89, No 3 (February 1), 1997: pp 1052-1057.

737

COMPARACIÓN DEL CONTADOR AUTOMATIZADO DE CÉLULAS EN LCR GLOCYTE CON EL MÉTODO DE REFERENCIA (CÁMARA DE FUCHS ROSENTHAL)

C. Rodríguez García, M. García González, S. Muñoz Madrid, S. Montero Perdiguero, M.T. Sanz Casla, E. Hernández Álvarez, A. García Álvarez.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) proporciona una valiosa información en el diagnóstico y tratamiento de diferentes patologías (infecciones, tumores, hemorragias, procesos degenerativos). El método de referencia es el recuento de células en cámara (Neubauer, Fuchs Rosenthal), que presenta limitaciones como un tiempo de respuesta elevado, baja reproducibilidad y requiere para su realización de personal experto. Todo ello ha llevado al desarrollo de analizadores específicos; uno de ellos es el GloCyte (Advanced Instruments, Norwood, MA). Se trata de un método semiautomático que proporciona resultados de RBC (hematíes) y TNC (células nucleadas) utilizando una combinación de una nueva tecnología de fluorescencia, reactivos de alta especificidad y un algoritmo de contaje inteligente.

Objetivo: El objetivo de este estudio es comparar la cuantificación de RBC y TNC en LCR entre el recuento en cámara de Fuchs-Rosenthal y el equipo semiautomático GloCyte, para determinar si este método podría utilizarse como alternativa al recuento en cámara.

Materiales y métodos: El equipo GloCyte es un analizador semiautomatizado que utiliza microscopía de fluorescencia y análisis de imagen digital para el recuento de TNC mediante la tinción de ácido nucleico y de RBC mediante anticuerpos marcados con fluoresceína.

Las muestras de LCR estudiadas fueron incluidas exclusivamente si contenían volumen suficiente para el análisis por ambos métodos. Se analizaron 98 muestras de LCR remitidas al laboratorio en tubos estériles con tapón de rosca de 12 mL. Para todas las muestras, se realizó primero el recuento celular en cámara y posteriormente mediante el GloCyte.

Para evaluar la correlación entre ambos métodos se calculó el coeficiente de correlación intraclases.

Resultados:

	TNC	GR
Coeficiente de correlación intraclases (ICC)	0,6290	0,7535

Conclusión: Según la escala propuesta por Landis y Koch, los resultados obtenidos para el ICC tiene un grado de acuerdo substancial (0.61-0.80). Por esto, fundamentalmente en el recuento de TNC, en el que la variación de pocas unidades clasifica al líquido como patológico o no, el ICC obtenido no es lo suficientemente alto como para que los métodos sean intercambiables.

El aumento en el número de muestras analizadas o la realización de la técnica del método semiautomático por personal entrenado podría ajustar los coeficientes de correlación con mayor exactitud.

Bibliografía:
- L. M. Sandhaus et al. Comparison of Accuracy and Clinical Impact of GloCyte, Sysmex XN, and Manual Methods. Am J Clin Pathol 2017;147:507-514.
- E. A. Hod et al. Automated cell counts on CSF samples: A multicenter performance evaluation of the GloCyte system. Int J Lab Hem. 2018;40:56–65.

738
COMPONENTE MEDIO PLAQUETARIO EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO

A. Ulici, E. Martínez Soriano, C. Martínez Martínez, A. Septién Martín, S. Ruiz Rodríguez, M.E. Gómez Martínez, E. López Pérez, A. Romero Casanova.

Hospital General Universitario, Elche.

Introducción: Estudios previos han demostrado que existe un incremento de la actividad plaquetaria en la fase aguda del ictus isquémico. La mayoría de los métodos que valoran la activación plaquetaria no están disponibles en la práctica clínica diaria. El componente medio plaquetario (CMP), medido con el analizador de hematología ADVIA (Siemens), es un índice que se puede medir en el laboratorio de forma rápida y con un buen índice coste-efectividad. Se trata de un parámetro que refleja la granularidad celular y una disminución del CMP se ha relacionado con el grado de activación plaquetaria.

Objetivos: Comprobar la hipótesis que el valor del CMP está disminuido en la fase aguda del ictus isquémico. Establecer el punto de corte óptimo del CMP que permita distinguir los casos de ictus de los controles sanos y evaluar la utilidad del recuento plaquetario como potencial biomarcador en el ictus isquémico.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo, de casos y controles, realizado entre el 1 de enero y el 31 de julio de 2020 en nuestro Departamento de Salud. Se incluyeron de forma consecutiva 175 pacientes con ictus isquémico agudo, atendidos en el servicio de Urgencias en el periodo de estudio y se compararon con 175 controles, apareados por edad y sexo, procedentes de los centros de Atención Primaria del Departamento. Para comparar la actividad plaquetaria entre los dos grupos se llevó a cabo el estudio de hemograma empleando el analizador ADVIA 2120i (Siemens). Para la comparación de las variables continuas se realizó la prueba t de Student, mientras que las variables categóricas se compararon mediante el test de Chi cuadrado. También se realizó el análisis de la curva ROC para conocer al especificidad y sensibilidad de la herramienta.

Resultados: De los 175 sujetos incluidos en cada grupo, el 51,4% eran varones. La edad media de los casos fue de 72,6 años (límites, 40 a 99 años) y la de los controles de 70,7 años (límites, 52 y 96 años). No hubo diferencias en cuanto a edad y sexo entre los dos grupos. Las variables a estudio se describen comparativamente en la tabla 1.

Tabla 1. *Características demográficas y variables analíticas estudiadas.*

Variable		Casos	Controles	Total	p-valor
Sexo	Hombre (%)	90 (51.4)	90 (51.4)	180 (51.4)	1.000
	Mujer (%)	85 (48.6)	85 (48.6)	170 (48.6)	
Edad (años)	Media (DE)	72.6 (12.6)	70.7 (10.8)	71.7 (11.8)	0.144
CMP (g/dl)	Media (DE)	20.5 (1.5)	24.4 (1.3)	22.5 (2.4)	<0.001
PLT (x10^3/µl)	Media (DE)	220.6 (70.4)	221.4 (65.0)	221.0 (67.6)	0.903

DE: desviación estándar de la media; PLT: recuento de plaquetas; CMP: componente medio plaquetario.

El valor del CMP fue significativamente menor (p<0.001) en el grupo de los pacientes con ictus isquémico comparado con los controles, siendo el punto de corte con mayor rentabilidad diagnóstica de 22,8 g/dl. No se encontraron diferencias significativas (p=0,903) en el recuento plaquetario entre los dos grupos.

Conclusiones: El componente medio plaquetario es un índice relacionado con la activación plaquetaria que podría tener utilidad en el estudio de procesos trombóticos.

Bibliografía:
- Macey MG, et al. Use of mean platelet component to measure platelet activation on the ADVIA 120 haematology system. Cytometry. 1999 Oct 15;38(5):250-5.
- Montellano FA, et al. Role of Blood-Based Biomarkers in Ischemic Stroke Prognosis: A Systematic Review. Stroke. 2021 Jan;52(2):543-551.
- Zeller JA, et al. Circulating platelets show increased activation in patients with acute cerebral ischemia. Thromb Haemost. 1999 Mar;81(3):373-7.
- Nadar SK, et al. Platelet morphology, soluble P selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. Thromb Haemost. 2004 Dec;92(6):1342-8.
- Molero-Labarta T, et al. Nuevos índices plaquetarios: valor en el diagnóstico y trascendencia en las decisiones terapéuticas. Haematologica (ed. española). 2002 Oct;87(supl 1):115-20.

739
CRISIS HEMOLÍTICA DESENCADENADA POR HENNA EN PACIENTE CON DÉFICIT DE G-6PDH NO DIAGNOSTICADO

R. Andreu Escrivá, M. Piquieras Rodriguez, C. Navarro Morante, J. Tortosa Carreres, A. Martínez Cerezuela, A. Nadezhda Baca Yepez, A. Vañó Bellver, B. Laiz Marro.

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Introducción: La hemólisis implica la destrucción eritrocitaria como consecuencia de una alteración propia o ajena del hematíe.Si ésta tiene lugar durante un corto periodo de tiempo aparece característicamente una anemia normocrómica y normocítica, junto con aumento de reticulocitos y presencia de eritroblastos.El perfil bioquímico de hemólisis, muestra elevaciones de bilirrubina indirecta y LDH junto con disminución de haptoglobina.

Una de las causas conocidas de crisis hemolíticas es el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (DG6PDH), siendo el defecto enzimático más frecuente de los eritrocitos. Se trata de una alteración vinculada a la protección del hematíe frente al estrés oxidativo, produciendo cuadros de diversa gravedad, debido a que el gen de la G6PD exhibe una gran cantidad de polimorfismo.El consumo de algunos fármacos, alimentos o procesos infecciosos se han descrito como desencadenantes de las crisis hemolíticas en estos pacientes, manteniéndose asintomáticos en periodos intercrisis.

Exposición del caso: Paciente varón de 26 años, de origen marroquí, sin antecedentes familiares ni personales de interés, que consulta en el servicio de urgencias por aparición de malestar general, náuseas y vómitos de dos días de evolución, así como intolerancia a líquidos y sólidos, dolor abdominal y orinas colúricas.Todo ello, coincidiendo con la ingesta de henna (tinte natural) en infusión.

A la exploración se aprecia tinte ictérico de piel y mucosas junto con dolor a la palpación profunda difusa en todo el abdomen.

Tras la anamnesis y exploración física se solicita analítica sanguínea orientada a cubrir función hepática. En la bioquímica se obtienen valores de bilirrubina total elevada a expensas de directa (6.13 mg/dl y 5.79 mg/dl respectivamente), LDH, GOT y GPT no se pudo valorar el resultado por elevada hemólisis de la muestra.Referente al hemograma destaca anemia con hemoglobina 9,7 g/dl y presencia de un 16% de eritroblastos; de forma simultánea se contacta con el Instituto de Toxicología preguntando por los efectos de la ingestión oral de henna, quienes confirman que su consumo no es tóxico y no presenta hepatotoxicidad, sin embargo sí puede desencadenar una crisis hemolítica en pacientes con déficit de G6PDH.

Dados los hallazgos analíticos que orientaban a una anemia hemolítica, el laboratorio con buen criterio realizó una extensión de sangre periférica donde constató la presencia de *excentrocitos*, caracterizados por presentar la hemoglobina de forma preferente en los extremos del hematíe, siendo característicos del déficit de G6PDH.

Con las pruebas analíticas que apoyaban firmemente el diagnóstico de crisis hemolítica por déficit de G6PDH tras la ingesta de henna, al paciente se le determinó la acción enzimática de la G6PDH resultando una actividad de 3 U/gr Hb (Rango de normalidad: 7 – 20.5), situación que confirmó la sospecha diagnóstica.

Discusión: La visualización al microscopio del frotis de sangre periférica es obligado ante cualquier síndrome anémico, pero es en el caso de las anemias hemolíticas no inmunes donde cobra mayor importancia, ya que determinadas alteraciones de la morfología eritrocitaria sugieren ciertas patologías.

En nuestro caso, el perfil bioquímico típico de hemólisis junto con el hallazgo de excentrocitos en el frotis dieron el diagnóstico de presunción acertado.

Bibliografía:

- *Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. Am Fam Physician. 2005;72:1277-82*
- *A. Merino. Alteraciones morfológicas de los eritrocitos. Ed Cont Lab Clínic; 20: 41-64.*
- *N.J. Sánchez Sánchez, M.A Acosta Benito, M. A. Hernández Gómez. Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH) en países occidentales. Revisión bibliográfica. Semergen. 2020; 46(1):68-74*

740
CUADRO CONSTITUCIONAL ASOCIADO A FEBRÍCULA RECURRENTE. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.D.P. Sanz Martín[1], A. Ramírez De Cartagena Alonso[1], A. Romero Aguilar[2], N. Pascual Gómez[1], D. Nava Cedeño[1], C. Núñez De Arenas Liberos[1], V. Escribano Hernández[1], B. Colino Galián[1].

[1]Hospital Universitario de La Princesa, Madrid; [2]Hospital Militar Central Gómez Ulla, Madrid.

Introducción: La fiebre es un síntoma frecuente asociado generalmente a procesos infecciosos banales. Sin embargo, dos situaciones preocupan especialmente y merecen estudio; la fiebre de origen desconocido y los episodios repetidos de fiebre.

La infección no es la única causa de fiebre. La fiebre también puede ser consecuencia de la inflamación, reacciones a fármacos, reacciones alérgicas, trastornos autoinmunitarios y cáncer no detectado (especialmente leucemia, linfoma, o cáncer de riñón).

Exposición del caso: Mujer de 66 años con antecedentes de infección tuberculosa latente, rasgo talasémico y ferropenia, que consulta por cuadro constitucional consistente en febrícula, sudoración, astenia, hiporexia y pérdida de 10kg de peso de 3-4 meses de evolución.

Presenta informes de clínica privada en la que se le han realizado múltiples pruebas complementarias con diagnóstico final de colangitis autoinmune. Inició tratamiento esteroideo con prednisona 60mg sin mejoría sintomática.

Consulta en nuestro hospital por persistencia de síntomas ya que no ha respondido al tratamiento esteroideo en un mes. Refiere febrícula prácticamente diaria que nunca llega a 38ºC, sudoración frecuente de predominio nocturno, astenia y anorexia. Presenta tos seca sin expectoración.

A lo largo de los días de ingreso la ferritina aumenta progresivamente (11000) con leve descenso de las series sanguíneas, presentando anemia (7.8).

Debido al descenso de las series, la esplenomegalia y la alta frecuencia de relación con el cuadro, se decide realización de estudio de médula ósea para descartar Síndrome Hemofagocítico. El estudio de médula ósea muestra infiltración agresiva por linfoma B de células grandes (LBDCG).

Discusión: El LBDCG es un linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo, con una gran prevalencia de alrededor del 30% de todos los LNH. Su incidencia es de 50-60 nuevos casos por millón de habitantes y año y aumenta con la edad.

Estos pacientes son diagnosticados en su mayoría tras percibir una adenopatía indolora aunque casi la mitad de los casos consultan debido a una manifestación clínica distinta dependiendo de dónde se manifieste el linfoma (dolores abdominales, intestinales, hemorragias, dolores óseos, etc.). En una tercera parte de los pacientes, como en el caso que presentamos, existen los síntomas generales de los linfomas: sudoración nocturna, fiebre y/o pérdida de peso.

La evolución de este tipo de linfoma es agresiva y su pronóstico depende mucho de la edad del paciente, su estado general, la extensión del tumor y la respuesta al tratamiento. El tratamiento de estos linfomas se basa en la asociación de quimioterapia y radioterapia sobre áreas afectas localizadas. El esquema quimioterápico más

empleado en la actualidad es el denominado R-CHOP, que asocia Rituximab a ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona, con una frecuencia de administración y número de ciclos variable según cada caso.

Nuestra paciente acepta el tratamiento sin embargo la enfermedad cursa de forma desfavorable produciéndose el éxitus medio año después del diagnóstico.

Bibliografía:

- Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2013Aug;87(2):146-71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.009. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23375551.
- Aguilar-Shea Antonio L., Sáenz de Urturi Sánchez Ana V.. Síndrome PFAPA: Causa de fiebre recurrente también en adultos. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2019 [citado 2022 Mayo 12] ; 12(1): 38-39. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2019000100038&lng=es.

741
DETECCIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍA ESTRUCTURAL EN PACIENTE DIABÉTICO TRAS LA DETERMINACIÓN DE HBA1C: A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Delgado Baena, L. Velasco Rodríguez, C. Martín Tovar, E. Pizarro Peña, J.A. Vílchez Aguilera, J.M. Molina Santiago.

Hospital San Agustín, Linares.

Introducción: Las hemoglobinas humanas están codificadas en dos grupos de genes: Los genes de globina α en el cromosoma 16, y los genes β en el cromosoma 11. Las hemoglobinopatías congénitas son el resultado de mutaciones en estos genes y sus consecuencias pueden afectar a la síntesis de la misma dando lugar a una hemoglobina anómala, estructuralmente diferente a la hemoglobina normal (hemoglobinopatías estructurales) o produciendo una disminución de la síntesis de la hemoglobina normal (talasemias).

Exposición del caso: Paciente diabético de 73 años al que se le realiza un control de forma rutinaria de hemoglobina (A1c) mediante HPLC en el equipo HORIBA G8 siendo el resultado 5,9%.

En principio, dicho resultado no nos alarmó, a excepción del cromatograma, en el que observamos dos picos:

PARÁMETRO	VALOR %	TIEMPO RETENCIÓN	ÁREA
A1A	0,71%	0,25	5,96
A1B	0,63%	0,33	5,3
F	0,62%	0,38	8,17
LA1C+	2,82%	0,48	23,78
SA1C	6,09%	0,59	39,59
A0	90,88%	0,9	765,88
H-V0	**35,37%**	**1,04**	**465,59**
P00	**0,26%**	**1,39**	**2,22**

Los dos últimos picos no aparecen en ausencia de patología, por lo que, seguidamente revisamos el resto de la analítica, no encontrando ningún tipo de alteración llamativa.

De tal forma decidimos interpretar el cromatograma, detectando la presencia de una variante de hemoglobina compatible con Hb D, que podía ser la causa de interferencia con la HbA1c, así que se cursa un estudio de hemoglobinopatías.

Solicitamos la confirmación mediante un análisis de hemoglobinas en sangre por electroforesis capilar. El resultado fue el siguiente:

HEMOGLOBINA	PORCENTAJE
Hb A	57,1%
Hb F	0,5%
Hb A2	3,1%
Otras hemoglobinas: Presencia de Hb D	39,8%

En un adulto normal, el resultado de “otras hemoglobinas” debería ser ausencia total. Lo que efectivamente confirmaba la presencia de hemoglobina anómala. La Hb D no produce trastorno alguno en estado heterocigoto, aunque en homocigosis, muy infrecuente, produce una discreta anemia hemolítica. En el caso de este paciente no se detectó ninguna alteración que indicara anemia.

Tras este hallazgo, informamos al Servicio de Hematología, que realizó un estudio genético al paciente determinando la presencia de Hemoglobina D-Los Ángeles (Punjab) heterocigota.

Discusión: En la actualidad se conocen más de 400 hemoglobinopatías estructurales, aunque no todas producen manifestaciones clínicas. Las hemoglobinopatías por afectación de la cadena β son algo más frecuentes que las de α. Las hemoglobinopatías pueden clasificarse en: Hemoglobinas con alteración de la solubilidad y su movilidad electroforética, hemoglobinas con alteración de la estabilidad, hemoglobinas con alteración de la afinidad por el oxígeno y hemoglobinas que no consiguen mantener el hierro en estado reducido o metahemoglobinas.

La hemoglobina D-Los Ángeles es un tipo de hemoglobinopatía estructural con alteración de la solubilidad, además es una variante frecuente en India y común en países europeos con fuertes lazos culturales con India e infrecuente en Estados Unidos.

Bibliografía:

- Adrián, R. C., Leslie, H., Dedrey, E., Ferdane, K., Bertha, I. C., Teresa, M. M., & Javier, P. D. F. (s/f). Hemoglobin D-Los Angeles (b121 Glu®ln) in a Mexican family. Com.mx. Recuperado el 27 de abril de 2022, de https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=21395.
- Hemoglobinopatías. (s/f). Labtestsonline.es. Recuperado el 27 de abril de 2022, de https://labtestsonline.es/conditions/hemoglobinopatias.
- (S/f). Catlab.cat. Recuperado el 27 de abril de 2022, de https://www.catlab.cat/uploads/20160122/CI_66_Hemoglobinopatias.pdf.

742
DETECCIÓN DE HEMOGLOBINOPATÍAS EN NUESTRO ENTORNO DE TRABAJO

M. Lacasta Esain, I. Otamendi Goicoechea, E. Barbón Alonso, M. Ordoñez Marina, M. Irañeta Poyo, A. Zabalegui Goicoechea.

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Introducción: Las hemoglobinopatías (HBP) son trastornos genéticos que afectan la estructura o la producción de la molécula de hemoglobina (Hb). Pueden causar desde anemias graves en pacientes homocigotos hasta leves o asintomáticas en heterocigotos, pudiendo coexistir 2 hemoglobinopatías diferentes.

En España los estudios epidemiológicos más recientes han evidenciado una elevada incidencia de los síndromes talasémicos con distribución geográfica irregular y marcada heterogeneidad genotípica asociadas a los cambios migratorios poblaciones según citas bibliográficas.

Objetivo: Identificar HBP nuevas y ya conocidas al realizar control analítico durante el primer trimestre del 2022.

Material y métodos: Detectamos las HBP a partir de:

1) Cromatogramas de Hb glicosilada (HbA1c) con un pico de Hb variante y/o elevación de HbA_2.
2) Hemogramas con microcitosis (VCM<80), eritrocitosis y parámetros del metabolismo férrico dentro de la normalidad, procedentes de las peticiones de rutina de extracción periférica. En los casos nuevos se amplía HPLC para buscar un aumento de HbA_2 y/o presencia de una banda de Hb variante.
3) Cribado de metabolopatías de recién nacidos.

A los casos positivos se les realiza una electroforesis alcalina para confirmar el resultado.

Las Hb glicosiladas se procesaron en los equipos de HPLC HA-8180 T (Menarini), los hemogramas en los analizadores DxH900 (BeckmanCoulter) y el estudio molecular de alfa-talasemia mediante MLPA SALSA P140-HBA (MRC-Holland).

Los datos estadísticos se obtuvieron de Art (Roche).

Resultados: En este periodo se procesaron analíticas de 68997 pacientes.

Los resultados se muestran en la tabla 1.

En 17 pacientes se han hallado cifras de HbA2 y HbF bajas, pero no se ha completado el estudio de alfa-talasemia. En otros 32 pacientes, a pesar de tener valores del hemograma y perfil férrico compatibles con rasgo talasémico, todos los estudios complementarios fueron normales.

Todos los pacientes con HBP estructural son heterocigotos para la alteración excepto uno.

Conclusiones:

- La HBP más frecuentemente detectada es la beta-talasemia y entre las estructurales la HbS, tal y como describe la bibliografía.
- El hallazgo más frecuente en la revisión de los cromatogramas de las HbA1c son las HBP estructurales, lo que tiene sentido puesto que en estos casos no hay alteración de los parámetros hematimétricos. Por ello es indispensable una revisión proactiva de los picos anómalos para la detección de portadores.
- La información, el diagnóstico de portadores y el asesoramiento a 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 β-thalassemia. Eur J Haematol. 2020;105:692–703.
- Bardón, E. Update of the Spanish registry of haemoglobinopathies in children and adults. Med Cli. 2020, 155(3), 95-103.

743
DETECCIÓN DE VARIANTES ESTRUCTURALES DE LA HEMOGLOBINA POR EL EQUIPO HLC-723-G11 DE HORIBA EN MODO HB1AC

C. Rios Campillo, L. Perez Suarez, B. Sufrate Vergara, R. Gómez Rioja, M. Morado Arias, R. Pliego Morante, A.L. Moreno Qasem.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción: El equipo HLC-723-G11 de Horiba (G11) utiliza una columna de HPLC (High Performance Liquid Cromatography) de intercambio catiónico para separar la hemoglobina en 6 fracciones y cuantificar la hemoglobina glicada (HbA1c) para el diagnóstico/seguimiento del paciente diabético. Esta técnica, además, permite detectar variantes estructurales de la hemoglobina. Dado que gran parte de la población se realizará una determinación de HbA1c a lo largo de su vida, este equipo puede ser útil para detectar hemoglobinopatías estructurales no conocidas (1).

Objetivos: Comprobar la concordancia del equipo G11 para detectar hemoglobinopatías estructurales respecto a los métodos del laboratorio de eritropatología.

Materiales y métodos: Se revisaron los resultados de las HbA1c procesadas entre enero de 2021 y abril de 2022, recolectando las marcadas por el equipo con alarma de posible variante estructural. Estas fueron enviadas al laboratorio de eritropatología para realizar la electroforesis en gel y detectar la presencia o ausencia de falciformación usando metabisulfito. En caso de que los resultados fueran

	Hemoglobinopatía															
Origen	**S**	**SA2**	**C**	**CA2**	**CC**	**A2**	**A2F**	**F**	**E**	**D**	**Lepore**	**S+alfa-tal**	**Alfa-tal**	**betadelta-tal**	**Variante alfa**	**Total**
HbA1c	15	9	6	4		1		14	1	1 (Iran)						**51**
Revisión hemogramas		1			1	17	4	2				2	6			**33**
Cribado recién nacidos	8		4													**12**
Diagnósticos previos	26	7	7	2		105	6	15		2	1	2	16	3	1	**193**
Total	49	17	17	6	1	123	10	31	1	2	1	4	22	3	1	**289**

Tabla 1. *(Comunicación 742)*
SA2: HbS y aumento de HbA2, CA2: HbC y aumento de HbA2, A2: aumento de HbA2.

discordantes con el de HPLC o no se pudiera tipificar la variante la muestra se remitía a un laboratorio externo para secuenciar las cadenas alfa y beta de la hemoglobina (2).

Se recopilaron también los estudios de eritropatología realizados en las mismas fechas para evaluar si se realizó HbA1c y si el G11 proporcionó alarma de variante.

Por último, se recopilaron todas las variantes estructurales analizadas durante este periodo (nuevas o conocidas) para observar la distribución de las mismas en nuestra población.

Resultados: De un total de 90.360 pacientes (133.976 muestras) a los que se les realizó una determinación de HbA1c, 174 presentaron una alarma de posible variante, de los que 5 siguen en estudio. De los 169 restantes, 166 (98,2%) hemoglobinopatías estructurales fueron confirmadas en el laboratorio de eritropatología mientras que 3 (1,8%) arrojaron un resultado negativo o no concluyente. Estos casos fueron enviados a secuenciación, donde se detectaron un caso de Hb Sitia y un caso de Hb Riccarton, mientras que únicamente en un caso no se detectaron variantes estructurales.

Del total de 379 estudios de eritropatología realizados en el mismo período, 168 tenían a su vez alguna determinación de HbA1c, no encontrándose ningún estudio de eritropatología positivo con una determinación de HbA1c sin alarma.

Entre los casos confirmados, se observaron 11 variantes distintas, siendo la más común la variante S en heterocigosis, seguida de la C y la E. El equipo también alertó de algunas variantes estructurales raras como la Lepore, Caperdown, Riccarton o Sitia. Siendo este caso de hemoglobina Sitia el primero descrito en España en nuestro conocimiento.

En la distribución de hemoglobinopatías estructurales de nuestra población encontramos una porción mayoritaria formada por HbS (71 %), seguida de la C (18,4 %) y la E (3,4 %) y la D (2,9 %), siendo el resto otras hemoglobinopatías estructurales raras. Estos valores se asemejan a los descrita por otros estudios en la población madrileña (3).

Conclusión: La alarma de hemoglobinopatías estructurales del equipo HLC-723-G11 presenta una buena concordancia con los métodos usados para la detección de hemoglobinopatías estructurales.

Bibliografía:

- Khashoggi H. New HPLC instrument performance evaluation in HbA $_{1c}$ determination and comparison with capillary electrophoresis. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 78-5; 2018;393-7.
- Ghosh K. Recent advances in screening and diagnosis of hemoglobinopathy. Expert Review of Hematology. 13-1; 2020; 13-21.
- García-Morín M. Fifteen years of newborn sickle cell disease screening in Madrid, Spain: an emerging disease in a European country. Ann Hematol. 99-7; 2020; 1465-74.

744

DETECCIÓN Y SIGNIFICADO DEL HALLAZGO MORFOLÓGICO DE INCLUSIONES VERDES EN NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN UN TOTAL DE 32 CASOS

A. Merino, M. Rodríguez-García, J. Laguna, A. Molina.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: Las publicaciones sobre el hallazgo de inclusiones verdes en el citoplasma de neutrófilos o monocitos son relativamente recientes e incluyen pocos pacientes (<100). Estas inclusiones derivan del pigmento lipofuscina, liberado por la necrosis de los hepatocitos y fagocitado por neutrófilos o monocitos (1). Se han asociado a una elevada mortalidad de los pacientes, por lo que se han denominado “cristales verdes de la muerte”.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es contribuir a un mejor conocimiento del significado clínico del hallazgo de inclusiones verdes en frotis de sangre periférica (FSP) y del impacto en el diagnóstico final del paciente. En este trabajo se describen los hallazgos clínicos y la evolución en 32 pacientes en los que se detectaron inclusiones verdes en neutrófilos o monocitos en el examen morfológico del FSP.

Métodos: Se han incluido 32 pacientes en los que, en el período 2019-2021, se informó desde el laboratorio la presencia de inclusiones verdes en neutrófilos o monocitos, detectadas en la revisión del FSP. Los parámetros hematológicos básicos fueron obtenidos en el ADVIA 2120i (Siemens). La extensión y tinción de los FSP se realizó de forma automática en el SP10i (Sysmex) utilizando May Grünwald-Giemsa y para su revisión se utilizaron las imágenes obtenidas en los analizadores CellaVision® DM96 y Mindray MC-80.

Resultados: Se detectó la presencia de cristales verdes en los neutrófilos o monocitos en 21 hombres y 11 mujeres entre 33 y 80 años. En 15 pacientes (47%), los clínicos desconocían el fallo hepático agudo en el momento del aviso. Además, 20 pacientes (62,5%) presentaron una sepsis por bacterias (*Escherichia coli, Clostridium perfrigens/difficile, Klebsiella, Pseudomonas, Enterococcus faecium*), hongos (*Aspergillus niger/fumigatus*), virus (SARS-CoV-2) o parásitos (*Plasmodium falciparum, Leishmania*). Cuatro pacientes habían recibido un trasplante hepático. El resto de los pacientes presentaron hepatitis isquémica, hepatitis crónica, pancreatitis aguda o enfermedades hematológicas (leucemia mieloide aguda y leucemia de células plasmáticas).

Se observó leucocitosis en 12/32 (37,5%), leucopenia en 10/32 (31%) y anemia y plaquetopenia en 23/32 (72%). En todos los casos, se demostró un daño hepático severo con valores elevados de GOT, GPT (>40-28173 U/L) o GGT (>40-9846 U/L). Excepto dos, todos presentaron elevación de LDH (>238-27640 U/L) y PCR (>1 a 30,94 mg/dL). Las pruebas de coagulación fueron anormales en 15/32 (46,8%) pacientes.

La asociación de cristales verdes en infección por *Plasmodium* y *Aspergillus* es la primera vez que se reporta. Presentamos también el primer paciente con COVID-19 y cristales verdes en neutrófilos y monocitos que, a diferencia de los seis casos publicados (2), sobrevivió. La mortalidad de nuestra serie fue del 50%, inferior a la reportada (65%).

Conclusión: El presente trabajo incluye la serie reportada más amplia de pacientes con inclusiones verdes en neutrófilos o monocitos, asociadas a muerte inminente, siendo el diagnóstico más frecuente una sepsis grave. La mortalidad de los pacientes de nuestra serie fue inferior a la publicada en la literatura, por lo que conocer su significado puede contribuir a: 1) aumentar su detección desde el laboratorio y 2) mejorar la supervivencia de los pacientes.

Bibliografía:

- Patel, N. Green inclusions in neutrophils and monocytes are an indicator of acute liver injury and high mortality. Acta Haematologica 2017, 138: 85-90.

• Hodgson, T.O. Green neutrophil and monocyte inclusions – time to acknowledge and report. British Journal of Haematology 2015, 170: 229-235.

745
DIAGNÓSTICO COMPLEJO EN PACIENTE CON LEUCOCITOSIS Y ROTURA ESPLÉNICA

P. Liébanas García, J. Pedregosa Díaz, T. Giménez Pérez, E. Del Corral Rodríguez, M. Vila Pérez, A. Ibáñez Galera, T. Sans Mateu, M. Rodríguez Luaces.

Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Tortosa.

Paciente mujer de 63 años que ingresa en nuestro centro en marzo de 2022 por hemorragia digestiva con hemoglobina de 9,8g/dL, VCM 90 fL, leucocitos 98140/mm^3 con fórmula: neutrófilos 26%, cayados 13%, metamielocitos 10%, mielocitos 11%, promielocitos 2%, linfocitos 12%, monocitos 20%, blastos 2% y plaquetas 329000/mm^3. En la observación del frotis de sangre periférica se observaron neutrófilos con granulación tóxica y una pequeña población con hiposegmentación. LDH 260 U/L. Evidencia de esplenomegalia masiva.

La paciente presenta antecedente de artritis reumatoide (AR) seropositiva de difícil control, diagnosticada en 2015 y seguida en otro centro. Ingreso en julio de 2021 por afectación pulmonar, neumonía organizada criptogenética (NOC) y pleuritis, atribuida a AR. Tratamientos previos con metotrexato, corticoides, salirumab y tocilizumab.

Durante el ingreso en nuestro centro ha presentado complicaciones intercurrentes: episodio de insuficiencia respiratoria severa por posible NOC vs SDRA fibroproliferativo con brote de AR con afectación articular, que precisó soporte ventilatorio mecánico y tratamiento con Rituximab. Y posterior ingreso en UCI por shock hipovolémico secundario a hemorragia por rotura esplénica, que precisó esplenectomía.

Ante la mielemia tan intensa se planteó como diagnóstico inicial probable LMC. Por citogenética se obtuvo determinación de BCR/ABL negativo (isoformas p210 y p190). Ante la ausencia de displasia significativa se orientó como una reacción leucemoide junto al efecto de corticoides. Pero al presentar la paciente anemia y objetivarse esplenomegalia se decidió realizar aspirado de médula ósea. Este mostró celularidad muy abundante de las series monocítica y granulopoyética con 1% de blastos y 3% de promonocitos sin displasia significativa.

El inmunofenotipo de médula ósea reveló las siguientes alteraciones:

- Progenitores: disminución de precursores CD34+/CD19+.
- Serie granulocítica: alteración de la curva de maduración, alteración en la expresión de CD11b y disminución de expresión de CD45.
- Serie monocítica: alteración de la curva de maduración además de expresión aberrante de CD56 y CD16 de forma intensa;
- Serie eritroide: alteración de la curva de maduración.

Además, mediante NGS se detectaron variantes probablemente patogénicas en CBL, SRSF2, ASXL1 y RUNX1. La coexistencia de mutaciones en ASLX1 y SRSF2 parece ser más típica de LMCa mientras que la combinación de RUNX1 y SRSF2 de LMMc.

El diagnóstico diferencial se estableció entonces como LMMC mieloproliferativa vs LMC atípica al presentar metamielemia periférica sin basofilia, aunque hay otros datos que no apoyan este segundo extremo (displasia discreta en neutrófilos en sangre periférica, disgranuolopoyesis en médula ósea afectando solo al 2% y el hecho de presentar monocitosis persistente >10% en revisión de analíticas previas de otro centro).

El estudio anatomopatológico de la pieza de esplenectomía mostró zonas extensamente infartadas con áreas sugestivas de neoplasia mieloide compatible con LMMc.

El diagnóstico final según los datos de citología de SP, MO, inmunofenotipo y pruebas genéticas fue de LMMC variante mieloproliferativa: LMMC -0 (MO con 1% blastos y 3% promonocitos y en SP presenta de 0 a 2% blastos), escala de riesgo para LMMc CPSS intermedio-2 (por mieloproliferativa y dependencia transfusional) y alto riesgo según antecedentes en estado mutacional (ASXL1 Y RUNX1) +.

Bibliografía:

• S. Woessner. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5a Ed. 2006. Capítulos 7 y 10 (pág 285-342 y 467-527).

746
DIAGNÓSTICO DE PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA AUTOINMUNE: IMPORTANCIA DEL FROTIS POR EL LABORATORIO DE URGENCIAS PARA UN DIAGNÓSTICO PRECOZ

F. Fernández García-Prieto, M. Ros Fernández, L. Castaño López, R. Muñoz Díaz, M. López Palacio, F. Márquez Polonio, M. Canal Aranda, A. Padrós Fluvià.

Laboratori de Referència de Catalunya, Barcelona.

Introducción: La púrpura trombótica trombocitopénica autoinmune (PTTa) es una microangiopatía trombótica (MAT) causada por autoanticuerpos que originan una inhibición de la actividad funcional de la proteína ADAMTS13. Este déficit desemboca en la formación de trombos en la circulación que provocan rotura de hematíes, trombocitopenia, necrosis y disfunción orgánica. De entre todas las MATs, la PTTa presenta una mortalidad del 90% sin tratamiento, por lo que es de vital importancia el papel del laboratorio en reconocer las alteraciones características para llegar a su diagnóstico precoz.

Exposición del caso: Mujer de 69 años seguida en centro privado por dislipemia y osteoporosis, en tratamiento dietético y con suplementación de calcio y vitamina D. Se le realiza analítica de control en la que se observa anemia (11,0 g/dL, rango normal 12,0-15,0) y plaquetopenia (79.000/uL, rango normal 150.000-410.000). En la siguiente analítica de control, se objetiva agravamiento de anemia y plaquetopenia, por lo que es derivada a Urgencias. A su llegada, la paciente refiere vida normal, sin notar astenia, pérdida de peso, fiebre, clínica neurológica o sangrados, pero sí informa de aparición de equimosis tibiales en los últimos tres meses que asocia a traumatismos leves. La bioquímica muestra bilirrubina normal, función renal preservada y perfil hepático sin alteraciones, con sólo la LDH elevada (639 UI/L, rango normal

135-214). Coagulación normal. En el hemograma destacan hemoglobina de 9,6 g/dL y plaquetas de 18.000/uL. Por la plaquetopenia se realiza frotis de sangre donde se observa anisocitosis y poiquilocitosis, con presencia de esquistocitos (6-8/campo de 1000 aumentos) y esferocitos. Ante este hallazgo, se orienta el diagnóstico a MAT. Se inicia de forma preventiva tratamiento con recambio plasmático y terapia inmunosupresora. Se realiza Coombs directo e indirecto con resultado negativo. Se solicita actividad de ADAMTS13 y anticuerpos inhibidores a laboratorio externo. Los resultados llegan tras 24 horas. La actividad del ADAMTS13 del 0% y el valor de 79 U/mL para los anticuerpos (positivo a partir de 17 U/mL) confirman el diagnóstico de PTTa.

Discusión: La extrema gravedad de las PTTa estriba en su rápida evolución. El cuadro clínico subagudo que presentaba la paciente junto con el lento desarrollo de la sintomatología característica hizo que no se pensara inicialmente en una MAT ante la primera y la segunda analítica. El estudio de sangre periférica en Urgencias pudo alertar de su sospecha.

El diagnóstico de PTTa requiere la cuantificación de ADAMTS13 y de los autoanticuerpos en sangre citratada, sin embargo esta prueba no está disponible en la mayoría de los laboratorios de Urgencias y su determinación puede demorarse demasiado tiempo. Por ello desde el laboratorio se debe estar alerta ante la presencia de anemia, trombocitopenia, elevación de LDH y/o presencia de esquistocitos en frotis sanguíneo.

Ante cualquier MAT se debe iniciar tratamiento como si fuera una PTTa hasta disponer de los niveles de ADAMTS13 y de anticuerpos inhibidores. Actualmente la paciente está en cifras hematológicas normales y pautada con corticoides, rituximab y recambios plasmáticos. Se le realizan controles analíticos periódicos de ADAMTS13 y anticuerpos.

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.
- 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.
- Zheng X.L., et al, “ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura”. J. Thromb. Haemost., 2020; 18:2486-2495.

747
DIAGNÓSTICO MEDIANTE TÉCNICAS MANUALES DE LA PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

A.M. Roldán Cabanillas[1], R.A. Torrado Carrión[2], M. Marín Martinez[1], I. Ortiz Zafra[1], I. Del Aguila Barrado[1], N.M. García Simón[1], F. Bernabeu Andreu[1].

[1]Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda; [2]MEGALAB, Madrid.

Introducción: La porfiria cutánea tarda es un error congénito del metabolismo de las porfirinas, caracterizado por déficit de la actividad enzimática de la uroporfirinógeno descarboxilasa, lo que puede conducir a la acumulación de uroporfirinas en hígado, plasma y orina. Son típicas las manifestaciones cutáneas que aparecen por fototoxicidad (hiperpigmentación, hipertricosis, ampollas y fragilidad cutánea) y afectación hepática.

Objetivos: Resaltar la labor del Laboratorio Clínico en el diagnóstico de esta patología, basándose en técnicas manuales y ofreciendo un correcto diagnóstico al paciente.

Material y métodos: Varón de 50 años con lesiones ampollosas en dorso de las manos que empeoran con el sol y hepatopatía en estudio derivado por Dermatología para determinación de porfirinas en orina de 24h.

Desde el Laboratorio, utilizamos nuestro algoritmo para la determinación de porfirinas. Primero, realizamos un screening para detectar la presencia de porfirinas totales. Para su determinación, previamente la muestra debe encontrarse a un pH de 5-5.5. A continuación, se prepara una columna cromatográfica con una resina macroporosa de intercambio aniónico (Amberlite IRA 400) que posee alta afinidad por las porfirinas. Se pasa la muestra y se realizan lavados con agua destilada. Posteriormente se extraen las porfirinas utilizando una solución de HCl, haciendo que pasen de la resina al eluato. Por último, mediante espectrofotometría se miden las absorbancias a 430, 406, 401 y 380nm, siendo un resultado positivo, si ésta aumenta entre 406 y 401nm y posterior disminución a 380n**m.**

Si el resultado es negativo, no se realiza la separación de porfirinas. Si es positivo, se cuantifican según el algoritmo. La muestra de orina diluída con H_2O destilada al décimo, se mezcla con tampón acetato. A continuación se lleva a una ampolla de decantación, dejando separar las fases y se recoge, por separado, la fase acuosa dónde se encuentran las uroporfirinas y en la fase orgánica las coproporfirinas. En este punto, se realiza la extracción de cada fase, mediante columna cromatográfica de intercambio aniónico, lavando con agua y posteriormente extrayendo con HCl. Con los eluatos obtenidos, se realiza las lecturas de absorbancia a 430, 406, 401 y 380nm.

La concentración de uroporfirinas y coproporfirinas se calcula a partir de las siguientes ecuaciones:

UROPORFIRINAS=[(2xA**406**)–(A380+A430)]x0.9x(Vol eluato/vol alícuota)xdiuresis(µg/24h)

COPROPORFIRINAS=[(2xA**401**)–(A380+A430)] x0.9x(Vol eluato/vol alícuota)xdiuresis(µg/24h)

Resultados: La determinación de porfirinas totales del paciente fue **POSITIVA** mostrando un pico de absorbancia máximo entre 406 y 401 nm con posterior disminución como mostramos en la tabla 1.

430 nm	406 nm	401 nm	380 nm
0.004	**0.032**	0.020	0.014

Se procedió a la cuantificación tanto de uroporfirinas como de coproporfirinas. Obteniendose 933.12µg/24 horas de uroporfirina (VR:<50µg/24horas) y 104 µg/24 horas de coproporfirina (VR:34-234µg/24horas).

Ante los resultados del laboratorio, junto con la clínica, el paciente fue diagnosticado como posible porfiria cutánea tarda.

Conclusión: El diagnóstico de Porfiria Cutánea Tarda, se puede realizar con técnicas de laboratorio puramente manuales, sencillas, relativamente rápidas, específicas y baratas, dando resultados totalmente fiables y ayudando al médico al manejo del paciente. Por lo que dicho algoritmo se puede implementar en cualquier hospital, independientemente de los recursos que disponga.

Bibliografía:
- "Porfiria hepatocutánea o cutánea tarda". V. F. Moreira y A. López San Román Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. REV ESP ENFERM DIG (Madrid) Vol. 102. N.° 4, pp. 281, 2010.
- "Deybach JC, Puy H. "Haem biosynthesis and excretion of porphyrins". Textbook of Hepatology: from basic science to clinical practice (3rd ed), Rodès J, Benhamou JP, Blei A, Reichen J, Rizzetto M editors, Blackwell Publishing Press, 2007, section 2 pp 78-85.
- "Porfirias cutáneas". Carlos Muñoz, Carmen Herrero Mateu. Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Barcelona. España. Med Cutan Iber Lat Am 2005;33(5):193-210,

748
ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 2B: A PROPÓSITO DE UN CASO FAMILIAR

E. Martinez De La Puente Molina, I. Jimenez Ventura, I. Rubio Ollo, A. García De Vicuña Melendez, A. El Moutawaki El Alami, B. Fernandez Da Vila, A. Arza Ruesga, M.A. Lazaro Naranjo.

Hospital de Cruces, Barakaldo.

Introducción: El factor de von Willebrand (FVW) es una proteína multimérica sintetizada en los megacariocitos y células endoteliales que promueve la adhesión y agregación plaquetaria. También actúa como transportador del factor VIII (FVIII), estabilizándolo y prolongando su vida media.

La enfermedad de von Willebrand (EVW) es la causa congénita más común de diátesis hemorrágica originada por la deficiencia cualitativa o cuantitativa del FVW. Presenta generalmente una herencia autosómica dominante, siendo su prevalencia en la población del 0.1-1%. El subtipo 2B representa el 5-10% de casos de EVW y supone un defecto cualitativo del FVW que se une con mayor afinidad su receptor GPIb, produciendo una disminución de los multímeros de alto peso molecular (MAPM) y mayor agregación plaquetaria, pudiendo provocar trombocitopenia en algunos pacientes.

Exposición del caso: Se presentan 3 varones de la misma familia con parentesco de primer grado que denominaremos como padre, hijo y nieto. El estudio se comenzó con el padre y se ha ido ampliando a sus descendientes. Las pruebas de agregación las realizamos e interpretamos en el propio laboratorio en el equipo automatizado Atellica COAG 360.

El padre (77 años) ha presentado en diversas ocasiones clínica de sangrados. Analíticamente presenta actividades disminuidas del FVIII (48%) [70-150%] y del FVW (15%) [50-190%]; con antígeno del FVW elevado (290%) [60-120%] y MAPM disminuidos. Aun teniendo trombocitopenia, presenta positividad en la agregación plaquetaria inducida por ristocetina a bajas dosis (0,5 mg/mL). A nivel genético, es portador del cambio patogénico c.3916C>T (p.Arg1306Trp) en el gen VWF siendo diagnosticado de EVW 2B.

El hijo (47 años) es remitido a consultas de hemostasia por sospecha de EVW con gingivorragias frecuentes y amigdalectomía con importante sangrado. En analítica, el paciente presenta actividades disminuidas de FVIII (30%) [70-150%] y del FVW (8%) [50-190%]; con antígeno del FVW bajo (18%) [60-120%] y severa disminución de los MAPM. En este caso la agregación plaquetaria es también positiva con ristocetina (0,5 mg/mL) y, gráficamente, aún más evidente y sugestiva de EVW 2B. El estudio genético está pendiente.

El nieto (15 años) presenta clínica de sangrados similar a sus familiares y está citado actualmente en consultas de hemostasia para realización de estudio.

Discusión: Los resultados de agregometría, en muchos casos no son específicos de un trastorno en particular, pudiendo existir superposición de diferentes entidades. Por ello, se requiere de un amplio conocimiento y experiencia en este área del laboratorio para su interpretación. El caso presentado, sí que tiene un patrón de agregación característico que, junto al resto de pruebas analíticas y la clínica de sangrado, ha conseguido orientar el diagnóstico familiar hacia EVW 2B, confirmándose posteriormente con el estudio genético.

Queda patente que el abordaje multidisciplinar y la estrecha colaboración entre los servicios de genética, hemostasia y el laboratorio de análisis han permitido alcanzar un diagnóstico definitivo para uno de los pacientes y orientar el estudio para el resto de familiares hacia esta enfermedad hereditaria poco frecuente como es la EVW tipo 2B.

Bibliografía:
- Connell, NT. "ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease". *Blood Adv* 2021; 5 (1): 301–325.
- Cervera, A. "Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes". *Pediatr Integral* 2016; XX (5): 318-330.

749
ERITROFAGOCITOSIS POR NEUTRÓFILOS DISPLÁSICOS EN UN CASO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

E. Nieto-Borrajo, A. Bermejo-Rodríguez, I. Molero Vilches, J. Granado León.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Introducción: La eritrofagocitosis se observa ocasionalmente en hemopatías malignas. Excluyendo los casos de eritrofagocitosis histiocítica, la eritrofagocitosis suele deberse a la actividad de los blastos. Se han descrito algunos casos de fagocitosis por granulocitos inmaduros y neutrófilos en neoplasias malignas mieloides, aunque se desconoce su significado clínico. Presentamos un caso eritrofagocitosis por neutrófilos displásicos en sangre periférica en un paciente con SMD (Síndrome Mielodisplásico)

Exposición del Caso: Varón de 72 años que acude a urgencias por deterioro del estado general e hipotensión. Refiere deposiciones líquidas desde hace 5 días, tras iniciar tratamiento con Amoxicilina/Clavulánico, junto con aumento del trabajo respiratorio en las últimas 24horas, sin fiebre ni síntomas respiratorios.

Antecedentes personales: paciente en seguimiento en la consulta de hematología por un SMD con fibrosis diagnosticado 2 años antes. En los estudios de médula ósea no se describe eritrofagocitosis. En tratamiento con EPO, G-CSF y transfusiones de hematíes y plaquetas desde hace 1 año. En frotis previos se describe displasia trilinea,

aisladas imágenes de eritrofagocitosis por neutrófilos y blastos 1-2%. En la última consulta con Hematología hace 3 días, se transfundió 1CH (Hemoglobina 8.4 g/dL y plaquetas 49 10^3/ µL).

En analítica al ingreso se objetiva fracaso renal agudo, hiperpotasemia y elevación de reactantes de fase aguda; en el hemograma: Leucocitos 21.50 10^3/ µL, Hematíes 3.45 10^6/ µL, Hemoglobina 8.7 g/dL, Eritroblastos 48.6%, Plaquetas 27 10^3/ µL y avisos de alteraciones morfológicas.

En extensión de sangre periférica se observa una importante displasia de las tres series con 2% de blastos (Fig.1) y llama la atención la presencia de abundantes eritroblastos y una importante eritrofagocitosis de hematíes y también de eritroblastos por los neutrófilos (Fig.2).

Se repite la analítica pasadas 16 horas, y destaca un aumento de leucocitos 34.8 10^3/ µL, eritroblastos 63% y plaquetas 51 10^3/ µL

El paciente inicia antibioterapia y sueroterapia, junto con HCO3 y corrección de K, con escasa mejoría de la acidosis metabólica y de la hiperpotasemia en la analítica de control. Debido a ello y a la persistencia de hipotensión, ingresa en UCI en situación de shock mixto (séptico de origen no filiado + hipovolémico secundario a deshidratación), falleciendo a las 12 horas en situación de fallo multiorgánico refractario.

Discusión: La eritrofagocitosis neutrofílica se ha descrito en casos de SMD con displasia multilínea. Se ha planteado si la eritrofagocitosis neutrofílica se puede considerar una característica displásica y asociarse con una evolución clínica negativa

La desregulación inmunitaria de las células T desempeñaría un papel en la patogenia de los SMD, y la eritrofagocitosis neutrofílica sería un indicador de un componente autoinmune en la patogenia de los SMD. El aumento de citocinas inflamatorias y el número y actividad de macrófagos y células NK serían otros mecanismos que contribuyen a la desregulación inmunitaria en los SMD.

En la revisión de hemogramas de seguimiento de este paciente se constata que presentaba eritrofagocitosis desde hacía al menos 1 año. La exacerbación de este fenómeno de forma tan intensa podría estar desencadenada por una desregulación inmunitaria.

Bibliografía:

- Shobhanaa P, Kakkar N. Neutrophilic Erythrophagocytosis in MDS-MLD. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2018;35(1):184-185.
- Etzell J, Lu C, Browne L, Wang E. Erythrophagocytosis by dysplastic neutrophils in chronic myelomonocytic leukemia and subsequent transformation to acute myeloid leukemia. American Journal of Hematology. 2005;79(4):340-342.

750
ESTRATIFICACIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO ADECUADO DE DEFECTOS EN LA HEMOSTASIA PRIMARIA

D. Núñez Jurado[1], M.A. El Hadi Barghout[2], F.J. Rodríguez Martorell[1].

[1]Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; [2]Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción, La Línea de Concepción.

Introducción: El cuadro hemorrágico de un paciente puede deberse a una variedad de condiciones adquiridas o congénitas que alteren la hemostasia primaria o secundaria. El diagnóstico correcto de los trastornos de la hemostasia se basa en la obtención de una historia clínica detallada (dirigida) y la correcta interpretación de los datos aportados por las pruebas del laboratorio de una manera escalonada.

Exposición del caso: Varón de 74 años, que acude a nuestro centro por aparición de complicaciones hemorrágicas a las 72h tras intervención de hernia inguinal en un centro privado. Como antecedentes personales destacaban al menos siete intervenciones previas sin complicaciones hemorrágicas, gingivorragia ocasional y un historial familiar nada destacable. Aunque los estudios básicos de coagulación, hemograma y bioquímica resultaron normales, dada la presencia de hemorragia mucocutánea y la falta de antecedentes familiares con coagulopatías o sangrado, desde el laboratorio se propuso ampliar el estudio para descartar una alteración adquirida de la hemostasia, incluyendo el estudio molecular del factor Willebrand [determinación de los niveles cuantitativos del factor vW (FvW:Ag), su actividad mediante la prueba del cofactor de ristocetina (FvW:RCo) y la actividad coagulante del FVIII (FVIII:C)]. Los resultados evidenciaron un FVIII:C normal con una discrepancia entre la concentración de la proteína FvW y sus funciones dependientes de las plaquetas al obtenerse un ratio FvW:RCo/FvW:Ag <0,6, denotando una alteración cualitativa característica de una enfermedad de Willebrand (EW) tipo 2. Para poder clasificar el subtipo, se contactó con su médico para proponer realizar un análisis de hemostasia primaria (PFA) y de agregación inducida por ristocetina. El estudio mostró ausencia de formación de tapón plaquetario (PFA) y agregación aumentada a baja concentración de ristocetina propio de una EW tipo 2B. El análisis de multímeros del FvW reveló ausencia de los multímeros de muy alto peso molecular los cuales son los que tienen mayor funcionalidad hemostásica (inducir adhesión plaquetaria). Finalmente, el análisis molecular de los genes del FvW y del GPIbα confirmaron la presencia de la variante c.4751A>G (p.Tyr1584Cys) en el gen VWF clasificada como probablemente patogénica en heterocigosis.

Discusión: La EW es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por un defecto cuantitativo o cualitativo del FvW clasificado en varios subtipos. Esta patología debe sospecharse en cualquier paciente con antecedente de hemorragia mucocutánea y posoperatoria, especialmente si los antecedentes familiares sugieren un patrón de herencia autosómica. A veces, sin embargo, una patología congénita puede debutar de manera tardía y carecer de antecedentes familiares. El diagnóstico exacto requiere una buena colaboración entre médicos clínicos y especialistas de laboratorio junto con varias pruebas analíticas realizadas de manera secuencial. La clasificación de la EW es relativamente compleja, pero su correcto diagnóstico es importante para el manejo terapéutico de los pacientes ya que la terapia con desmopresina causa trombocitopenia en el tipo 2B y, por lo tanto, está contraindicada. Por tanto, el conocimiento de la fisiología y patología hemostática es esencial para una adecuada selección de las pruebas de laboratorio de cara a realizar un correcto diagnóstico y tratamiento.

Bibliografía:

- Stufano, F. et al. Diagnóstico de la enfermedad de

Von Willebrand: caracterización fenotípica. Federación Mundial de la Hemofilia, 55, 2017.

751
ESTUDIO COMPARATIVO DE LA HEMOGLOBINA POR DOS MÉTODOS DISTINTOS

L. Martinez Gonzalez, C. Lallave Hernandez, I. Perez Casas, M.E. Redin Sarasola, M. Echeverria Urroz, M. Galar Senar, A. Cojo Espinilla.

Hospital Donostia, San Sebastián.

Introducción: La medición de la hemoglobina en sangre es una de las pruebas más demandadas al laboratorio clínico siendo imprescindible para el diagnóstico de la anemia y de la poliglobulia. El método de referencia, utilizado por la mayoría de los laboratorios para medir la hemoglobina es la cianometahemoglobina, método colorimétrico basado en el cálculo de la absorbancia lumínica de hemoglobina, previa transformación en alguno de sus derivados colorimétricos. En muestras con una lipemia muy elevada la lectura espectrofotométrica de la hemoglobina puede verse interferida, haciendo aumentar la densidad óptica de la muestra, dando como resultado un falso aumento en la concentración de hemoglobina. En estos casos, el canal de los reticulocitos de los autoanalizadores Sysmex XN-20 permite obtener la medida de hemoglobina a partir de parámetros ópticos mediante citometría de flujo fluorescente.

Objetivo: Valorar si son comparables los valores de hemoglobina obtenidos por los dos canales del Sysmex XN-10, por colorimetría y por el canal óptico, para tener una alternativa en la determinación de la hemoglobina en las muestras muy lipémicas.

Materal y métodos: Se procesaron un total de 98 muestras de sangre total EDTA elegidas de manera aleatoria tanto de valores dentro como fuera del valor de referencia del laboratorio por los dos canales, por el canal de la hemoglobina y por el canal de los reticulocitos.

Para el estudio estadístico se utilizaron el análisis de las diferencias de Bland-Altman y la regresión lineal de Passing-Bablok. El programa utilizado fue el Medcalc. (versión 10.2.00)

Resultados: Los resultados obtenidos se describen en la siguiente tabla:

Passing-Bablok	y = -0,3333 + 1,0417x	Bland-Altman
Ordenada en el origen (IC95%)	Pendiente (IC95%)	Media de la diferencias (IC95%)
-0,3333 -0,7958 a 0,1000	1,0417 1,0000 a 1,0833	1,0824 (0.3563 a 1.8086)

En el estudio de regresión lineal no paramétrica de Passing-Bablok no existe ni error sistemático constante ni proporcional ya que el intervalo de confianza de la ordenada en el origen incluye el valor cero y el intervalo de confianza de la pendiente incluye el valor uno.

En el estudio de Bland-Altman se observan diferencias sistemáticas de tipo proporcional ya que el intervalo de confianza de las diferencias relativas no incluye el valor cero, siendo el error del 1,1 %, el cual no supera las especificaciones óptimas de variabilidad biológica según la nueva base de datos de la European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM).

Conclusión: A pesar, que en el estudio del análisis de las diferencias relativas se observa un ligero sesgo proporcional, el cual, según el estudio de comparación para que sea el error apreciable, este tiene que ser significativo tanto en la regresión lineal como en el análisis de las diferencias. Además no es significativo desde el punto de vista de variabilidad biológica.

Por lo tanto, la determinación de hemoglobina por el canal óptico es una buena alternativa al método colorimétrico en aquellas muestras con un índice de lipemia muy alto.

Bibliografía:

- Sysmex Europe GmbH. PARÁMETRO(S) DE INVESTIGACIÓN. Available at: https://www.sysmex.es/n/academia/biblioteca/glosario.html.
- Martínez E, Gella FJ, Alonso N, Boned B, Canalías F, Izquierdo S, et al. Recomendaciones para el estudio de la veracidad en el laboratorio clínico mediante la comparación de procedimientos de medida. Documentos de la SECQ 2011.
- Pineda P, Prada E, Prieto S. Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio. Asociación Española de Biopatología Médica AEBM. 2015; Available at: http://www.aebm.org/publicaciones-y-documentos/publicaciones-de-la-aebm.html.

752
ESTUDIO COMPARATIVO DE LA REVISIÓN MORFOLÓGICA DEL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA UTILIZANDO LOS ANALIZADORES DE IMÁGENES DIGITALES CELLAVISION®DM9600 Y EL NUEVO MINDRAY® MC-80

A. Merino, J. Laguna, M. Rodríguez-García, A. Molina, A. Casanova, J. Julián, J.L. Bedini.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: CellaVision® DM9600 (DM9600) y Mindray®MC-80 (MC80) son analizadores de imágenes digitales (1) que realizan la pre-clasificación de leucocitos utilizando tecnología de Inteligencia Artificial y facilitando la revisión del frotis.

Objetivo: En este trabajo se compara la pre-clasificación de imágenes de células sanguíneas en los analizadores DM9600 y MC80 con respecto a la clasificación por el especialista en muestras normales y patológicas.

Métodos: Se utilizaron 459 muestras de sangre periférica, 194 de sujetos normales y 265 patológicas: leucemia aguda (118), neoplasia linfoide (51), síndromes mielodisplásicos / neoplasias mieloproliferativas (SMD/NMP) (33), discrasias de células plasmáticas (14) e infecciones (49). Se realizó extensión y tinción automática utilizando May Grünwald-Giemsa. Los porcentajes de la preclasificación de leucocitos obtenidos en el MC80 se compararon con los del DM9600, y ambos con el recuento diferencial leucocitario (RDL) del analizador Mindray BC-6800Plus en muestras normales, o realizado por el experto en muestras patológicas. Para el estudio estadístico se utilizaron test de bondad de ajuste (Shapiro-Wilk), paramétrico (t Student), no paramétrico

(Wilcoxon), correlación (Pearson) y regresión (Passing-Bablok).

Resultados: En muestras normales, la preclasificación de leucocitos en ambos analizadores mostró una exactitud superior al 98%. Sin embargo, un 2% de las imágenes fueron "no identificadas" por el DM9600. No se observaron diferencias significativas entre los porcentajes pre y post clasificación de leucocitos entre el DM9600 y MC80. Con respecto al RDL, se observó una mayor correlación para los distintos tipos de leucocitos con el MC80, respecto al DM9600. Se encontraron diferencias significativas para clases poco frecuentes como basófilos, GI (promielocitos, mielocitos y metamielocitos) en ambos analizadores y en la pre-clasificación de eosinófilos por el DM9600 ($p<0.001$).

En muestras patológicas se obtuvo una mayor correlación entre los blastos detectados por el MC80 (r=0,991) que por el DM9600 (r=0,920) con respecto al experto. En leucemias agudas, ninguno de los frotis con blastos fue detectado como negativo por el MC80 (ausencia de falsos negativos) y uno por el DM9600. Considerando los pacientes con SMD/NMP la correlación entre la pre-clasificación de blastos fue superior utilizando el MC80 (r=0,972) que con el DM9600 (r=0,875) con respecto al especialista. Los linfocitos anormales fueron detectados en un 30% de los casos de linfoma leucemizado por el MC80 (en ningún caso por el DM9600). En las discrasias de células plasmáticas, éstas fueron mayoritariamente identificadas como linfocitos por el MC80 (r = 0,627), mostrando el DM9600 una muy buena correlación con el especialista (r = 0,988).

En infecciones se observó: 1) una mejor correlación de los GI pre-clasificados en MC80 (r=0,92) que en DM9600 (0,538) con respecto al especialista, 2) ausencia de correlación entre la preclasificación de LR en los dos analizadores con respecto al experto y 3) la mayoría de los LR fueron identificados como blastos por el MC80 (r=0,856).

Conclusión: En la pre-clasificación de los diferentes tipos celulares sanguíneos normales y anormales se observó una mayor correlación con respecto a la clasificación realizada por el especialista en el MC80 respecto al DM9600, excepto para las células plasmáticas, que fue superior en el DM9600.

Bibliografía:

- Kratz A. Digital morphology analyzers in hematology: ICSH review and recommendations. International Journal Laboratory Hematology 2019,41:437-447.

753
EVALUACIÓN DEL FIBRINÓGENO DERIVADO DEL TIEMPO DE PROTROMBINA COMO ALTERNATIVA AL FIBRINÓGENO CLAUS

A. Guerra Martinuzzi, M. Fernández Díaz.

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Introducción: Actualmente, el método Clauss está ampliamente extendido para la determinación del fibrinógeno. Se ha demostrado que la estimación del fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina es lineal para un rango de concentraciones.[1] Sin embargo, este método tiende a sobreestimar la concentración, limitando su uso en la práctica clínica.[2,3]

Objetivos: Optimizar el uso del fibrinógeno Clauss (Fib-Clauss) en el laboratorio de urgencias, evaluando las condiciones en las que la determinación del fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina (Fib-dTP) es válida, teniendo en cuenta la relevancia clínica y las limitaciones de la técnica.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de 4084 pacientes con Fib-Clauss solicitados en el laboratorio de urgencias. Se excluyen 584 muestras que superan el límite superior de la técnica (>1000mg/dL), inadecuadas para su procesamiento o con sospecha de coagulopatía. Las muestras fueron procesadas con el coagulómetro Werfen IL ACL TOP 550 a lo largo de un mes. Dicotomizando la variable Fib-Clauss (puntos candidatos estudiados basados en la bibliografía: 300, 250 y 200mg/dL), se analizaron curvas ROC evaluando sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. El análisis fue realizado empleando el paquete estadístico SPSS v16.0 considerando significativa una probabilidad (p)<0,05. Posteriormente, se clasifican los pacientes atendiendo a su INR (punto de corte 1,25), evaluando el error relativo en valor absoluto entre ambas determinaciones de fibrinógeno mediante el test U de Mann-Whitney con R Commander v2.7-1.

Resultados: El análisis de las curvas ROC (Tabla 1) sugiere utilizar el punto candidato del Fib-Clauss 200mg/dL (AUC: 0,99; IC 95% [0,98-0,99]). En dicha curva, el punto de corte elegido para el Fib-dTP es 300mg/dL, con 99% sensibilidad, 85% especificidad, 86% VPP, 99% VPN y exactitud 98%.

Se forman dos grupos (INR<1,25, n=2724; INR≥1,25, n=776) para evaluar el error cometido entre ambas determinaciones de fibrinógeno. El test estadístico muestra una p<0,001, concluyendo que hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (12,37% vs 14,44%).

El doble punto de corte obtenido (Fib-dTP<300mg/dL ó INR≥1,25) permite realizar un 75% de determinaciones mediante Fib-dTP y sólo un 25% sería necesario realizar el Fib-Clauss.

Fib-Clauss (mg/dL)	Fib-dTP (mg/dL)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC [IC 95%]
300	321	100	32	0,95 [0,95-0,96]
	351	96	60	
	381	88	85	
250	312	100	45	0,94 [0,93-0,95]
	331	96	59	
	366	85	85	
200	291	100	79	**0,99 [0,98-0,99]**
	321	96	93	
	300	**99**	**85**	

Tabla 1: Curvas ROC para los distintos puntos de corte candidatos.

Conclusión: Emplear el doble punto de corte (Fib-dTP<300mg/dL ó INR≥1,25) permite optimizar la demanda del Fib-Clauss, mejorando el coste-eficiencia actual y manteniendo la seguridad en los resultados emitidos.

Bibliografía:

1. De Cristofaro R. Measurement of plasma fibrinogen concentration by the prothrombin-time-derived

method: applicability and limitations. Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9(3):251-259.
2. Mackie IJ. Guidelines on fibrinogen assays. Br J Haematol 2003; 121:396-404.
3. Gama S. Low fibrinogen levels: How to maximize accuracy when using an optically derived method. J Appl Hematol 2016; 7(4):148-149.

754
FRACASO RENAL AGUDO Y LUMBALGIA COMO PRESENTACIÓN DE ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA NEOPLÁSICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Martínez De Prado, I. Benito Lorenzo, L. Martínez Salazar, J. Uriarte Carpio, I. Santos Diez, P. De La Hera Cagigal, S. Domenech Manteca, F.J. Aguayo Gredilla.

Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao.

Introducción: La leucemia de células plasmáticas (LCP) es una neoplasia agresiva de mal pronóstico que representa el 2% de todas las discrasias de células plasmáticas. Se caracteriza por cifras de células plasmáticas en sangre periférica superiores a $2x10^9$/L, o bien un porcentaje superior al 20% de los leucocitos totales (International Myeloma Working Group).

Existen dos formas de presentación: secundaria, por transformación leucémica de un mieloma múltiple avanzado y primaria, mucho menos frecuente, que surge *de novo*, en ausencia de mieloma múltiple previo.

Exposición del caso: Paciente de 70 años sin antecedentes de interés, acude a su ambulatorio por presentar dolor lumbar persistente de cuatros meses de evolución y empeoramiento del estado general acompañado de astenia, hiporexia y pérdida de 10 kg. Asocia disnea de mínimos esfuerzos, con disminución de la diuresis. La resonancia revela acuñamiento vertebral con estenosis en probable contexto infiltrativo. Se decide ingreso para estudio.

En la analítica destaca: creatinina 6 mg/dL, urea 140 mg/dL, proteínas 8,6 g/dL, albúmina 3,5 g/dL. El hemograma objetivó anemia (Hb: 7,9 g/dL), trombocitopenia (83000 /µL) y leucocitosis (23340 /µL), con alarma de linfocitos anormales y monocitosis, acompañada de indiferenciación poblacional. No se encontraron alteraciones significativas en hemogramas anteriores recientes del paciente.

El estudio morfológico reveló células atípicas grandes, con alta relación núcleo-citoplasma y elevada basofilia. Se remite frotis al servicio de Hematología, que notificó un 39% de células plasmáticas. Se amplió el estudio con inmunofenotipo evidenciando un 56% de células plasmáticas con positividad para CD38, CD138, CD20, CD56 y negatividad para CD19, CD45 y CD81. El proteinograma reveló un aumento de beta2-globulina y un marcado componente clonal de cadenas ligeras lambda.

Ante estos resultados se realizó punción de médula ósea y se completó el estudio mediante citometría y estudio citogenético. Se observó una infiltración masiva de células plasmáticas (76%), alta relación núcleo-citoplasma, cromatina laxa, intensa coloración basofílica y formas binucleadas.

El estudio citogenético (FISH) reveló la amplificación de 1q21 en el 28% de las células y la traslocación (11;14) en el 33% de las células que, junto con el inmunofenotipo característico, confirmaron el diagnóstico de LCP de *novo* asociado a fracaso renal agudo.

Discusión: La presencia de alteraciones en el hemograma como anemia, leucocitosis y/o trombocitopenias asociadas con un fracaso renal agudo, deben hacernos plantear la posibilidad de una enfermedad hematológica maligna. Es necesario realizar un estudio morfológico del frotis, que en caso de resultar sospechoso, se amplie mediante proteinograma, citometría y FISH, orientando precozmente el diagnóstico. En nuestro caso, resultó ser una inusual LCP primaria en un paciente sin sospecha reciente de patología hematológica previa.

Este caso pone de manifiesto la importancia del laboratorio en la revisión de los hemogramas con parámetros analíticos inesperados, que pueden pasar desapercibidos. El trabajo conjunto multidisciplinar y la adecuada comunicación entre los diferentes servicios, permitieron un diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento que redunda en una mejora del pronóstico del paciente.

Bibliografía:

- Fernández de Larrea et. al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. Leukemia. 2013; 27(4), 780–791.
- Niels W. C. J. van de Donk et. al. How I treat plasma cell leukemia. Blood 2012; 120(12):2376-2389.

755
HALLAZGO DE INCLUSIONES VERDES EN LOS NEUTRÓFILOS EN EL EXAMEN MORFOLÓGICO DE LÍQUIDO ASCÍTICO

M. Rodríguez García, A. Molina Borras, J. Laguna Moreno, L. Pérez Romero, F. Bascón, A. Merino González.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: Las inclusiones verdes en el interior de los neutrófilos en el frotis de sangre periférica se han reportado en los últimos años como un hallazgo crítico asociadas a daño hepático agudo o fulminante. En la actualidad se han descrito menos de 100 casos de inclusiones verdes en neutrófilos en sangre periférica. Presentamos el primer caso del hallazgo de inclusiones verdes en neutrófilos observadas en el análisis citológico de un líquido ascítico.

Exposición del caso: Paciente de 55 años que se encuentra ingresado en la Unidad de patología digestiva de nuestro Hospital tras ser intervenido quirúrgicamente de una resección intestinal por hallazgo de masa tumoral en íleon. Como antecedentes patológicos destacan hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus y cirrosis hepática.

Después de la intervención quirúrgica el paciente presentó una descompensación ascítica, con un gran acúmulo de líquido y probable peritonitis bacteriana. Se solicitaron hemograma, bioquímica en suero y recuento celular, bioquímica y cultivo en líquido ascítico

El hemograma mostró una leucocitosis ($16,11x10^9$/L), junto a anemia (hemoglobina= 81 g/L) y trombocitopenia ($59x10^9$/L), tal como se muestra en la Tabla 1. Además, destacó una concentración de bilirrubina de 33.1 mg/dL, transaminasas (65 y 55 U/L), GGT (152 U/L) y fosfatasa alcalina (152 U/L).

Tabla 1. Resultados de laboratorio de las pruebas hematológicas y bioquímicas en sangre y líquido ascítico.

Magnitud	Resultado	Valores normales
Sangre total		
Leucocitos	16,11	4-11x10^9/L
Hemoglobina	81	130-170g/L
Plaquetas	59	130-400x10^9/L
Plasma		
Tiempo de protrombina	23.8	9,9-13,6segundos
Proteína C Reactiva	1,77	<1mg/dL
AST	65	5-40U/L
ALT	55	
GGT	157	
Fosfatasa alcalina	152	46-116 U/L
Bilirrubina total	31,5	<1,2 mg/dL
Líquido ascítico		
Hematíes	2200/mm^3	
Células nucleadas	14000/mm^3	
Glucosa	33	65-110 mg/dL
Proteínas	<10	<30 g/L

En cuanto a los resultados del estudio citológico del líquido, se contaron 2200/mm3 células nucleadas, lo que llevó a la realización de citocentrífuga y tinción con MayGrünwald-Giemsa para la realización del recuento diferencial celular. El análisis morfológico del líquido mostró un claro componente inflamatorio, con predominio de neutrófilos. Sin embargo, llamó especialmente la atención el hallazgo de inclusiones verdes en el citoplasma de algunos neutrófilos.

Finalmente, el cultivo microbiológico del líquido presentó crecimiento de *Pseudomona aeruginosa.*

Discusión: El hallazgo de las inclusiones verdes en el citoplasma de los neutrófilos junto a la positividad del cultivo microbiológico de *Pseudomona aeruginosa* en el líquido, orientó el diagnóstico de una hepatitis isquémica secundaria a shock séptico en el paciente.

Se ha demostrado la importancia del hallazgo de este tipo de inclusiones en neutrófilos y monocitos de sangre periférica como valor crítico para la detección de un fallo hepático agudo y grave. Sin embargo, es la primera vez que se comunica la presencia de inclusiones verdes en neutrófilos en líquido ascítico.

La presencia de cristales verdes en neutrófilos en el líquido ascítico, junto al diagnóstico de shock séptico y hepatitis isquémica, indica que este hallazgo morfológico es crítico y tan relevante como en sangre periférica para la detección de fallo hepático grave. Finalmente, el paciente falleció 4 días después de este hallazgo en contexto de fallo multiorgánico.

Bibliografía:

- Merino, A.. Detection and significance of green inclusions in peripheral blood neutrophils and monocytes. *International journal of laboratory hematology*, *43*(2), 2021, e92–e94. https://doi.org/10.1111/ijlh.13421
- Hodgson, T. O. Green neutrophil and monocyte inclusions - time to acknowledge and report. *British journal of haematology*, *170*(2), 2015, 229–235. https://doi.org/10.1111/bjh.13434

756
HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA EN PACIENTE CON DISFAGIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Arruti Garate, J. Guillén Reyes, D. Cubillas García De La Torre, E. Bolaños Calderón, Á.M. Molino González, J. Pérez De La Serna Y Bueno, C. Benavente Cuesta, F.A. González Fernández.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una hemopatía adquirida poco frecuente consecuencia de la expansión clonal no maligna de una o varias células progenitoras hematopoyéticas que han adquirido una mutación somática en el gen *PIG-A*, implicado en la síntesis de GPI (glucosil-fosfatidil-inositol). El GPI es un grupo de anclaje que actúa como inhibidor fisiológico de la activación del complemento y su déficit hace más sensibles a los hematíes a la lisis mediada por el complemento. Clínicamente se caracteriza por la tríada de hemólisis intravascular con hemoglobinuria, trombofilia e insuficiencia medular variable.

Exposición del caso: Varón de 75 años que acude a su médico de Atención Primaria por disfagia, dolor torácico y pérdida de peso. Refiere además astenia y disfunción eréctil. Es remitido a consulta de Digestivo, donde le diagnostican acalasia vigorosa tipo III y se plantea como posibilidad terapéutica una intervención quirúrgica (miotomía de Heller).

Previo a la intervención quirúrgica, el paciente es derivado a Hematología por anemia, donde se solicita una analítica cuyos resultados más relevantes se recogen en la siguiente tabla.

Parámetro	Resultado (VR)
Hemoglobina (g/dL)	10,3 (12,6-17,4)
VCM (fL)	108,9 (81-103)
Reticulocitos (%)	5,37 (1,1-2)
Leucocitos (10^3/µL)	4 (4,4-11,3)
Plaquetas (10^3/µL)	141 (150-450)
Fibrinógeno (mg/dL)	487 (150-450)
AST/GOT (U/L)	81 (5-40)
Bilirrubina total (mg/dL)	1,4 (0,2-1,2)
LDH (U/L)	4080 (240-480)
Haptoglobina (mg/dL)	7,6 (30-200)

Destaca una anemia macrocítica con reticulocitosis, tendencia a leucopenia y trombocitopenia. En el frotis de sangre periférica se observa una discreta anisopoiquilocitosis de la serie roja, con una población de hematíes macrocítica y policromatofilia. Entre los parámetros bioquímicos destaca una elevación de LDH y bilirrubina total, así como una disminución de haptoglobina. Con estos resultados, se establece la sospecha de anemia hemolítica y se solicita un test de Coombs que resulta negativo, orientando el diagnóstico hacia anemia hemolítica no inmune. Ante los síntomas del paciente (astenia, disfagia y disfunción eréctil) se solicita estudio de HPN mediante citometría de flujo en sangre periférica. Los resultados de las distintas poblaciones obtenidas con citometría de flujo se reflejan en la siguiente tabla.

	Granulocitos 53,77% CD15+, CD10+	Monocitos 7,56% CD64+, CD45+	Hematíes 95,95%
Tipo I	18,43% CD24+, CD157+ FLAER+	22,68% CD14+, CD157+ FLAER+	7,66% CD59+
Tipo II	0,90% CD24-, CD157-/+d FLAER-	-	64,04% CD59-/+d
Tipo III	80,67% CD24-, CD157- FLAER-	77,31% CD14-, CD157- FLAER-	27,69% CD59-

Estos hallazgos establecen el diagnóstico definitivo de HPN y se interrumpe la intervención quirúrgica (miotomía) una vez el paciente se encontraba en quirófano. Posteriormente, se inicia tratamiento con eculizumab mostrando mejoría clínica.

Discusión: La HPN es una enfermedad sistémica infrecuente que cursa con una clínica variable y cuya demora media de diagnóstico oscila entre los 3 y los 10 años. Síntomas inespecíficos, como la disfagia y la disfunción eréctil en este caso, pueden orientar el diagnóstico de la enfermedad y evitar tratamientos e intervenciones quirúrgicas innecesarias. Asimismo, establecer un diagnóstico precoz resulta esencial para instaurar el tratamiento con eculizumab antes del desarrollo de manifestaciones clínicas graves, como los fenómenos trombóticos que constituyen la principal causa de muerte de la HPN.

Bibliografía:

- Brodsky, RA. 'Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'. *Blood.* Vol. 124, no. 18, 2014, pp.2804-2811.
- Devalet, B. 'Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review'. *European Journal of Haematology*. Vol. 95, no. 3, 2015, pp.190-198.
- Peacock-Young, B. 'The prothrombotic state in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multifaceted source'. *Haematologica*. Vol. 103, no. 1, 2018, pp.9-17.

757
HEMOLISIS INTRAVASCULAR MASIVA EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM PERFRINGRENS*

R.J. García Martínez[1], S. Torres Robledillo[1], M. Ormazabal Monterrubio[1], L. García Martínez[2], A. Fuente Alonso[1], S. Fernández Luis[1], C. Ruiz De Alegria Puig[1], M.J. Muruzabal Sitges[1].

[1]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; [2]Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: *Clostridium perfringens* es un bacilo anaeróbico Gram-positivo que se encuentra de forma habitual en la flora intestinal. *Clostridium perfringens* puede producir una cantidad significativa de toxinas proteicas, una de ellas es la fosfolipasa C lecitinasa, la cual en la membrana de los glóbulos rojos induce la hidrólisis de los fosfolípidos, lo que da como consecuencia hemólisis intravascular[1].

Exposición del caso: Mujer de 73 años que acude al servicio de urgencias por dolor abdominal, con mareo, sudoración y malestar general asociado. Como parte de las pruebas complementarias, se solicita una analítica urgente en la que destaca una lipasa de 1085 (U/L) [5-60] y una amilasa de 361 U/L [30-118] por lo que la paciente es diagnosticada de pancreatitis aguda e ingresa a cargo del servicio de Digestivo a las 16:50h. Al día siguiente, se solicita una analítica de rutina y, coincidiendo con empeoramiento clínico, se observó anemización sin datos de sangrado con hemoglobina (Hb) de 9.3 g/dL [13-18] y múltiples alertas en el analizador. En la bioquímica no se pudo informar ningún parámetro por la hemólisis tan severa que presentaba la muestra. Ante la ausencia de datos analíticos sin alertas, se extrae nueva muestra pero continúa el empeoramiento clínico. A las 14:00h la paciente ingresa en UCI por parada cardiorrespiratoria, analíticamente se detecta una mayor anemización alcanzando 5.3 g/dL [13-18] de Hb, persistiendo las alertas del analizador y la muestra de bioquímica presenta un aspecto más hemolítico. Al revisar el frotis de sangre periférica se observaban hematíes fantasmas, esferocitos, fagocitosis eritrocitaria y aisladamente algún bacilo en los neutrófilos. Finalmente, fallece a las 17:00h. Ante la ausencia de fiebre durante el ingreso y la rapidez del cuadro clínico, no se realizó un estudio microbiológico.

Tras el *exitus letalis* se analizan las muestras de bioquímica con hemólisis severa (índice hemolítico = 6), se observó una LDH de 9160 U/L [120-246] con 7.12 mg/dL de bilirrubina de predominio indirecto y una procalcitonina de 20.4 ng/mL [<0.1] que, aunque estos parámetros pueden estar sobrevalorados por la hemólisis, está en consonancia con la clínica de la paciente. Ante la ausencia de cultivos microbiológicos, se utilizaron las muestras de las que se disponía y se realizó secuenciación del gen 16S en sangre total identificándose con el 100% ``*Clostridium perfringens*´´. Por lo tanto, se llega a la conclusión de *exitus letalis* por anemia hemolítica masiva asociada al bacilo Gram-positivo *Clostridium perfringens.*

Discusión: La hemólisis intravascular es una complicación muy inusual y grave de la septicemia asociada a *Clostridium perfringens*. Cuando una infección por C. perfringens se complica con una hemólisis intravascular la mortalidad es cercana al 100%, incluso con un tratamiento antibiótico adecuado e iniciado de forma precoz[2]. En el caso de esta paciente, el cuadro se orientó como pancreatitis aguda y no llego a recibir tratamiento antibiótico durante el ingreso por la baja sospecha clínica de proceso infeccioso. Ante muestras con índices hemolíticos tan altos y anemización progresiva una de las causas a descartar debe ser sepsis por *Clostridium perfringens* mediante el uso de hemocultivos.

Bibliografía:

- Navarro MA. Mechanisms of action and cell death associated with *Clostridium perfringens* toxins. *Toxins (Basel)* 2018;10(5):212. doi: 10.3390/toxins10050212.
- Alvarez A. Massive hemolysis in Clostridium perfringens infection. Haematologica. 1999 Jun; 84(6):571---3.

758
HIPERACTIVACIÓN DE LA COAGULACIÓN POR HIPERCALCEMIA EN PACIENTE ONCOLÓGICO

F. Fernández García-Prieto[1], M. Ros Fernández[1], L. Castaño López[1], R. Muñoz Díaz[1], R. Randolfe Ricart[2], C. Murcia Valle[1], M. Canal Aranda[1], A. Padrós Fluvià[1].

[1]Laboratori de Referència de Catalunya, Barcelona; [2]Hospital del Mar, Barcelona.

Introducción: El calcio resulta esencial para la coagulación. En la vía intrínseca junto al factor XIa activa el factor IX, y en la vía extrínseca juntamente con el complejo lipoproteico del factor tisular y con el factor VIIa activa el factor X. En la vía común, la combinación de fosfolípidos, factor Xa, factor V y calcio desemboca en la formación del complejo activador de la protrombina.

Los tubos para pruebas de hemostasia utilizan citrato (quelante del calcio) con tal de inhibir la coagulación de la muestra *in vitro*. Posteriormente, las pruebas funcionales recalcifican la muestra para iniciar el proceso de coagulación y cuantificar así los tiempos de formación del coágulo. Estos pueden verse alargados o acortados según la patología del paciente o debido a diversas posibles incidencias preanalíticas.

Exposición del caso: Mujer de 52 años con carcinoma infiltrante de mama (diagnóstico en 2018). En analítica de control (noviembre de 2021) se obtienen valores de calcio en suero de 9,02mg/dL (rango normal: 8,6-10,2) y APTT de 27,5s (valores de referencia: 25,0-35,0) con APTTratio de 1,06 (intervalo de referencia: 0,80-1,20). La paciente acude a Urgencias por empeoramiento de su estado general (enero de 2022), en la analítica presenta calcio en suero de 20,77mg/dL y calcio iónico de 2,07mmol/L (rango de normalidad: 1,15-1,30). La coagulación muestra reacción temprana para el APTT, no siendo posible informar de tiempo y ratio. Se decide ingreso y ante la hipercalcemia se pautan calcitonina, bifosfonatos y cinacalcet. En analítica 8h después se objetiva un leve descenso del calcio (calcio en suero: 16,84mg/dL; calcio iónico: 2,00 mmol/L), pero persiste reacción temprana en el APTT. Por ello se inicia tratamiento con calcitonina (cada 12h) junto a metilprednisolona (cada 6-8h). En analítica tras 48h se observa una disminución de los niveles de calcio (calcio en suero: 13,85mg/dL; calcio iónico:1,61mmol/L) y APTT de 19,9s con APTTratio de 0,77.

Discusión: El APTT se afecta principalmente ante alteraciones de la vía intrínseca. Mide el tiempo de formación del coágulo en presencia de tromboplastina parcial (fosfolípidos), que constituye una superficie con carga negativa que actúa junto al calcio como activadora de los factores de coagulación. La grave hipercalcemia que presentaba la paciente llegó a sobrepasar la capacidad quelante del citrato del tubo de coagulación, produciéndose así una activación *in vitro* de los factores de coagulación y la consecuente reacción temprana en el APTT, el cual no pudo ser medido por el coagulómetro hasta que se corrigieron los niveles de calcio.

Hasta un 30% de los pacientes oncológicos presentan hipercalcemia en algún momento de su enfermedad, siendo más frecuente en estadios avanzados. La crisis hipercalcémica representa una urgencia médica y obliga a una rápida instauración de medidas correctoras. La calcitonina puede disminuir los niveles de calcio en pocas horas, pero su utilidad es limitada debido a la breve duración de su efecto. La combinación de calcitonina con corticoides permite un efecto más prolongado y eficaz.

Tras mejoría clínica, la paciente fue dada de alta con tratamiento paliativo, siendo finalmente exitus en marzo de 2022.

Bibliografía:

- Furie B., Furie B.C., “The molecular basis of blood coagulation”. Cell, 1988; 53(4):505-518.
- Hilgard P., “Experimental hypercalcaemia and whole blood clotting”. J. Clin. Pathol., 1973; 26(8):616-619.
- Bates S.M., Weitz J.I., “Coagulation assays”. Circulation, 2005; 112(4):53-60.

759
IMPLANTACIÓN DEL CONTENEDOR S-MONOVETTE® THROMBOEXACT PARA EL RECUENTO PLAQUETAR EN PACIENTES CON PSEUDOTROMBOCITOPENIA

E. Bereciartua Urbieta, M. Gradín Purroy, L. Martínez González, J.R. Furundarena Salsamendi, B. Martínez Pérez, A. Irurzun Moran, M. Galar Senar, C. Lallave Hernández.

Hospital Universitario Donostia, Donostia.

Introducción: La pseudotrombocitopenia se define como una falsa disminución del recuento plaquetario automatizado debido a la formación in vitro de agregados plaquetares en una muestra sanguínea a temperaturas menores a 37 °C.

Esta agregación es bien conocida para el EDTA, anticoagulante generalmente utilizado para el análisis de células sanguíneas. Pero no es exclusivo, ya que la agregación también puede ocurrir con otros tipos de anticoagulantes como citrato o heparina.

Ante una cifra plaquetar inesperadamente baja, se ha de comprobar mediante visualización al microscopio del frotis sanguíneo la ausencia de agregados plaquetares o satelitismo plaquetar.

Objetivos: Presentar una alternativa eficaz para realizar un recuento plaquetar fiable en pacientes con pseudotrombocitopenia por los anticoagulantes habituales utilizados en el laboratorio.

Material y método: Introducción de un nuevo contenedor específico para casos en los que no se puede obtener un resultado fiable de plaquetas en EDTA y citrato.

La solicitud de esta determinación está centralizada en el laboratorio (hematología y análisis clínicos). Se utiliza en casos especiales en los que hace falta conocer la cifra exacta de plaquetas.

La extracción del contenedor S-Monovette® ThromboExact (Sarstedt) se realiza con vacío “fresco” justo antes de la extracción. Además, debido a que tiene un émbolo rígido, el análisis automatizado se debe realizar en equipos adaptados o de forma manual.

El tubo ThromboExact sirve para realizar el análisis del hemograma completo, ya que conserva las células y el anticoagulante es sólido y no diluye la muestra.

Resultados: Hasta el momento se han realizado seis recuentos plaquetares en $MgSO_4$, dos de ellos a un mismo paciente ingresado en la UCI y dos a una mujer embarazada.

	Plaquetas EDTA	Plaquetas citrato (corregido por dilución)	Plaquetas $MgSO_4$
Caso 1-1	63+agregados	145	137
Caso 1-2	73+agregados	155	151
Caso 2-1	72+agregados	39+agregados	309
Caso 2-2	51+agregados	22+agregados	238
Caso 3	15	13	16
Caso 4	27	24	30

El caso 1 muestra unos resultados que ya se corrigen en muestra con citrato.

El caso 3 y 4 son pacientes en los que no existe pseudotrombocitopenia. Se realizó el recuento en $MgSO_4$ para comprobar el recuento plaquetar.

El caso 2 es un claro ejemplo de la utilidad de este contenedor. Se trataba de una mujer embarazada a la que había que realizar una cesárea programada, y desde anestesia querían conocer la cifra de plaquetas real antes de la intervención.

Conclusión: El tubo de $MgSO_4$ puede ser una alternativa viable para realizar un recuento plaquetar válido en pacientes con pseudotrombocitopenia por los anticoagulantes habituales. Es necesario recoger resultados en una serie más amplia.

Debido a que la extracción de la muestra tiene particularidades, y a que no es una determinación que se vaya a realizar habitualmente, no es un contenedor que deba estar generalizado, sino que consideramos que su solicitud se debe controlar desde servicios relacionados con el laboratorio.

Bibliografía:

- Schuff-Werner P, Steriner M, Fenger S, Gross HJ, Bierlich A, et al. Effective estimation of correct platelet counts in pseudothrombocytopenia using an alternative anticoagulant based on magnesium salt. British Journal of Haematology, 2013, 162, 684-692. Doi: 10.1111/bjh.12443

760
IMPORTANCIA DE LA REVISIÓN DEL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA E INTERPRETACIÓN DE LAS GRÁFICAS DEL AUTOANALIZADOR HEMATOLÓGICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. García González, C. Rodríguez García, S. Muñoz Madrid, L. Arruti Garate, E. Hernández Álvarez, M.T. Sanz Casla, A. García Álvarez, M.C. Cárdenas Fernández.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: Las gammapatías monoclonales son entidades en las que se produce una proliferación clonal de células linfoides B en los últimos estadios madurativos, con secreción de una inmunoglobulina monoclonal denominada proteína monoclonal (proteína-M). Se detecta en suero o en orina en forma de banda homogénea al realizar un proteinograma. La monoclonalidad de esta proteína-M viene definida porque está producida por un solo clon de células y en su estructura solo participa una clase de cadena pesada de inmunoglobulina (γ en IgG, α en IgA, μ en IgM, δ en IgD y ε en IgE) y un solo tipo de cadena ligera (κ o λ).

Exposición del caso: Varón de 84 años que acude a su médico de atención primaria para un control analítico. Como antecedentes personales destaca: hipertensión, fibrilación auricular, adenocarcinoma de próstata, dermatomiositis y estenosis del canal lumbar.

El hemograma fue procesado en el autoanalizador hematológico DxH-900 (Beckman Coulter®). En el recuento hematológico destaca una basofilia de 6 %, en valor absoluto $0.4*10^{3}/\mu L$, y un diagrama de dispersión de luz anómalo. Por ello, y de acuerdo a las reglas de solicitud de estudio citológico en sangre periférica de nuestro laboratorio, se solicitó el frotis. En el estudio se observó serie roja con marcada tendencia al rouleaux de los hematíes y presencia de células linfoides con morfología linfoplasmocitaria. Se realizó la fórmula diferencial de forma manual (Tabla 2).

Tabla 2. Fórmula manual en frotis de sangre periférica

Células	Porcentaje (%)
Neutrófilos	55
Linfocitos	16
Monocitos	11
Eosinófilos	2
Basófilos	0
Células plasmáticas	16

En el análisis bioquímico destaca un valor de creatinina en suero de 4,27 mg/dL, con valores previos del paciente en el rango de normalidad.

Ante los hallazgos observados, se decide ampliar la analítica con las siguientes pruebas: calcio, proteinograma, inmunoglobulinas y cadenas ligeras libres en suero (Tabla 3).

Tabla 3. Pruebas analíticas ampliadas

Prueba	Resultado	Valores de referencia
Calcio	10,5 mg/dL	8,5 – 10,5
Inmunoglobulina G	535 mg/dL	600 – 1560
Inmunoglobulina A	794 mg/dL	90 – 410
Inmunoglobulina M	28 mg/dL	35 – 210
Cadenas Kappa libres	20,5 mg/L	3,3 – 19,4
Cadenas Lambda libres	9310 mg/L	5,7 – 26,3
Cociente cadenas Kappa/Lambda libres	0,00 NA	0,26 – 1,65

Ante la presencia de dos proteína-M en la fracción beta y gamma del proteinograma, de concentración 1,40 g/dL, sin detectarse previamente, se amplía el estudio con inmunofijación en suero, caracterizando el pico como: IgA lambda y cadenas ligeras lambda.

Discusión: En la validación del hemograma es necesaria la revisión de los diagramas de dispersión de luz por parte del especialista, con el fin de detectar interferencias o clasificaciones incorrectas de las células que habría que confirmar con la realización del estudio citológico en sangre periférica. Resaltar el hecho de que, en este caso, el autoanalizador DxH900 clasificó las células linfoplasmocitarias como basófilos y que, gracias a la observación del diagrama de dispersión de luz y al estudio del frotis, junto a la ampliación de las pertinentes pruebas analíticas, se diagnosticó al paciente de mieloma múltiple.

Bibliografía:

- H.T. Tsai et al., Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study, Blood 114 (2009) 4928–4932.
- B.M. Weiss, A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients, Blood 113 (2009) 5418–542.
- S.V. Rajkumar et al., International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma, Lancet Oncol. 15 (2014) e538–e548.

761
IMPORTANCIA DE LA REVISIÓN DEL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS. A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Nuez Zaragoza, I. Bhambi Blanco, I. Aparicio Calvente, M.L. Muñoz Marín.

Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.

Introducción: La leucemia de células plasmáticas (LCP) es la gammapatía monoclonal de curso más agresivo. Clásicamente se definía por la presencia de más de un 20% o 2x109/L de células plasmáticas (CP) en sangre periférica (SP).

La reciente guía del International Myeloma Working Group (IMWG), ha actualizado este criterio recomendando considerar LCP cuando hay un 5% o más de CP en SP ya que varios estudios demuestran que los pacientes con estos criterios tienen similar pronóstico.

Exposición del caso: Paciente de 69 años remitida a hematología desde atención primaria para estudio de anemia crónica sin respuesta a tratamiento. Como antecedentes médicos presentaba asma asociado a inmunodeficiencia variable común tratado con inmunoglobulinas.

En la exploración médica, refirió presentar dolor lumbar crónico, con reciente empeoramiento, por ello el hematólogo solicitó un estudio de anemia y una ecografía lumbar.

El hemograma mostró que la paciente presentaba anemia de 98 mg/dL de hemoglobina (normocítica, normocrómica) sin alteraciones leucocitarias. Se realizó la revisión de la extensión de SP donde se detectó un 9% de células de morfología atípica, núcleo excéntrico y citoplasma irregular, compatibles con CP atípicas (Figura 1). Debido a este hallazgo, se realizó el resto del estudio de gammapatía monoclonal comprendido por bioquímica, proteinograma, aspirado de médula ósea (MO), citometría de flujo y citogenética. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

En la revisión citológica de MO se observaron un 70% de CP. Se analizaron mediante citometría de flujo tanto SP como MO confirmando la presencia de CP clonales con fenotipo aberrante (Tabla 1). El estudio citogenético realizado mediante FISH reveló una alteración del cromosoma 1 asociada a fenotipo de alto riesgo: amplificación de CKSB1.

En la ecografía lumbar se hallaron lesiones líticas compatibles con infiltración plasmática.

Finalmente, el estudio integrado determinó el diagnóstico definitivo de LCP no secretora con fenotipo de alto riesgo.

Tabla 1. Resultados del estudio de gammapatía monoclonal.

	Parámetros	***Resultado (IR)***
Hemograma	Hemoglobina (g/L)	98 (120-160)
	Leucocitos (X109/L)	7.59 (4-11)
	Plaquetas (X109/L)	187 (130-400)
	% CP	9
Bioquímica	Creatinina (mg/dL)	1.06 (0.5-0.9)
	Calcio	10.3 (8.4-10.2)
	LDH	188 (135-214)
	Proteínas totales (mg/dL)	69 (66-87)
	B2 microglobulina	5.2 (0.8-2.2)
	Proteínas totales en orina 24h (g/24h)	0.07 (0-0.15)
Proteinograma	Componente monoclonal	Ausente
	Componente monoclonal en orina	Ausente
	Ratio cadenas ligeras	75.59 (0.26-1.65)
Citometría de flujo en SP y MO	CD38	Positivo débil
	CD138	Positivo
	CD19	Negativo
	CD45	Positivo débil
	B2 microglobulina	Positivo
	Restricción de cadenas citoplasmáticas	Clona kappa
	CD56	Positivo
	CD27	Negativo
	CD28	Negativo
	CD81	Positivo
	CD117	Positivo
	% CP en SP	14%
Citología médula ósea	% CP	70

Conclusión: En el caso presentado, la revisión del frotis de SP fue crucial para el diagnóstico, ya que se detectó la presencia de CP aberrantes en una paciente en la que no había sospecha de gammapatía monoclonal y que al no tener banda monoclonal habría dificultado el diagnóstico.

Debido a los nuevos criterios del IMWG, al contar con un 9% de CP en SP, la paciente fue diagnosticada de LCP con fenotipo de alto riesgo.

Bibliografía:

- Fernández de Larrea C et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J. 2021 Dec 2;11(12):192.

762
IMPORTANCIA DEL LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE MALARIA

S. Montero Perdiguero, Y. Posada Franco, M. García González, M.T. Sanz Casla, E. Hernández Álvarez, A. García Álvarez, C. Pérez Leiva, M. Martínez-Novillo González.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: El paludismo o malaria es una enfermedad producida por distintas especies de parásitos del género *Plasmodium* transmitida por la picadura de hembras del mosquito *Anopheles*. Son cuatro las especies que pueden parasitar al hombre: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*. Es la enfermedad parasitaria más importante del ser humano, causando la muerte de 627.000 personas en el año 2020.

En gran parte de los casos, el diagnóstico temprano de esta enfermedad se produce a través del estudio de frotis de sangre periférica al microscopio óptico y de datos de laboratorio.

Exposición del caso: Mujer de 53 años de nacionalidad venezolana, residente habitual en Malabo desde 2018 por motivos laborales, que acude a urgencias por fiebre vespertina, tiritonas y molestias abdominales difusas de cuatro días de evolución desde su regreso de Malabo.

Se remite gasometría y analítica al laboratorio de Análisis Clínicos, destacando una marcada trombocitopenia 27.000 plaquetas/µL, proteína C reactiva (PCR) 148 mg/L y procalcitonina 5.03 ng/mL elevadas. A pesar de que la sospecha inicial es diarrea del viajero, ante la severa trombopenia y una imagen característica del *scatter* leucocitario, desde el laboratorio se realiza un frotis de sangre periférica para descartar un cuadro de malaria. En el estudio citológico se observan frecuentes parásitos intraeritrocitarios sugestivos de infección por *Plasmodium*. Tras notificar el hallazgo al servicio de Urgencias, se realiza gota gruesa, con una densidad parasitaria de 0.6-1% y estudio antigénico de *Plasmodium*, confimándose el diagnóstico de malaria. Se inicia tratamiento durante 3 días con atovacuona/proguanil con buena tolerancia y se solicita PCR (*Polymerase Chain Reaction*) para la determinación de la especie parasitaria, identificándose *Plasmodium Falciparum*. Esta técnica molecular no se adapta al diagnóstico de urgencia individualizado, si no que se solicita para validar los resultados de la detección antigénica y la observación microscópica.

Discusión: La demora en el diagnóstico de la malaria y en la instauración del tratamiento está relacionada con la aparición de complicaciones graves, por ello es de vital importancia su rápida detección. El diagnóstico se sustenta en métodos directos de detección del parásito y en métodos indirectos basados en datos de laboratorio. Entre los primeros destaca la observación del parásito por microscopía, técnicas moleculares como la PCR, y estudios antigénicos. Los datos de laboratorio más significativos son: anemia normocítica normocrómica, leucopenia, plaquetopenia y elevación de proteína C reactiva.

Bibliografía:

- Fleta, J., Paludismo: un grave problema de salud mundial, ELSEVIER, Vol. 38. Nº 4, 2001, 167-174
- OMS 2021, Informe Mundial sobre la Malaria 2021.

763
IMPORTANCIA DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE GAMMAPATIAS MONOCLONALES

L. Suárez Garzón, M.J. Olivares Durán, A. Babinou El Khadari, B. Lara Del Río, T. Rodriguez Ruiz.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: Paciente de 52 años con antecedentes familiares de “gammapatía monoclonal de significado incierto o GMSI (madre IgG y padre IgM) que acude para despistaje de gammapatía monoclonal.

Exposición del caso: La paciente acude al control por aumento progresivo de IgM.

Tras realizar el estudio de proteinograma se observa un pico monoclonal IgM-kappa (0,70 g/dl) con los siguientes datos analíticos alterados: IgM 2450mg/dL(20-240mg/dL), PT 8,1d/dL, Ca 9,5mg/dL.

Con juicio clínico de Gammapatia monoclonal IgM-kappa a estudio (GMSI vs MW (Macroglobulinemia de Waldenström)) se realiza aspirado medular con inmunofenotipo confirmando infiltración de médula ósea por linfocitos pequeños, células plasmocitoides y células plasmáticas y sus marcadores celulares típicos.

Además, se logró confirmación molecular mediante la identificación de una mutación recurrente L265P en el gen MYD88 que se asocia a MW en más del 90% de los casos.

Anemia y fatiga son los hallazgos más frecuentes al momento del diagnóstico. No obstante, la paciente permanece asintomática.

Tras estos estudios se diagnostica como Macroglobulinemia de Waldenström Smoldering.

En una de las revisiones a esta paciente que se detecta otro pico monoclonal en el proteinograma: IgG-Lambda de 0.93 g/dL. Inmunoglobulina G 1792 mg/dL(540-1822mg/dL).

Tras realizar el inmunodesplazamiento, se observan dos picos monoclonales: un pico IgM-kappa (0.20 g/dL) que migra en la región beta y otro pico monoclonal IgG-Lambda (0.93 g/dL).

Cadenas kappa libres(suero)= 23.63 mg/L
Cadenas lambda libres(suero)=316.07 mg/L
Cadenas kappa libres/Cadenas lambda libres=0.07

No refiere fiebre ni procesos infecciosos. Realiza vida activa, con escasa astenia. Refiere ganglio cervical izquierdo que aparece y desaparece.

Al año siguiente en otra revisión se realiza proteinograma en orina de 24h en el que se evidencia componente homogéneo en la zona gamma-globulina.

Tras realizar inmunofijación en orina de 24 horas, se observa una banda monoclonal cadena ligera lambda libre por lo que se informa Proteína de Bence-Jones (orina 24h) Positiva y cuantificamos el pico en el proteinograma de orina dando un componente M(orina 24h)=0.39 mg/dL.

Discusión: La de Waldenström (MW) o linfoma linfoplasmocítico, es un subtipo de linfoma no Hodgkin de bajo grado de malignidad que afecta los linfocitos.

Esta asociado a una gammapatía monoclonal IgM y representa aproximadamente el 2% de todas las neoplasias hematológicas. Se desconoce su causa, pero hay una influencia genética o familiar.

A veces es muy difícil de distinguir la MW de algunos procesos muy similares, que no tienen capacidad maligna

como la denominada GMSI.

La MW suele tener un curso crónico y se sospecha en pacientes con síntomas de hiperviscosidad u otros síntomas típicos, en particular si hay anemia. Sin embargo, a menudo puede permanecer asintomática durante años llamándose así variante quiescente o smoldering. En estos casos se suele diagnosticar incidentalmente cuando la electroforesis de proteínas muestra una proteína M que se identifica como IgM por inmunofijación y posterior confimación por otras pruebas como inmunofenotipo.

Además, hay casos que permanecen estables durante años y otros con comportamiento clínico agresivo y una supervivencia inferior.

Por tanto, el estudio de laboratorio cobra especial importancia en el diagnostico diferencial, seguimiento y pronóstico de esta enfermedad.

764
IMPORTANCIA DEL PERFIL MUTACIONAL EN LA SOSPECHA DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (MPN) TRIPLE NEGATIVA (TN)

M.T. Massaro, D. Regidor, L. Puigví, M. Ruiz, M.Á. Benitez.

CLILAB Diagnòstics, Laboratorio de Vilafranca, Vilafranca del Penedes.

Introducción: El 90% de las NPM comparten mutaciones driver en los genes *JAK2*, *MPL* o *CALR*. Tales mutaciones conducen a la activación del receptor de trombopoyetina (TPOR) y las vías de señalización. La mutación JAK2 es el driver en las tres entidades principales de NPM (policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria) a través de la activación constitutiva de TPOR, eritropoyetina (EPOR) y señalización del receptor del factor 3 estimulante de colonias (CSF3R) fig.2. *MPL* es un proto-oncogén que codifica para TPOR, el receptor del factor de crecimiento hematopoyético de las células madre mieloides. Los MPL mutantes inducen la dimerización estable de TPOR que, a su vez, activa JAK2 y la vía de la trombopoyetina. La vía de la trombopoyetina guía la megacariopoyesis, así como en auto-mantenimiento de las células madre hematopoyéticas. Por este motivo las mutaciones de *MPL* dan lugar a trombocitosis, lo que conduce a un tráfico anormal de *MPL* y la activación del receptor. Es importante resaltar que en el 15% de las NPM no se detecta mutación en ninguno de los tres genes.

Exposición del caso: Mujer de 45 años, remitida a la consulta de hematología por sospecha de NPM tipo Trmbocitemia esencial. La paciente presenta trombocitosis y neutrofilia desde el 2020, (492 x10e9 /L y 6.100x10e9/L respetivamente). AP: sin atecedentes de interés, no asume fármacos. AF: hermana y hermano neoplasia gástrica y pulmón respectivamente, padre neoplasia prostática, tías paternas neoplasia mamaria, primos hermanos neoplasia gástrica y cerebral respectivamente. EO: buen estado general, sobrepeso, no visceromegalias. Parámetros de laboratorio: funcionalidad hepática, renal, ferrocinética, LDH, vit. B12, PCR, VSG, normales. Tras persistencia de la trombocitosis se indica estudio de mutaciones canónicas de NPM más bcr/Abl, que resultan negativas por lo cual se amplía análisis genético mediante NGS dirigida con un panel Haematology OncoKitDx (Imegen, Healthincode, España) que incluye 103 genes relacionados con neoplasias mieloides. Se detectó una variante no canónica del gen MPL, la Y252H.

Discusión: Esta variante, la Y252H ha sido reportada solo dos veces en la literatura, y la hemos considerado probablemente patogénica, porque su activación genera una ganancia de función en el domino extracelular de MPL, que implicaría el crecimiento endógeno de colonia megacariocíticas a baja concentración de TPO, aunque de manera más débil que el observado en las mutaciones driver típicas.

En este contexto molecular, TPOR es un actor clave en el desarrollo de NPM. Las mutaciones son de gran relevancia para dilucidar por completo los mecanismos moleculares que subyacen a las manifestaciones clínicas de la NPM y para organizar nuevas estrategias diagnóstico-terapéuticas destinadas a interrumpir la cascada de señalización desregulada. Este caso, excepcionalmente poco frecuente demuestra la importancia de la NGS en las NMP TN, que representan el 15% del total de las NPM.

Bibliografía:

- *Elsayed, A. Hematol. Rep.* **2019**, *11*(1), 7868
- *Lambert, M, Am J Hematol. 2012 May;87(5):532-4*
- *He, X. J Hematol Oncol 6, 11 (2013).*

765
INCIDENCIA DE GAMMAPATIAS MONOCLONALES EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

C. Alberdi García Del Castillo, J. Cepeda Piorno, M.I. Enguita Del Toro, S. Perez San Martin, D. Carballo Beltrán, E. González Garcia.

Hospital de Cabueñes, Gijón.

Introducción: Las gammapatías monoclonales (GM) son hallazgos frecuentes de laboratorio y su diagnóstico supone importantes repercusiones tanto para el paciente como para el sistema sanitario, pues será preciso realizar seguimientos analíticos prácticamente de por vida, para valorar la evolución, progresión a enfermedad maligna o respuesta de los tratamientos.

Objetivos: Conocer la incidencia de GM en nuestro área sanitaria durante el año 2021 y las características de la población identificada.

Material y método: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el periodo comprendido entre Enero 2021 a Diciembre 2021, a partir de la base de datos del laboratorio (Servolab) y del archivo de pacientes de la consulta de mieloma del servicio de Hematología de los pacientes a los que se le solicitaba un proteinograma en suero.

La electroforesis capilar y el Inmunotipado se realizaron en el Capillaris2 (Sebia) y la inmunofijación en el Hidrasys (Sebia). Las cadenas ligeras libres se cuantificaron por turbidimetría, en el OptiliteFreelite (Bindingsite).

Resultados: Durante el año 2021 se detectaron 160 pacientes con GM, lo que supone una incidencia en nuestra población de 64 casos nuevos por 100.000 habitantes al año (87mujeres/73 hombres, de 75 ± 11 años, rango (46-92)). Presentaron isotipo IgM 31 pacientes, no IgM 122 y 7 cadena ligera. El componente monoclonal fue mayor de 15 g/L en 22 pacientes (14%) y presentó migración en la fracción beta del proteinograma el 13%, en alfa2 el 0,6% y el resto

en la fracción gamma. En 5 pacientes se detectó proteína biclonal y en 12 fue no cuantificable en la electroforesis. La procedencia fue de especializada (80%) y primaria (20%).

Con diagnóstico final de MM se detectaron 33 pacientes (20,6% del total), lo que supone una incidencia de 13 casos nuevos por 100.000 habitantes al año (14 mujeres/19 hombres, 17 de isotipoIgG, 9 IgA y 7 de cadena ligera, 21% ISS-3, 79% ISS1 y 2).

Conclusiones: Las GM representan un grupo heterogéneo de enfermedades de pronóstico muy variable y en las que el profesional del laboratorio juega un papel protagonista en el diagnóstico y en el seguimiento de la evolución.

La incidencia de gammapatías monoclonales en nuestro área sanitaria fue muy elevada en el año 2021, detectándose 64 casos nuevos por 100.000 habitantes al año, el 20,6% fueron mielomas múltiples, cifras superiores a las publicadas en la bibliografía.

Es de relavada importancia estar atento al conjunto de síntomas y aplicar el algoritmo de cribado recomendado por el IMWG que se basa en técnicas sencillas y sensibles a la vez que accesibles a prácticamente todos los centros hospitalarios: Electroforesis, cadenas ligeras libres e inmunofijación en suero.

Bibliografía:

- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15:e538-e548.
- Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975;36:842-854.
- Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. Mayo Clin Proc. 2009;84:1095-1110.

766
INCIDENCIA DE HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES EN NUESTRA POBLACIÓN SANITARIA

G. García De La Rosa, I. García Calcerrada, S. De Las Heras Flórez, M. Carretero Pérez.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Introducción: Las hemoglobinopatías estructurales son consecuencia de defectos congénitos en la síntesis de la hemoglobina (Hb) ocasionadas por mutaciones en alguno de los genes que codifican las cadenas de globina. El aumento de fenómenos migratorios en los últimos tiempos desde regiones con alta frecuencia de hemoglobinopatías ha aumentado su incidencia en nuestro país.

La determinación de hemoglobina glicada (HbA1c) se realiza de manera rutinaria en el laboratorio clínico para el diagnóstico y seguimiento de la diabetes. Con los métodos empleados para su cuantificación, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la electroforesis capilar (EC), es posible detectar al mismo tiempo la presencia de posibles variantes de hemoglobina que de otra manera podrían pasar inadvertidas.

Objetivos: Determinar la incidencia de las variantes de hemoglobina más comunes en nuestra Área Sanitaria que fueron detectadas de forma casual en los pacientes a los que se solicitó la HbA1c para diagnóstico y seguimiento de diabetes en el año 2021.

Material y método: Estudio retrospectivo de 113.742 muestras a las que se les solicitó HbA1c durante 2021. Fueron excluidas del estudio aquellas muestras a las que se les solicitó un estudio de hemoglobinas anormales previo a dicho año. Por tanto, finalmente, 92.138 muestras fueron incluidas en el estudio.

La HbA1c se detectó mediante HPLC en el autoanalizador Akray HA-8180V (Menarini diagnostics) y, posteriormente, los cromatogramas con sospecha de hemoglobinopatía se revisaron por el facultativo responsable. Todos los resultados de este estudio se recogieron a través del Sistema Informático de Laboratorio (OpenLab).

Resultados: En el periodo de tiempo estudiado, se procesaron un total de 92.138 hemoglobinas glicadas de las cuales se obtuvieron un total de 162 variantes de hemoglobina (120 HbS, 18 HbC, 12 HbD, 12 otras Hb) calculando una incidencia de 1,76‰, o lo que es lo mismo una incidencia de 1/568, informadas desde el Servicio de Análisis Clínicos. La edad media al diagnóstico fue de 41 años (percentil 25-75: 26-56) y el 57,4% fueron mujeres.

Conclusión: La incidencia de hemoglobinopatías estructurales obtenida tras la determinación de HbA1c por HPLC es significativamente elevada y está en consonancia con estudios previos. La población estudiada tiene una edad media relativamente alta, al ser una población en estudio por diabetes. Esto nos podría hacer pensar que nuestra verdadera incidencia de hemoglobinopatías estructurales es mayor al no tener en cuenta la inmigración de otros grupos étnicos procedentes de África subsahariana, Latinoamérica, Sureste Asiático… que son generalmente grupos poblacionales más jóvenes.

La revisión de los cromatogramas obtenidos en el análisis de HbA1c y su debida interpretación aportan un valor añadido a los resultados emitidos por el laboratorio clínico, contribuyendo al asesoramiento preconcepcional en aquellos pacientes que deseen tener descendencia y prevenir así, futuros casos de enfermedades asociadas a la presencia de dichas variantes.

Bibliografía:

- De las Heras-Flórez, S. 2007. Hemoglobinopatías Diagnosticadas En El Área Sanitaria Del Hospital Universitario Nuestra Señora De Candelaria De Santa Cruz De Tenerife Durante Un Año. Anales De Medicina Interna. 25(2):61-66.

767
INCLUSIONES VERDE-AZULADAS LEUCOCITARIAS EN PACIENTE CON FRACASO MULTIORGÁNICO

I. Bhambi Blanco, E. Nuez Zaragoza, I. Aparicio Calvente, C. García Miralles, M. Vidal Pla.

Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.

Introducción: En los últimos años se ha reportado en numerosas ocasiones la presencia de unas inclusiones leucocitarias verde-azuladas poco frecuentes asociadas con

una elevada mortalidad. En estos casos, la revisión del frotis de sangre periférica aporta información muy importante para la toma de decisiones clínicas.

Exposición del caso: Mujer de 47 años, trasladada al Servicio de Urgencias de nuestro centro por taquipnea y disminución de conciencia. Como antecedentes médicos de interés presenta hipertensión arterial, obesidad mórbida, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

A su llegada, se le realiza una gasometría arterial, evidenciando una acidosis láctica (pH: 7,1; lactato: 73 mg/dL) de manera que se inicia aporte de bicarbonato. Se mantiene inestable, por lo que se decide su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Los resultados de las analíticas realizadas por el laboratorio se muestran en la Tabla 1. A las 7 horas del ingreso se evidenció un marcado incremento de la leucocitosis, y por lo tanto se realizó la extensión de sangre periférica, en la que se observaron unas inclusiones leucocitarias. Las inclusiones observadas eran unos gránulos gruesos y brillantes de color azulado, que se encontraban en el citoplasma de los neutrófilos. Tras consultar la bibliografía, y teniendo en cuenta la clínica de la paciente y los resultados analíticos que presentaba se llegó a la conclusión de que eran unas inclusiones conocidas como *cristales verdes de la muerte*. (Figura 1).

Clínicamente, la paciente presentó un rápido empeoramiento asociado a fallo multiorgánico, siendo éxitus 12 horas después del ingreso.

Parámetro ; valores de referencia (unidades)	*Resultados al ingreso*	*Resultados a las 7 horas*
Leucocitos ; 4-11 (x 10^9/L)	19.85	30.53
Neutrófilos; 2.50 – 7.50 (x 10^9/L)	15.44	28.48
Glucosa ; 70 -110 (mg/dL)	479	572
Urea ; 10-50 (mg/dL)	138	134
Creatinina ; 0.5-0.9 (mg/dL)	11.94	11.23
Creatinquinasa; 0-170 (U/L)	621	1410
Troponina T; 0-13 (ng/L)	4086	21400
Aspartatoaminotransferasa; 0-32(U/L)	-	3383
Alaninaaminotransferasa; 10-31(U/L)	-	2845

Discusión: Los *cristales verdes de la muerte* son inclusiones leucocitarias relacionadas con una elevada mortalidad, cuyo hallazgo es raro. Su presencia en neutrófilos principalmente, aunque también en monocitos, se ha relacionado con fracaso multiorgánico y fallo hepático fulminante. Otros autores también destacan su presencia en pacientes con shock séptico. Además, se asocia la presencia de estas inclusiones junto con la acidosis láctica, a la muerte del paciente a las pocas horas del hallazgo en el frotis.

Estos gránulos están compuestos por lipopigmentos no degradables. Hasta ahora se han reconocido dos sustancias, lipofucsina y ceroide, que son fagocitadas por los neutrófilos y los monocitos después de su acumulación en los lisosomas de los hepatocitos y su posterior liberación (1).

En este caso no se reportó su presencia debido a la falta de experiencia en la observación de estas inclusiones en nuestro centro. Por su significación clínica, y por el reciente aumento de casos reportados, consideramos que este hallazgo debería considerarse un valor crítico.

Bibliografía:

- Soos M, Heideman C, Shumway C, Cho M, Woolf A, Kumar C. Blue-green neutrophilic inclusion bodies in the critically ill patient. Clin. Case Rep. 2019; 7:1249–1252.

768
ÍNDICES MICROCÍTICOS COMO HERRAMIENTA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIAS MICROCÍTICAS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

A.C. Atúncar Huamán, A. De La Cruz Benito, M.E. López Guio, M.J. González Gómez, I. Tejedor Martínez, E. Antón Martín, M. Pascual Lorén.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Introducción: La anemia es un motivo habitual de consulta en pediatría, siendo la anemia microcítica la más frecuente. Ésta se debe principalmente a dos causas: ferropenia (déficit de hierro) y talasemia (hemoglobinopatía por disminución en la síntesis de cadenas de globina).

Para llevar a cabo su diagnóstico diferencial se realizan estudios del metabolismo del hierro y estudios de hemoglobinas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Sin embargo, en los últimos años se están desarrollando diferentes índices a partir de parámetros del hemograma que pueden ser de utilidad para diferenciar ambas entidades.

Objetivos: Evaluar la capacidad de discriminación entre ferropenia y talasemia de diferentes índices hematimétricos en nuestra población pediátrica con el fin de valorar su posible utilidad en la práctica clínica diaria.

Material y método: Se estudiaron 181 pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de ferropenia (53) y talasemia (128). Para el análisis de sus hemogramas se utilizó el analizador DxH900 de Beckman Coulter y, utilizando diferentes parámetros hematimétricos, se calcularon los siguientes 9 índices para cada paciente:

	Fórmula*	**Punto de corte**
Mentzer	VCM/ RBC	13
England & Fraser	VCM- RBC- (5*Hb)-3,4	0
Srivastava	HCM/RBC	3.8
Shine & LaL	VCM*HCM*0.01	1530
Green & King	VCM^2*ADE/100*Hb	65
ADEI	VCM* ADE / RBC	220
Sirdah	VCM- RBC- 3*Hb	27
Ehsani	VCM- 10*RBC	15
Ricerca	ADE/RBC	4.4

*VCM= Volumen Corpuscular Medio; RBC= Recuento de hematíes; Hb= Hemoglobina; HCM= Hemoglobina Corpuscular Media; ADE= Amplitud de Distribución Eritrocitaria.

Los puntos de corte marcan los valores que indican probable ferropenia (por encima) y probable talasemia (por debajo).

De cada uno de los índices se calculó: sensibilidad

(S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), índice de exactitud e índice de youden.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante Excel.

Resultados:

	S	E	VPP	VPN	IE	IY
Green & king	0,75	0,95	0,87	0,90	0,90	0,71
ADEI	0,83	0,84	0,68	0,92	0,83	0,67
England	0,68	0,88	0,71	0,87	0,82	0,56
Sirdah	0,68	0,79	0,57	0,86	0,76	0,47
Srivastava	0,66	0,74	0,51	0,84	0,72	0,40
Mentzer	0,79	0,66	0,49	0,89	0,70	0,46
Ehsanl	0,77	0,67	0,49	0,88	0,70	0,45
Ricerca	0,96	0,19	0,33	0,92	0,41	0,15
Shine & LaL	0,96	0,05	0,30	0,78	0,32	0,02

Conclusión: Con los resultados obtenidos, los índices que mejor realizan la diferenciación entre ferropenia y talasemia en nuestra población pediátrica son Green & King y ADEI, seguido de England & Fraser. El elevado índice de exactitud de Green & King (reflejo de la proporción de pacientes correctamente diagnosticados) podría apoyar el papel de este índice como ayuda a una orientación diagnóstica. De esta forma, se podrían utilizar parámetros clásicos hematimétricos realizados en cualquier hemograma como paso previo a la realización de pruebas confirmatorias adecuadas a cada caso, gestionando así correctamente los recursos del laboratorio y reduciendo el tiempo de diagnóstico.

Por tanto, estos índices pueden ayudar en la selección de pacientes para la realización de estudios confirmatorios, disminuyendo así el infradiagnóstico de talasemia menor y, por consiguiente, de talasemia mayor.

Bibliografía:

- Hoffmann, J. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a meta-analysis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Vol 53-12. 2015. 1883-1894.
- Thuret, I. Talasemias en el niño. EMC- Pediatría. Vol 49. 2014. 1-8.
- Donate, H. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Archivos Argentinos de Pediatría. Vol.115. 2017. 68-82.

769
INFILTRACIÓN EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA B

A. Martí Martínez, A. Pozo Giráldez, A. Lope Martínez, A. Hervás Romero, M. Díaz Giménez, E. Rodriguez Borja, H. López Escribano.

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Introducción: La Leucemia Linfoide Aguda B común (LLA-B) es uno de los tipos de LLA. Estos tipos de leucemia se originan por la proliferación en médula ósea y tejidos linfoides de células blásticas de origen linfoide B o T. Uno de los lugares de mayor relevancia que colonizan las células leucémicas es el SNC, siendo detectable en un reducido número de casos en el momento del diagnóstico, lo que supone un gran reto para los Laboratorios Clínicos.

Exposición del caso: Mujer de 66 años que acudió al Servicio de Urgencias por cuadro confusional de inicio brusco. No presentaba dificultad para el habla, pero si un lenguaje incoherente. Desde los últimos meses, presentaba ánimo más depresivo y alucinaciones visuales de las que la paciente era consciente. No refirió introducción de nueva medicación ni cambios en las tomas de la medicación habitual. La paciente ya había sido diagnosticada previamente de Leucemia Linfoblástica B.

Se le realizó un TAC cerebral, así como una analítica básica (bioquímica, hemograma y coagulación) que se remitió al Laboratorio de Urgencias donde no se observaron alteraciones significativas.

Se decidió por parte de Neurología la realización de una punción lumbar remitiendo muestra de LCR al Laboratorio de Urgencias y al Laboratorio de Microbiología. Los resultados del estudio en el Laboratorio de Urgencias fueron los siguientes:

	Resultado	**Valor de referencia**
Color del LCR	Incoloro	Incoloro
Color del sobrenadante tras centrifugación	No procedente	
Turbidez del LCR	Elevada	Ausencia
Glucosa en LCR	59 mg/dL	2/3 de la Glucemia sanguínea
Proteínas en LCR	224 mg/dL	20-45 mg/dL
Recuento de Hematíes en LCR	5.900 hematíes/µL	0-5 hematíes/µL
Recuento leucocitario en LCR	**18.934 células/µL**	**0-5 células/µL**
Porcentaje Mononucleares en LCR	**84%**	
Porcentaje Polimorfonucleares en LCR	16%	

La paciente presentaba un recuento leucocitario muy elevado por lo que se procedió a la realización del estudio citológico del LCR mediante tinción May-Grünwald-Giemsa tras citocentrifugación. La totalidad de las células estaban constituidas por linfocitos de tamaño heterogéneo, aspecto inmaduro, relación N/C elevada, cromatina laxa y presencia de nucléolos. Este tipo de linfocitos son semejantes a los que se encuentran en sangre periférica en la LLA-B. Este hallazgo revelaba una posible infiltración en LCR de su enfermedad de base, por lo que se recomendó su estudio por parte del Servicio de Hematología. La realización del inmunofenotipo confirmó la extensión de la LLA-B en el SNC con un 96'5% de linfoblastos B.

Discusión: La infiltración en el SNC en pacientes con LLA ha sido considerada clásicamente como una enfermedad meníngea, atribuyéndose la entrada de células leucémicas al parénquima nervioso, a estados avanzados de la enfermedad. A pesar de que las rutas y los mecanismos mediante los cuales las células llegan al SNC todavía no han sido totalmente descritos, puesto que la entrada de las células y moléculas al mismo está regulada por diversas barreras, parece inevitable que al menos alguna de estas sea alterada y facilite la entrada de las células leucémicas.

770
INTEGRACIÓN DE LOS CPD EN UNA NUEVA FÓRMULA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIA MICROCÍTICA

E. Rufo-Vicente, A. Leis-Sestayo, A. Martínez-Iribarren, M.A. Sala-Sanjaume, M.Á. García-Martín, L. Jiménez-Añón, M. Hasnain-Abid, C. Morales-Indiano.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: La anemia ferropénica(AF) y la β-talasemia(BT) son las principales causas de anemia microcítica. Las diferencias en las magnitudes del hemograma de ambas entidades han contribuido a la aparición de distintos índices para dirigir el diagnóstico hacía un tipo u otro de anemia.

Los "Cell Population Data"(CPD) definen características morfométricas de las diferentes poblaciones celulares a través de la tecnología VCSn de los analizadores DxH(Beckman-Coulter). Esta tecnología combina Volumen, Conductividad y Dispersión de la luz láser proporcionando una media y desviación estándar(SD) para cada población celular.

Objetivo: Evaluar la utilidad de los CPD de eritrocitos(NoRET) y reticulocitos(RET) en el diagnóstico diferencial entre AF y BT.

Materiales y métodos:

- Se procesaron 488 muestras (AF:250;BT:238) por los analizadores DxH800 (N=210; AF:102-BT:108) y DxH900 (N=278; AF:148-BT:130). Se analizaron las magnitudes hematológicas y los CPD de NoRET y RET.
- Se comprobó mediante la prueba T-Student que no existían diferencias en las magnitudes entre analizadores (DxH800 vs DxH900).
- Se evaluaron las diferencias de las magnitudes y CPD entre AF y BT con la prueba T-Student (significativa $p<0.05$).
- En base a los resultados de los CPD obtenidos, se describió la fórmula **[RBC*(MCRET+SDCRET)*1000]/(MVNoRET*ADESD*VCM).** Se calculó el rendimiento diagnóstico de los CPD y la fórmula descrita mediante el área bajo la curva (AUC) por curvas ROC.
- Se aplicaron diferentes fórmulas publicadas en la población estudiada calculando su AUC y comparándola con la fórmula propuesta.
- Se utilizó SPSSv25.0.

Resultados: El valor del Volumen de NoRET y RET fue significativamente más bajo ($p<0.001$) en pacientes con BT que AF. Sin embargo, el valor de Conductividad fue significativamente más alto ($p<0.001$).

El AUC para cada CPD de NoRET y RET mostró un rendimiento óptimo (AUC>0.800) en la diferenciación entre AF y BT, excepto para SD del Volumen (AUC=0.633 y 0.686, respectivamente).

La fórmula mostró un AUC=0.98(0.96-0.99). La tabla-1 recoge AUC, punto de corte, sensibilidad, especificidad e índice de Youden de fórmulas publicadas en la literatura y de la fórmula descrita en nuestro estudio.

Conclusión: Los CPD de Volumen y Conductividad reflejan cambios morfométricos en la población de eritrocitos y reticulocitos. Nuestra fórmula es la que presentó mejor capacidad discriminatoria entre AF y BT. Por ello, su implantación como herramienta de cribado en la rutina diaria podría ayudar al diagnóstico temprano de un tipo u otro de anemia.

Bibliografía:

- Wickramaratne KAC. Screening for beta-thalassemia trait; applicability of red cell indices and parameters - A study in Sri Lanka. Int J Health Sci (Qassim).15(1),2021.29-34.

Tabla 1. AUC, punto de corte, sensibilidad, especificidad e índice de Youden de diferentes fórmulas para la identificación de BT.

ÍNDICE/FÓRMULA	AUC [95%_IC]	PUNTO DE CORTE(BT)	SENSIBILIDAD(%)	ESPECIFICIDAD(%)	ÍNDICE DE YOUDEN
England&Fraser	0.95[0.93-9.97]	≤7.54	87.03	91.20	0.78
Mentzer	0.96[0.94-0.97]	≤13.48	91.21	90.80	0.82
Srivastava	0.95[0.92-0.97]	≤4.28	90.79	88	0.79
Green&King	0.97[0.95-0.99]	≤70.37	89.12	98	0.87
Ricerca	0.95[0.93-0.97]	≤3.37	86.61	93.60	0.80
Sirdah	0.96[0.94-0.98]	≤31.01	93.31	89.20	0.83
Ehsani	0.96[0.94-0.97]	≤16.60	88.28	91.60	0.80
Shine&Lal	0.87[0.84-0.90]	≤1075.40	87.87	78.80	0.67
NgEH	0.97[0.95-0.98]	>21.84	92.02	94.40	0.86
[RBC(MCRET+SDCRET)*1000] /(MVNoRET*ADESD*VCM)	**0.98[0.96-0.99]**	**>3.58**	**94.54**	**94.80**	**0.89**

IC:intervalo de confianza.**RBC:**eritrocitos. **MCRET:**media de conductividad de reticulocitos. **SDCRET:**SD de conductividad de reticulocitos. **MVNoRET:**media de volumen de eritrocitos. **ADESD:**SD de amplitud de distribución eritrocitaria. **VCM:**Volumen corpuscular medio.

771
LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA EN UN PACIENTE DE 24 AÑOS: A PROPÓSITO DE UN CASO

M.E. Gómez Martínez, E. Pérez López, A. Romero Casanova, A. Olivencia Ibáñez, G. Albeza Miralles, V. Conesa Garcia, M.N. López Riquelme.

Hospital General Universitario, Elche.

Introducción: La leucemia linfocítica crónica es una enfermedad caracterizada por una proliferación monoclonal de linfocitos B de apariencia morfológica madura y de

función anormal. Constituye el 75% de las formas crónicas, y más común en personas adultas.

Se descubre de manera accidental en un 70% de los casos a raíz de un examen de rutina. Se debe observar una leucocitosis con cifras de linfocitos ≥ 5 x 10^9/L mantenidos durante al menos 3 meses, y que la clonalidad de estos linfocitos B sea demostrada por la técnica de citometria de flujo. Por último, se produce una citopenia por un infiltrado típico en la médula ósea, independiente del número de linfocitos circulantes o de la afectación ganglionar.

Las células de la LLC expresan antígenos propios de linfocitos B como **CD19** y **CD20** y coexpresan antígenos como **CD5** (típico de linfocitos T maduros) **y CD23**. Los niveles de las inmunoglobulinas de superficie, **CD20** y **CD79 b** son característicamente **bajos** comparados con los encontrados en las células B normales.

Para determinar si nos encontramos ante una LLC u otro síndrome linfoproliferativo aplicamos el *Score de Matutes* que se trata de un sistema de puntuación según la positividad de ciertos marcadores. Cuando la puntuación es de 4 a 5 determina que el inmunofenotipo es indicativo de LLC.

Exposición del caso: Hombre de 24 años, que acude a urgencias de su centro de salud por astenia severa de tres meses de evolución, junto a nauseas que le impiden la ingesta. En los últimos meses ha perdido casi 15 kg.

Fumador de 5-6 cigarrillos al día. No hábito enólico. Antecedentes médico-quirúrgicos: Asma bronquial.

Durante el 2020 ha sido estudiado por el servicio de digestivo por las náuseas y la cefalea intensa que aparece cada vez que hace una ingesta, se le realiza gastroscopia y TAC sin hallazgos relevantes.

Hemograma inicial:

	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
LEUCOCITOS	**27,21**	**4-11 x10^3/µL**
% NEUTRÓFILOS	17,7	37-72 %
% LINFOCITOS	**74,9**	**20-52 %**
NEUTRÓFILOS	4,82	1,5-7,2 x10^3/µL
LINFOCITOS	**20,38**	**1,5-4,5 x10^3/µL**

Dado dicho hallazgo, se revisó su historial clínico y se observó que la cifra de linfocitos/L había aumentado con respecto a las anteriores analíticas de hace meses. Por ello, se realizó un inmunofenotipo de sangre periférica por citometria de flujo.

El inmunofenotipo determino que había un 58% de linfocitos B (CD19+) que daban los siguientes marcadores: **CD5 +**, **CD22 débil**, **CD23 ++**, **CD79b débil**, **FMC7 -**, **Kappa 99%.** Se realizó un segundo inmunofenotipo que confirmó que era compatible con síndrome linfoproliferativo B como primera posibilidad tipo LLC-B.

Discusión: La leucemia linfocítica crónica es más frecuente en adultos y más común en personas de edad avanzada. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 72 años. Es muy poco frecuente que se observe en personas menores de 40 años, y es extremadamente rara por debajo de los 25 años.

Por ello, el caso descrito pone de manifiesto la importancia de los profesionales de laboratorio para detectar este tipo de enfermedades en sus fases iniciales.

Bibliografía:

- S. Woessner Casas L. Florensa Brichs. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5º edición. 2006; (542-566).

772
LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA DE CÉLULAS B. A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Martinez Gonzalez, B. Nafria Jimenez, I. Perez Casas, M. Galar Senar, N. Lopez Barba, C. Lallave Hernandez, E. Bereciartua Urbieta, A. Cojo Espinilla.

Hospital Donostia, San Sebastián.

Introducción: La leucemia prolinfocítica de células B (LP-B) es una neoplasia rara de linfocitos B, representando el 1% de los síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPc). Se caracteriza por presentar prolinfocitos en médula ósea, bazo y sangre periférica, cuyas principales manifestaciones clínicas son esplenomegalia y hepatomegalia. En el hemograma destaca una leucocitosis >100.000x10^9/L, donde aparecen prolinfocitos en más del 55%. El prolinfocito es una célula de mayor tamaño que un linfocito, con el núcleo de contorno regular y cromatina moderadamente condensada que permite observar un nucléolo central prominente y sin ribete perinuclear. En cuanto al inmunofenotipo, estos prolinfocitos de la LP-B expresan intensamente CD19, CD20, CD22, CD79b y FMC7, siendo la mayoría de los casos negativos para CD5 y CD23. La LP-B tiene un pronóstico desfavorable, sobre todo en pacientes de edad avanzada con anemia y/o trombocitopenia.

Exposición del caso: Paciente varón de 89 años sin antecedentes personales de interés que acude a su centro de salud por un análisis rutinario.

En el hemograma presenta leucocitosis (249,14x10^3/µL), anemia (hemoglobina 7,7 g/dL) y recuento de plaquetas ligeramente disminuido (108x10^3/µL). Al revisar el frotis de sangre periférica destaca una celularidad linfoide monomorfa, de tamaño medio-grande, núcleo con cromatina semimadura y con nucléolo en casi todas las células sin hendiduras, amplio citoplasma pálido y agranular, sin vacuolas y contorno celular regular. Estas células comportan aproximadamente el 80% del total de leucocitos y también se observa una célula binucleada. No hay otras células anómalas ni alteraciones de la granulación en la serie mieloide y sin mielemia. Serie roja y plaquetar sin alteraciones morfológicas.

Ante estos hallazgos, se sospecha un SLPc por lo que se cursa inmunofenotipo en el que se confirma una población de linfocitos B patológicos CD19+/CD20+hi/CD5-/CD23+-/CD10/CD38+het/CD4/kappa+/lambda/CD56/CD8/CD3s/TCRgd/ CD79b+hi/CD45+/CD43+het/CD200-/CD31+/LAIR1+/CD11c-/IgM++/CD81+/CD62L+dim/CD39+/HLA-DR+het/CD27+het/CD22+het/CD103-/CD95+het/CXCR5++/CD49d+ (representando el 94% de los linfocitos y 89% del total de la muestra). Por lo tanto, las células encontradas eran prolinfocitos y el paciente fue diagnosticado de LP-B.

Evolución: Debido a la edad y al mal pronóstico de esta enfermedad se decidió una actitud paliativa, falleciendo a los 3 meses.

Discusión: La LP-B es una entidad poco frecuente, con características propias, que debe sospecharse ante un cuadro de leucocitosis superior a 100.000x10^9/L, junto con anemia y/o trombopenia. En este sentido, señalar la importancia de la evaluación del frotis de sangre periférica como enfoque precoz para la orientación diagnóstica. Asimismo, se debe diferenciar de otros SLPc, destacando la denominada transformación prolinfocítica de la Leucemia

linfática crónica, en la que se observan entre un 11-55% de prolinfocitos. No obstante, en la LP-B el porcentaje de prolinfocitos es mayor, como en nuestro caso con un 80% y el inmunofenotipado por citometría de flujo confirmó nuestra sospecha. Además, se observó una célula binucleada que puede aparecer en las leucemias prolinfocíticas de células B.

Bibliografía:

- El Hussein S, Khoury JD, Medeiros LJ. B-prolymphocytic leukemia: Is it time to retire this entity? Ann Diagn Pathol. 2021 Oct;54:151790. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151790. Epub 2021 Jul 16.
- Justiz Vaillant AA, Stang CM. Lymphoproliferative Disorders. 2021 Oct 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- Liu J, Tan X, Ma YY, Liu Y, Gao L, Gao L, Kong P, Peng XG, Zhang X, Zhang C. Study on the Prognostic Value of Aberrant Antigen in Patients With Acute B Lymphocytic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019 Jul;19(7):e349-e358. doi: 10.1016/j.clml.2019.03.012. Epub 2019 Mar 25.

773
LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA HIPOGRANULAR. A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Barbón Alonso, C. Ceballos Bolaños, I. Múgica Muñagorri, C. Armendáriz Brugos, M. Irañeta Poyo.

Hospital de Navarra, Pamplona.

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide de rápida progresión, caracterizada por coagulopatías y presencia de promielocitos en sangre periférica. Los eventos de sangrado, encontrados en un 60-80% de los pacientes, son la principal causa de mortalidad.

La LPA se expresa en la mayor parte de los casos en forma hipergranular. La variante hipogranular se diferencia por presentar un recuento leucocitario más elevado con núcleos bilobulados y citoplasma intensamente basófilo, con escasa granulación.

Exposición del caso: Varón de 63 años que acude al servicio de urgencias por petequias, epistaxis y hematuria.

En la exploración inicial se aprecian petequias en toda la superficie corporal, además de hemorragia subconjuntival en el ojo izquierdo.

La analítica sanguínea presenta una serie de alteraciones, indicadas en la tabla 1.

Parámetro	Resultado	*Rango de normalidad*
Hemoglobina	11,4 g/dL	*[13 - 17,5]*
Leucocitos	53,9 x 10^9/L	*[4,0-11,0]*
Plaquetas	134 x 10^9/L	*[150 - 400]*
Tiempo de protrombina	18,5 seg	*[9,2 - 14,1]*
INR	1,61	*[0,8 - 1,23]*
Dímero D	26.604 ng/mL	*[0 - 500]*

Tabla 1. Resultados de la analítica del paciente en su llegada a urgencias.

El analizador DxH de Beckman Coulter® genera alarmas de sospecha de blastos que, junto a la intensa leucocitosis, sugiere la necesidad de realizar una extensión de sangre periférica.

Se observan células de aspecto inmaduro con núcleo "en hachazo", morfología compatible con promielocitos, con citoplasma basófilo e irregular y vacuolas en núcleo y citoplasma.

La observación del frotis pone en manifiesto la presencia de un 74% de promielocitos, motivo por el cual se informa al hematólogo, que procede al ingreso del paciente y la programación de pruebas adicionales: medulograma, citoquímica y citometría.

En el medulograma se observa hipercelularidad con infiltración por un 95% de células blásticas de tamaño grande, cromatina inmadura y nucleolos. El citoplasma es basófilo con granulación fina. No se observan bastones de Auer ni astillas.

La tinción con peroxidasa es positiva en las pruebas de citoquímica.

En la citometría se aprecian marcadores mieloides positivos. Las células se sitúan en la región de promielocitos, destacando la expresión de CD56+, asociado a mal pronóstico.

Con los resultados de las pruebas se diagnostica al paciente de LPA variante hipogranular de elevado riesgo.

Se inicia tratamiento con rasburicasa, hidroxicarmamida y ácido transretinoico, que produce una rápida reducción en el recuento leucocitario.

Finalmente, el paciente es trasladado a UCI por insuficiencia respiratoria aguda en contexto de edema agudo de pulmón donde fallece dos semanas después por inestabilidad hemodinámica.

Discusión: En el contexto de diagnosticar alteraciones hematológicas, la observación de frotis es una herramienta importante.

Los promielocitos de LPA hipogranular no presenta una morfología característica, presentando un diagnóstico complicado en base, exclusivamente a la morfología celular. En sospecha de alteración hematológica, se debe observar cuidadosamente la morfología celular. En el caso del paciente, en el que se activa la sospecha debido a la intensa leucocitosis y alteraciones en la coagulación.

Las pruebas adicionales permiten confirmar la sospecha y caracterizar el tipo de leucemia, para una correcta selección del tratamiento.

Bibliografía:

- Bassi SC, Rego EM. Molecular basis for the diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(2):134-9.
- Mannan A, Muhsen IN, Barragán E, Sanz MA, Mohty M, Hashmi SK, Aljurf M. Genotypic and Phenotypic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia Translocation Variants. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2020 Dec;13(4):189-201.
- Nagpal I, Wei LN. All-trans Retinoic Acid as a Versatile Cytosolic Signal Modulator Mediated by CRABP1. Int J Mol Sci. 2019 Jul 24;20(15):3610.

774
LEUKOCYTE DIFFERENTIAL AND CELL POPULATION DATA FROM MINDRAY BC6800 PLUS ANALYZER IN THE DISCRIMINATION OF SARS COV2 INFECTION

E. Urrechaga[1], P.P. España[1], M. Fernández[2], G. Mugertza[1], C. Ponga[1], I. Naharro[1], U. Aguirre[1].

[1]Hospital Galdakao Usansolo, Galdakao; [2]Hospital Universitario Araba, Vitoria.

Background: Cell population data (CPD) are reported as part of leukocyte differentials by Mindray BC 6800Plus analyzer, give information of the size, nucleic acid content and internal structure of leukocytes. We evaluate leukocyte counts (WBC) and differential, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and CPD in the recognition of SARS CoV-2 infection, among others of different etiologies.

Methods: 424 patients with symptoms of infection were recruited at admission to the Emergency Department.

The study group included 151 COVID19 and 86 patients with other infections (33 viral, 53 bacterial).

Unsupervised K-means clustering method and Principal component analysis (PCA) were applied. The relationship between clusters and the analytical values was assessed with the non-parametric Kruskal-Wallis test.

The reliability of the model was evaluated in a validation group of 187 patients (115 COVID19, 72 non-COVID19).

Results: COVID 19 showed the characteristic neutrophilia, lymphopenia and high NLR, while Neu X Neu Y presented intermediate values and Mon Z is increased compared to the others.

The optimal cluster solution obtained from the K-means analysis indicated the patients in the study group could be classified into two different groups.

The model was applied to the validation set; PCA analysis showed that almost 45.71 % of the variability in the data was explained by the two components.

Higher values in Neutrophil counts, NLR, Neu X Neu Y and Mon Z characterized cluster 1 in contrast to the higher lymphocyte counts found in cluster 2 ($P<0.05$).

Cluster 1 included 69.54 % of the COVID patients, 51.16% of non-COVID 19 patients were assigned to cluster 2, notably 100% of viral infections.

Conclusions: WBC differential and CPD values reflect numerically the functional and morphological changes triggered by infections. Patients could be distinguished into distinct groups based on the aetiology of the infection evaluating analytical data altogether. CBC and CPD values can efficiently contribute to the recognition of COVID 19 patients.

Bibliografía:

- Martens RJH, van Adrichem AJ, Mattheij NJA et al. Hemocytometric characteristics of COVID-19 patients with and without cytokine Storm syndrome on the Sysmex XN-10 hematology analyzer. Clin Chem Lab Med 2020 Dec 8. doi: 10.1515/cclm-2020-1529. Online ahead of print
- Lapic I,Brenčić T, Rogić D et al.Cell population data: Could a routine hematology analyzer aid in the differential diagnosis of COVID-19? Int J Lab Hematol 2021;43: e64-e67
- Urrechaga E, Aguirre U, España PP et al. Complete Blood Counts and Cell Population Data from Sysmex XN analyzer in the detection of SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med 2021;59(2):e57-e60.

775
LINFOCITOSIS PERSISTENTE: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. López Melchor[1], M. Miró Fernández[1], A. Guzmán Olmedo[1], E. Antón Valadés[1], D. Rodríguez Cano[2].

[1]Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda; [2]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción: El síndrome de Sézary es la fase leucémica de los linfomas cutáneos primarios y está definido por la tríada de eritrodermia, linfadenopatías y presencia de células neoplásicas en piel, ganglios linfáticos y sangre periférica. Se manifiesta en la piel con prurito y lesiones eritematosas con grietas y en sangre periférica con presencia de linfocitos T malignos, con núcleos cerebroides. La incidencia de la enfermedad es baja y más frecuente en hombres. El diagnóstico requiere la combinación de características clínicas, patológicas y moleculares. El tratamiento está orientado en función del estadio y el trasplante de células madre hematopoyéticas es la única terapia con intención curativa, para estadios avanzados. La supervivencia varía mucho según el estadio en el momento del diagnóstico. Los pacientes que reciben tratamiento por enfermedad estadio 1A tienen una expectativa de vida análoga a las personas similares sanas.

Exposición del caso: Paciente mujer de 87 años, que acude al médico de atención primaria para revisión. Aceptable estado general, independiente para ABVD, antecedentes de vasculitis sistémica en tratamiento con prednisona y azatioprina. Desde hace 2 meses presenta prurito intenso en espalda, brazos y cuero cabelludo, le impide descanso nocturno, en tratamiento con crema corticoide y polaramine. Presenta lesiones eritematosas y redondeadas en zona clavicular izquierda, y pequeñas y de aspecto eccematoso en región lumbar, resequedad cutánea y lesiones de rascado. Sin adenopatías patológicas. En la analítica destaca leucocitosis 13.49 10^3/uL por linfocitosis 4.60 10^3/uL y monocitosis 3.07 10^3/uL, ácido úrico 8.5 mg/dL y resto normal. Es diagnosticada de dermatitis seborreica por Dermatología. En la siguiente revisión es derivada a Hematología ante la persistencia de linfocitosis 6.8 10^3/uL y en la revisión del frotis se observan linfocitos con núcleos cerebroides.

En consulta de hematología amplían analítica con inmunofenotipo que advierte de leucocitosis con linfocitosis T patológicos: Linfocitos T 89%, Linfocitos CD4 96%, Linfocitos CD8 1,89%, Linfocitos B 0.79%, Linfocitos NK 1.2% y sospecha de proceso T con afectación ganglionar y/o cutánea. El análisis de reordenamiento de la cadena gamma del receptor de células T (TCR) en sangre periférica da como resultado patrón monoclonal. Se le realiza una biopsia cutánea confirmando el diagnóstico de Síndrome de Sézary en estadio TNMB: T1a, N0, M0, B2. Comienza tratamiento con ciclofosfamida- prednisona. Tras inicio de tratamiento presenta mejoría de eritrodermia y desaparición de lesiones eccematosas en espalda, abdomen y cuero cabelludo, solo prurito ocasional.

Discusión: El laboratorio en esta patología es fundamental, ya que el frotis de sangre periférica es una prueba económica y rápida que puede ir guiando el diagnóstico. Es posible que el paciente no haya desarrollado síntomas cutáneos más severos y la visualización de linfocitos con núcleos de aspecto cerebroide permite sospechar la patología. El diagnóstico se confirma con el inmunofenotipo, la clonalidad del TCR y la biopsia cutánea.

En nuestro laboratorio, la revisión de los frotis se realiza a partir de 5000 linfocitos y nos permite la detección precoz de las neoplasias hematológicas, ante la sospecha de una población patológica se consulta con Hematología para la revisión del caso.

Bibliografía:

- Pujol, R.M. Linfomas cutáneos. Parte I: micosis fungoide, síndrome de Sézary y proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas. Actas Dermo-Sifiliográficas. Volumen 112- 2021. Núm. 1. páginas 14-23.
- Olsen, EA. Evaluation, Diagnosis and Staging of Cutaneous Lymphoma. Dermatol Clin. 2015; 33(4):643-54.
- Gómez Díez, S. Micosis fungoide y síndrome de Sézary. Actas Dermo-Sifiliográficas. Vol. 92- 2001. Núm. 5. páginas 193-206.

776
LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

A.C. Atúncar Huamán, A. De La Cruz Benito, M.J. González Gómez, I. Tejedor Martínez, M. Pascual Lorén, E. Antón Martín.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Introducción: La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome clínico provocado por una respuesta inmune no controlada que conduce a hiperinflamación.

Ante un desencadenante, se activa el sistema inmune que, en este caso, presenta defectos en la citotoxicidad y no es capaz de eliminar el antígeno extraño, produciéndose una presentación antigénica continua.

Esto conlleva a una tormenta de citocinas produciendo la hiperactivación de los linfocitos T citotóxicos (LT), macrófagos y células Natural Killer (NK) que infiltran en hígado, médula ósea, bazo y sistema nervioso central secretando citocinas (IL-1, IL-6, IFN-gamma y TNF-α) y mostrando una exagerada actividad fagocítica.

Esta activación inmune descontrolada e ineficaz da lugar a un daño tisular y disfunción orgánica progresiva que conduce a la muerte en los pacientes gravemente afectados.

Exposición del caso: Lactante varón de 13 meses que acude a Urgencias por infección de vías superiores, vómitos, fiebre de 5 días de evolución y un episodio de desconexión del medio.

En la analítica sanguínea se observa: bicitopenia con leucopenia (3600 leucocitos/uL) y trombopenia (102000 plaquetas/uL), ratio de cefalina ligeramente alargado (1,26), hiponatremia (sodio:126mEq/L) y aumento de transaminasas (aspartato aminotransferasa GOT:2790U/L, alanina aminotransferasa GPT:1139U/L, gamma-glutamil transferasa GGT:219U/L) y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva:4,3mg/dL, procalcitonina:8,37ng/mL).

Se inicia tratamiento con cefotaxima y aciclovir e ingresa en UCIP por estatus convulsivo en contexto de cuadro febril.

También se le realiza estudio de líquido cefalorraquídeo, hemocultivos y urocultivos (sin hallazgos patológicos) y serologías o detecciones mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para diversos virus destacando una IgM frente a virus de Epstein-Barr (VEB) dudosa con PCR negativa para dicho virus.

A los 3 días, progresa a pancitopenia (Hb:8,7g/dL, leucocitos:1200/uL) con aumento de bilirrubina (total: 1,62mg/dL, conjugada:1,08mg/dL), triglicéridos (426mg/dL) y ferritina (3133ng/mL), TNF-α ligeramente elevado (45,1pg/mL) y receptor soluble de la interleucina-2 (sIL-2R) normal. El test rápido de Leishmania resultó negativo. En las pruebas de imagen, se observa hepatoesplenomegalia y adenopatías en el cuello. Por otro lado, se le realiza aspirado y biopsia de médula ósea (MO), en los que se objetivan histiocitos con signos de hemofagocitosis, y estudio de deficiencia de perforinas mediante citometría de flujo, que fue negativo.

Ante la sospecha de HLH, se pautan inmunoglobulinas y dexametasona y a los 5 días se le repite la serología de IgM de VEB dando positivo débil y la PCR de VEB con resultado positivo.

Finalmente, mediante estudio molecular es diagnosticado de inmunodeficiencia combinada grave.

Discusión: El diagnóstico de HLH se basa en criterios clínicos, analíticos e histológicos. Entre los hallazgos de laboratorio podemos ver: citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, elevación del sIL-2R, hiponatremia, déficit de perforinas y hemofagocitosis en M.O, ganglio o bazo.

Además, la búsqueda del factor desencadenante (infección (la más frecuente a VEB), neoplasia, enfermedad autoinmune o inmunodeficiencia) es clave para poder instaurar un tratamiento dirigido que neutralice la causa y frene la hiperinflamación.

Por todo ello, el papel del laboratorio es fundamental en la orientación diagnóstica de esta patología que, a pesar de ser poco frecuente, puede ser mortal si no se diagnostica a tiempo.

Bibliografía:

- Mostaza-Fernández, J.L. Linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a infecciones virales: reto diagnóstico y dilema terapéutico. Revista Clínica Española. Vol 214-6. 2014. 320-327.
- Henter, J-I. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatric Blood & Cancer. Vol 48. 2007. 124-131.

777
MARCADORES BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS DEL METABOLISMO FÉRRICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DEPORTISTAS

C. Gómez Cobo, M. Santes Berto, D. Ramos Chavarino, J.O. Díaz Carbonero, E. Medina Guerrero, B. Galmés Sureda, A. Barceló Bennasar.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: El hierro desempeña funciones importantes para el rendimiento deportivo: producción de

hematíes, transporte de oxígeno y de electrones durante la fosforilación oxidativa. Los requerimientos en niños y adolescentes se incrementan debido a las necesidades adicionales para su crecimiento, por lo que el estudio de su metabolismo, especialmentes si son deportistas, puede ser relevante. Estudios previos señalan que su deficiencia es más común en atletas femeninas (15-35%), aunque entre un 5-15% de las cohortes de atletas masculinos también la presentan.

Objetivos: Evaluar la prevalencia de las siguientes situaciones: anemia ferropénica (AF), deficiencia de hierro con microcitosis y/o hipocromía (DFMH), ferropenia sin anemia (FSA) y no anemia ni ferropenia (NANF) en deportistas adolescentes varones de un club de fútbol.

Material y métodos: Incluimos 158 varones voluntarios sanos entre 9-17 años de un club de fútbol, a los que se les evaluaron los siguientes parámetros: hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y ferritina (Ft).

Los puntos de corte utilizados para definir anemia, ferropenia, microcitosis e hipocromía se basaron en recomendaciones publicadas:

- Hb:
  5-11 años: < 11,5 g/dL
  12-14 años: < 12 g/dL
  ≥ 15 años: < 13 g/dL
- Ft:
  5-11 años: < 15 ug/L
  12-14 años: < 20 ug/L
  ≥15 años: < 30 ug/L
- VCM/HCM
  5-11 años: <76 fl / < 25 pg
  12-14 años: <78 fl / < 26
  ≥15 años: <79 fl / < 26.5

Resultados:

				Hb (mg/dl)	Ft (ug/L)	VCM (fl)	HCM (pg)
AF	**Edad**	**N**	**%**	**MEDIANA (rango intercuartílico)**			
	8-11	0	-				
	12-14	0	-				
	>=15	2	1,3	11,32-11,37 *	6 -8 *	74,5-74,8 *	23-23,3 *
	total	2	1,3				
DFMH	8-11	-	-				
	41974	-	-				
	>=15	-	-				
	total	-	-				
FSA	8-11	-	-				
	12-14	14	8,9	14,40 (14,30-14,97)	14 (13,0-18,2)	90,4(88,9-91,6)	29,1 (28,7-30,2)
	>=15	6	3,8	15,10 (15,00-15,15)	20 (16,0-25,7)	93,9 (91,7-95,1)	30,8 (29,1-31,6)
	total	20	12,7				
NANF	8-11	71	44,9	13,50 (13,2-13,99)	36 (26-48)	89,8 (87,6-91,4)	29,4 (28,0-30,4)
	12-14	47	29,7	14,60 (13,8-15,3)	40 (28-52)	91,1 (88,5-95,0)	30,6 (29,5-31,4)
	>=15	16	10,1	15,50 (14,47-16,02)	61 (45-66)	92,8 (91,1-94,3)	30,5 (30,2-31,3)
	total	134	84,8				

*valores obtenidos para cada uno de los dos individuos del grupo.

Encontramos dos individuos que no se clasifican dentro de ninguno de los grupos:

1. 10 años: Hb normal/Ft normal / VCM bajo /HCM bajo
2. 14 años: Hb baja/Ft baja/ VCM normal/HCM bajo

Conclusiones: En el grupo de edad de 8-11 años todos se encontraban en el grupo de NANF. En el grupo de 12-≥15 años encontramos un 12,7% de individuos con ferropenia como indican estudios previos en varones. También hallamos 2 adolescentes con anemia ferropénica, ambos en el grupo de edad ≥ 15 años.

Los atletas jóvenes pueden precisar de una mayor ingesta de hierro al considerar tanto el crecimiento y el desarrollo, como los requisitos de rendimiento atlético. La evaluación de los marcadores del metabolismo férrico es importante en jóvenes deportistas, para identificar aquellos que se beneficiarían de recomendaciones dietéticas para aumentar la ingesta de hierro y/o tratamiento con hierro si fuera necesario.

Bibliografía:

- Clénin G. Iron deficiency in sports - definition, influence on performance and therapy. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14196.
- Shoemaker ME.Sex-specific relationships among iron status biomarkers, athletic performance, maturity, and dietary intakes in pre-adolescent and adolescent athletes. J Int Soc Sports Nutr. 2019.18;16(1)

778
MIELOMA MÚLTIPLE NO SECRETOR: UNA VISIÓN MÁS ALLÁ DEL PROTEINOGRAMA

Á. Puche Candel, C. Nieto Sánchez, P. Conesa Zamora, L.M. García De Guadiana Romualdo, E. Martín García, L. Rivera Soria.

Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una proliferación neoplásica clonal de células plasmáticas. Se clasifica según el tipo de inmunoglobulina producida por el clon patológico, aunque en el 1% de casos no se detecta componente monoclonal ni en sangre ni en orina, denominándose esta entidad MM no secretor. La infiltración clonal por el clon patológico de células plasmáticas produce una supresión del resto de células plasmáticas con la consiguiente aparición de inmunoparesia y, además, puede llegar a desplazar al resto de series hematopoyéticas. Es característica la afectación renal por tubulopatía y los dolores óseos, fracturas e hipercalcemia.

Exposición del caso: Mujer de 79 años que acude a Urgencias por traumatismo accidental. Refiere pérdida de 5 Kg de peso en 4 meses y deterioro global. En la siguiente tabla se presentan los principales hallazgos analíticos tras su ingreso en el servicio de Medicina Interna:

Parámetro	Resultado	Intervalo de referencia
Creatinina	**1,42 mg/dL**	0,50-0,90
Ácido úrico	**9,6 mg/dL**	2,4-5,7
Calcio	**14,4 mg/dL**	8,8-10,2
PTH	24,0 pg/mL	15,0-65,0
25- hidroxi vitamina D	51,2 µg/L	30-100
GOT	**64 U/L**	5,0-32,0
GPT	**89 U/L**	5,0-33,0
LDH	**360 U/L**	135-255
PCR	**4,3 mg/dL**	0,00-0,50
Ferritina	**1814 ng/mL**	15-150
β2-microglobulina	**9,81 mg/L**	0,00-3,00

En cuanto al hemograma, se aprecia una anemia normocítica normocrómica, siendo los niveles séricos de hierro, folato y vitamina B12 normales. En la extensión de sangre periférica se observa una serie roja con tendencia al rouleaux y un 8% de células plasmáticas/total de células nucleadas. Tras dicho hallazgo, se amplía proteinograma en suero y en orina, no detectándose ningún pico monoclonal, aunque la cuantificación sérica de la fracción gamma resulta estar disminuida, todo ello sugestivo de mieloma múltiple no secretor.

Se realiza estudio de inmunofenotipo para confirmar dicha entidad, el cual evidencia una población de células plasmáticas de mediano tamaño y granularidad intermedia, que representa el 44,8% del total de células en médula ósea, con un fenotipo patológico CD45- CD38++ CD138+ CD56-/+ CD27- CD19- CD20- CD43++/+ CD117- CD200- e IgGcit- y negativo para las cadenas ligeras kappa/lambda en citoplasma, compatible con el de una neoplasia de células plasmáticas del tipo mieloma múltiple no secretor.

La paciente, tras el diagnóstico, decide no iniciar tratamiento de la enfermedad hematológica y pasa a cargo del servicio de Cuidados Paliativos, falleciendo 1 mes más tarde.

Conclusión: El mieloma múltiple no secretor es una entidad infrecuente cuya peculiaridad es debida a la incapacidad del clon patológico de células plasmáticas para sintetizar o secretar el componente M. Constituye un caso de difícil diagnóstico debido a la ausencia de pico monoclonal en el proteinograma, pero se debe sospechar ante ciertas alteraciones analíticas: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, elevación de reactantes de fase aguda y del marcador tumoral β2-microglobulina, así como disminución de las inmunoglobulinas séricas. De ahí la importancia del laboratorio clínico ante la sospecha de esta patología, pudiendo ampliar las pruebas analíticas necesarias . El diagnóstico diferencial se lleva a cabo mediante aspirado de médula ósea, cuya presencia de >10 % de células plasmáticas clonales confirmaría dicho tipo de mieloma.

Bibliografía:

- Núñez-Cortés A., True non-secretory multiple myeloma: An infrequent variant, Revista de Hematología, 20-1, 2019, 54-58.

779
NUEVO ÍNDICE PREDICTOR BASADO EN PARÁMETROS DE INVESTIGACIÓN DEL ANALIZADOR SYSMEX XN ÚTIL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA

S. Montolio Breva, R. Sánchez Parrilla, M.V. Ribera Moreno, M. Galofré Giralt, C. Requena Triguero, C. Gutiérrez Fornes, M.T. Sans Mateu.

Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.

Introducción: La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es un trastorno clonal poco frecuente clasificado por la OMS como “neoplasia mielodisplásica o mieloproliferativa”. Se caracteriza por una monocitosis persistente > = $1x10^9$/L con más del 10% de monocitos en el recuento leucocitario, presencia de blastos en sangre y/o médula ósea (<20%) y presencia de displasia en al menos una de las series mieloides.

El primer paso en el diagnóstico de la LMMC requiere el examen microscópico del frotis de sangre periférica para la detección de displasia y/o blastos, pero presenta algunas limitaciones como la experiencia necesaria y la subjetividad del observador que genera una variabilidad inter-observador.

Los analizadores hematológicos automatizados se están convirtiendo en una herramienta eficiente para obtener información relacionada con displasia ya que sus parámetros de investigación proporcionan mayor objetividad y rapidez que el análisis del frotis de sangre periférica y, en este caso, podrían ayudar a diferenciar una monocitosis reactiva de una LMMC.

Objetivos: Desarrollar un índice automatizado basado en parámetros de investigación hematológicos que sea útil como sistema de *screening* para la detección rápida de displasia reduciendo el número de frotis sanguíneos innecesarios y optimizando la indicación del aspirado de médula ósea en el proceso diagnóstico de la LMMC.

Material y métodos: Se han estudiado un total de 62 muestras clasificadas en dos grupos: 32 pacientes con

LMMC diagnosticados según los criterios de la OMS y 30 controles que incluían pacientes con más de 50 años con monocitosis reactivas.

El análisis estadístico se ha realizado con R Commander. Se ha utilizado el test U de Mann-Whitney para la comparación de los grupos ($p<0.05$) y la función "glm" para la regresión logística multivariante. La curva ROC y el área bajo la curva (AUC) se han obtenido con el paquete pROC.

Resultados: A partir de los parámetros descriptivos de las variables estudiadas así como la significación estadística obtenida al comparar pacientes con LMMC y el grupo control se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Entre los parámetros de investigación, NE-SSC, NE-FSC y NE-SFL fueron significativamente menores en pacientes LMMC así como la relación neutrófilos/monocitos. Sin embargo, NE-WX, NE-WY, NE-WZ e IPF fueron significativamente mayores en comparación con el grupo control.

Para construir el modelo se utilizó la regresión logística multivariante obteniéndose la siguiente ecuación:

Índice LMMC = 6.51 + 0.14 x IPF – 0.20 x NE-SSC + 0.06 x NE-WX – 0.46 x ratio Ne/Mo

El análisis de la curva ROC proporcionó un AUC de 0.98 (95% IC, 0.94-1.00) y un punto de corte de > -1.82 para discriminar pacientes con LMMC, a partir del cual estaría indicada la revisión del frotis de sangre periférica. Este valor proporcionó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 86.7% con únicamente 4 falsos positivos.

Conclusión: Con este estudio se propone un nuevo índice predictor capaz de discriminar pacientes con sospecha de LMMC. Además, se demuestra su utilidad como herramienta fácil y rápida en la detección de displasia siendo implementable en la rutina del laboratorio de hematología.

Bibliografía:

- Schillinger F. et al. A new approach for diagnosing chronic myelomonocytic leukemia using structural parameters of Sysmex XN analyzers in routine laboratory practice. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* **2018**; 78(3): 159-164.
- Onida F. et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a restrospective analysis of 213 patients. *Blood*. **2002**; 99:840-849.

780
PAPEL DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

M. Ruiz Luque, M. García Valdelvira, A. Carbonell Moncho, M.L. Santaolaria Ayora, J. García Gómez, M.J. García Hurtado.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) o M3 de la clasificación FAB, es un tipo de leucemia mieloide aguda donde hay un bloqueo en la diferenciación de células de estirpe mieloide en el estadío de promielocito. Se debe a una traslocación de material genético entre los cromosomas 15 y 17, originándose una proteína fusión entre parte del gen *PML* del cromosoma 15 y parte del gen *RARA* del cromosoma 17. Esta nueva proteína bloquea la maduración de los promielocitos. Puede acompañarse de leucopenia o leucocitosis, junto con anemia o plaquetopenia, y se observa un predominio de promielocitos atípicos en frotis de sangre periférica. Los analizadores pueden confundir estas células inmaduras con monocitos, por lo que en el hemograma veremos una falsa monocitosis.

Podemos encontrar dos variantes morfológicas:

- Típica o hipergranular: Promielocitos con abundante granulación azurófila, núcleo bilobulado o "en hachazo", pueden contener inclusiones citoplasmáticas en astillas. Se acompaña de leucopenia.
- Atípica o hipogranular: Promielocitos con ausencia o escasa granulación, núcleo bilobulado o "en hachazo". Se acompaña de leucocitosis.

La LPA puede desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID) que genera graves hemorragias, por lo que presenta un alto riesgo de mortalidad. El tratamiento se basa en fármacos que promueven la maduración de los promielocitos, como el ácido transretinoico (ATRA) o el trióxido de arsénico.

Exposición del caso: Varón de 21 años proveniente de Venezuela que acude a Urgencias por mal estado general, lesiones ulcerosas con sangrado en mucosa yugal, y gingivorragia. No refiere antecedentes médicos de interés ni familiares. En la exploración física se constatan una temperatura de 38ºC y petequias en miembros inferiores.

En el hemograma destaca:

Leucocitos (4-11,3 x10^9/L)	43,5
Monocitos absolutos (0,1-1 x10^9/L)	36
Plaquetas (120-450 x10^9/L)	10
Hemoglobina (11,5-16,5 g/dL)	10

En el frotis de sangre periférica se observa un 86% de células inmaduras con alta relación núcleo/citoplasma, núcleo bilobulado y citoplasma con escasa granulación, que se clasifican como promielocitos. Se le inicia tratamiento con ATRA ante sospecha de LPA, a espera de estudios complementarios.

Se solicita FISH en sangre periférica para estudio de t(15;17), que resulta positivo con un 73% de núcleos estudiados. Posteriormente se programa aspirado de médula ósea, donde destaca un infiltrado del 90% por promielocitos con escasa granulación citoplasmática y presencia de astillas en algunos de ellos. Se realiza estudio molecular del reordenamiento *PML-RARA*, resultando positivo y confirmando el diagnóstico de LPA.

Se inicia tratamiento con Idarubicina los días 1, 3, 5 y 7, y ATRA todos los días hasta remisión completa, según protocolo PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) LPA 2017.

Discusión: La LPA es una enfermedad que sin tratamiento conlleva un alto riesgo de mortalidad temprana. Un diagnóstico y tratamiento temprano evitan un desenlace fatal de la enfermedad, ya que los tratamientos actuales han conseguido unas altas tasas de remisión completa. Cabe destacar la importante labor en ampliar estudios complementarios desde el laboratorio ante la presencia en el hemograma de parámetros alterados, y saber identificar las células patológicas en el estudio del frotis en sangre periférica para encaminar el diagnóstico.

Bibliografía:

- Mejía-Buriticá L. Acute promyelocytic leukemia. State of the art. Iatreia. 2021;34(1):42–53.
- Merino A. Manual de Citología de Sangre Periférica y

Líquidos Biológicos. 2º. Editorial Médica Panamericana. 2020. 280 p.

781
PARTICIPACIÓN DEL LABORATORIO CLÍNICO EN LA ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN. A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Granado León, A. Castañeda Mata, I. Molero Vilches, J. Garralda Fernández, E. Nieto Borrajo.

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

Introducción: El laboratorio clínico es el primer eslabón en el diagnóstico de múltiples patologías. Desde el mismo, se pueden ampliar solicitudes y dirigir el diagnóstico consiguiendo así mejorar la asistencia clínica evitando múltiples consultas a la atención especializada y acortando los tiempos de espera tanto quirúrgicos como médicos.

Exposición del caso: Se presenta el caso de un varón de 15 años sin antecedentes familiares o personales de interés que es derivado del Servicio de ORL para estudio de coagulación básica como parte del protocolo rutinario para amigdalectomía bilateral. El estudio presenta un valor de TTPA alargado que corrige tras la mezcla con pool 50:50, por lo que se sospecha una deficiencia de factores de la vía intrínseca de coagulación. Se amplía el estudio de dosificación de factores de dicha vía incluyendo Factor von Willebrand (FvW), obteniendo resultados normales excepto una deficiencia leve de factor VIII. En el informe de laboratorio se plantea un diagnóstico diferencial entre hemofilia A leve y EvW tipo 2N, variante cualitativa con disminución de afinidad del FvW por FVIII.

El Servicio de Anestesia, al recibir el informe, decide posponer la intervención y solicita interconsulta a Pediatría que, ante los resultados observados, decide realizar el test de desmopresina (DDAVP) para valorar respuesta además de, por protocolo, la determinación del factor VII ante un ligero alargamiento del tiempo de protrombina. Observamos una respuesta al test de DDAVP adecuada (elevación de concentración de FVIII a niveles normales) y mantenida tras 4 horas, sugiriéndose desde el laboratorio que esta respuesta es más congruente con el diagnóstico de Hemofilia A leve (HFA).

Por este motivo, Pediatría decide solicitar en primer lugar el estudio molecular del gen 8 detectándose en la secuenciación la variante probablemente patogénica NM_000132.4: c.6623A>G p.(Gln2208Arg), confirmándose así el diagnóstico de Hemofilia A leve.

	Preoperatorio	DDAVP Basal	DDAVP 1h	DDAVP 4h
PT (73-130%)	75	72	69	68
APTT (25-39.5”)	42.1	44.7	34	36.3
APTT Me	32.6	-	-	-
F VII (60-145%)	-	55	50	47
F VIII (60-150%)	55	49.8	108	92
FvW Ag (66-176%)	134	141	198	202
FvW Co Ri (66-183%)	111	113	195	182
Informe laboratorio	Hemofilia A vs EvW tipo 2N	Déficit leve de factor VII + HFA o EvW 2N	Respuesta adecuada a DDAVP	Respuesta adecuada y mantenida a DDAVP sugiere HFA

Discusión: Diferenciar entre Hemofilia A y la EvW tipo 2 N es frecuente en pacientes con deficiencia de factor VIII, máxime si no existen antecedentes familiares o personales de sangrado. Los casos esporádicos superan el 60%, lo que provoca la realización de múltiples determinaciones cada vez más complejas con múltiples visitas al especialista para llegar al diagnóstico final.

La orientación desde el laboratorio ampliando determinaciones y sugiriendo el diagnóstico es fundamental para mejorar el rendimiento en los estudios de coagulación alterados realizados durante el preoperatorio, evitando múltiples extracciones, acortando los tiempos de espera y haciendo que el paciente llegue en condiciones óptimas a la cirugía en el menor tiempo posible, mejorando así la calidad asistencial del proceso.

Bibliografía:

- Martínez-Sánchez, L. M., Álvarez-Hernández, L. F., Ruiz-Mejía, C., Jaramillo-Jaramillo, L. I., Builes-Restrepo, L. N., & Villegas-Álzate, J. D. (2018). Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, *36*(2), 85-93.
- Mannucci, P. M., Bonomi, A. B., Granda, F. I. C., & Milan, I. (2012). La desmopresina (DDAVP) en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. *Edición revisada. Canadá: Federación Mundial de Hemofilia*, 12.
- Wilde JT. Von Willebrand disease. Clin Med (Lond). 2007 Dec;7(6):629-32.

782
POLITRANSFUSIÓN COMO CAUSA DE HIPOCALCEMIA E HIPOMAGNESEMIA

I. Molero Vilches, J. Granado León, J. Garralda Fernández, I. Cano De Torres, M.E. Nieto Borrajo.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Introducción: La hipocalcemia se define como la disminución de la concentración de calcio total por debajo de 8.5 mg/dL (corregido por albúmina) o el nivel de calcio sérico ionizado por debajo de 1.16 mmol/L. La etiología es variada: hipoparatiroidismo, hipovitaminosis D, insuficiencia renal o hepática, pancreatitis, rabdomiólisis, politraumatismo, etc. El cuadro clínico depende del grado de hipocalcemia y la rapidez de instauración, caracterizado por alteraciones neuromusculares, cardiovasculares, neurológicas y psiquiátricas.

La hipomagnesemia se define como cifras de magnesio inferiores a 1.8 mg/dL. Entre sus causas se encuentran la malabsorción, diarrea, hipercalcemia, alcoholismo, pérdidas

renales, etc. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas: vómitos, debilidad, calambres musculares, temblor, convulsiones, etc.

Exposición del caso: Paciente de 72 años que ingresa a cargo del servicio de Anestesia y Reanimación, dónde se le solicita una analítica de control tras someterse a una nefrectomía radical laparoscópica a causa de un tumor renal izquierdo. En esta analítica se evidencia un leve empeoramiento de la función renal (creatinina sérica 1.4 mg/dL) respecto a valores previos (creatinina sérica 1.13 mg/dL), sin alteraciones iónicas. Posteriormente, se aprecia un empeoramiento agudo con concentraciones de creatinina que alcanzan los 2,38 mg/dL. Dada esta situación y la presencia de anemia persistente posterior a la cirugía, se le realiza una transfusión de 2 concentrados de hematíes (CH).

En la analítica post-transfusional se observa un valor crítico de hipocalcemia (calcio corregido con albúmina: 6.3 mg/dL) acompañado de hipomagnesemia (magnesio: 1.2 mg/dL). Durante la revisión de la veracidad del resultado encontramos:

- Antecedentes personales de enfermedad hepática.
- Calcemia normal previa a la cirugía.
- Transfusión de 2 CH intraoperatorios.

Dado todo lo anterior y que la transfusión de un total de 4 CH se realiza en cuestión de pocas horas, se concluye que esta puede ser la causa más probable de hipocalcemia e hipomagenesemia (a pesar de no tratarse de una transfusión masiva), por lo que es notificado al clínico.

Finalmente, un estudio bioquímico (calcio corregido con albúmina: 8.2 mg/dL; magnesio: 2.2 mg/dL) y la realización de una gasometría venosa (calcio iónico: 1.09 mmol/L) confirman que estas alteraciones son resueltas a través la administración de cloruro de calcio y sulfato de magnesio, aunque la corrección se retrasó debido a la disfunción hepática que presentaba el paciente.

Discusión: Entre las causas yatrogéncias de la hipocalcemia se encuentra la transfusión. El motivo puede ser el citrato usado en la conservación de los hemoderivados. En un adulto sano el citrato infundido puede ser metabolizado rápidamente, no así en pacientes que presentan afectación hepática, como en este caso, provocando que el calcio ionizado se ligue al citrato dando lugar a una caída en sus valores clínicamente significativa. Además, el citrato tiene capacidad de unión al magnesio y pueden verse hipomagnesemia asociada.

Por ello, se recomienda la vigilancia de los niveles de calcio iónico sérico posteriores a la transfusión, sin olvidar el resto de electrolitos. En nuestro caso, al paciente no se realizaron niveles de calcio iónico en gasometría previos a su corrección y hubiese sido necesario para una correcta valoración.

Bibliografía:

- Lim F, Chen L, Borski D. Controlar la hipocalcemia en la transfusión masiva de hemoderivados. Nursing (Ed española). 2018;35(1):22-29.
- Maldonado-Rojas M, Piña-Farías L, Vásquez-Rojas M, Toro-Opazo C. Complicaciones asociadas a la transfusión masiva. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia** [Internet]. 2013 [citado 10 Abr 2022]; 29 (3) Disponible en: http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/46
- 6. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of Hemostasis in Trauma: A Review. The Influence of Acidosis, Hypocalcemia, Anemia, and Hypothermia on Functional Hemostasis in Trauma. Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care. 2008;65(4):951-960.

783
PSEUDOHIPERPOTASEMIA POR TROMBOCITOSIS SEVERA. A PROPÓSITO DE UN CASO

G. Pastor Lomo, L.D.M. Rivas Chacon, L. Mayor García, M. García Corbalán, Á.P. Pérez Arribas, C. Cubero Cabañas, A. Carrasco Mora.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: El potasio es el principal catión intracelular cuya determinación en el laboratorio es una prueba de vital importancia. Los niveles plasmáticos de potasio se sitúan entre 3,5 y 5 mEq/L. La hiperpotasemia, también denominada hiperkalemia, se define como una concentración sérica de potasio superior a 5,5 mEq/L y constituye la alteración electrolítica más importante por su potencial gravedad pudiendo provocar alteraciones cardiacas potencialmente letales.

La pseudohiperpotasemia o pseudohiperkalemia es la falsa elevación de potasio en sangre producida por hemólisis in vitro y característica de enfermedades que cursan con trombocitosis o leucocitosis extremas, donde durante el proceso de coagulación de la sangre los leucocitos y las plaquetas, ricos en potasio, lo liberan desde el espacio intracelular al extracelular.

Exposición del caso: Varón de 62 años, natural de Tánger, con antecedentes de tuberculosis pulmonar en 2006, acude a Urgencias por disnea de moderados esfuerzos y tos de un mes de evolución, asociado al cuadro presenta esputo hemoptoico de 10 – 15 días de evolución. Presenta dolor torácico generalizado, pérdida de peso importante, astenia y anorexia. No ha presentado fiebre ni sensación distérmica ni cambios en el hábito deposicional ni síndrome miccional. Fumador, paquete y medio al día, durante toda su vida hasta hace tres años.

Se solicita analítica completa con hemograma y estudio de coagulación. El análisis bioquímico se realiza en muestra de suero, en los resultados destaca hiperpotasemia de 7,68 mEq/L sin presencia de hemólisis, concentración de creatinina en rango normal, elevación en la actividad de LDH y concentración de ferritina normal. En hemograma destaca principalmente un número elevado de recuento plaquetario ($2299 \cdot 10^3$/mL) y leucocitosis ($18,69 \cdot 10^3$/mL) con neutrofilia con resultados de coagulación normales.

Tras la observación del frotis de sangre periférica se confirma trombocitosis con anisotrombia y presencia de microagregados, con un 1% de mielemia, sin blastos y linfocitos con datos de activación. La serie eritrocitaria presenta importante anisopoiquilocitosis, frecuentes estomatocitos y dianocitos, con escasa policromatofilia.

Ante la elevación de potasio observada con niveles de creatinina normales se determina la concentración de potasio en muestra de gasometría y en plasma con citrato proporcionando ambas técnicas valores en rango normal (4,7 mEq/L).

Discusión: La presencia de niveles elevados de potasio sérico sin clínica concordante puede llevar a la aplicación de un tratamiento no adecuado para el paciente

comprometiendo la seguridad de los pacientes.

La comunicación por parte del facultativo de laboratorio al clínico de las posibles causas de la elevación del potasio sérico permitió un correcto diagnóstico e instauración de medidas farmacológicas adecuadas.

En el caso presentado la presencia de trombocitosis extrema se asocia con una liberación del potasio contenido en las plaquetas durante el proceso de coagulación provocando una pseudohiperpotasemia.

Mediante la determinación del potasio en otras muestras con anticoagulantes que inhiben la agregación plaquetaria como son el citrato sódico o la heparina de litio, se obtiene la concentración real de potasio que en este caso está dentro del rango normal, descartando por lo tanto causas patológicas.

Bibliografía:

1. Sevastos N. Pseudohyperkalemia in serum: A new insight into an old phenomenon. Clin Med Res 2008;6(1):30-2.
2. Ranjitkar P. Establishing evidence-based thresholds and laboratory practices to reduce inappropriate treatment of pseudohyperkalemia. Clin Biochem 2017;50(12):663-9.
3. Šálek T. Pseudohyperkalemia-potassium released from cells due to clotting and centrifugation-a case report. Biochem Medica 2018;28(1).

784
PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA. PAPEL DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ

M.A. Martinez Santamaria, V. Maroto Chacón, S. Alcover Sáez, A. Hernando Espinilla, A. Rodríguez Muñoz, M.D.L.O. Folgado Álvarez.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Introducción: La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una enfermedad aguda caracterizada por presentar trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, alteraciones neurológicas y raramente insuficiencia renal. Dicha entidad se engloba dentro de las microangiopatías trombóticas (MAT) debido a la aparición de trombos en la microcirculación que provocan hemolisis, y con ello, anemia y trombocitopenia.

La PTT está causada por una actividad deficiente de la enzima ADAMTS-13. Dicha enzima es una metaloproteasa que se encarga de fragmentar el factor von Willebrand (FvW) y así poder eliminar los fragmentos más grandes que se pueden acumular en las células endoteliales generando trombos plaquetarios. Por esta razón, ante un déficit de dicha enzima, el FvW se queda anclado a la célula y desencadena agregación plaquetaria dentro del vaso sanguíneo dando lugar a una trombocitopenia. Además, los hematíes son forzados a pasar por el vaso parcialmente ocluido, por lo que se genera una anemia hemolítica y la aparición de esquistocitos. Este trastorno puede ser adquirido por el desarrollo de un anticuerpo contra la enzima o hereditario por una mutación autosómica recesiva en el gen del ADAMTS-13.

El diagnóstico consta de dos pilares fundamentales:

- Una anamnesis completa excluyendo otros trastornos trombocitopénicos.
- Las pruebas de laboratorio: hemograma, frotis de sangre periférica, parámetros bioquímicos de hemolisis y actividad del ADAMTS13.

El tratamiento consiste en plasmaféresis, corticoides, rituximab, y rara vez caplacizumab. Un tratamiento adecuado y precoz genera una tasa de supervivencia >85%.

Exposición del caso: Mujer de 50 años con cuadro de letargo, desorientación, cefalea, náuseas y vómitos, febrícula y fotofobia de una semana de evolución que es ingresada por presentar anemia y trombocitopenia, con sospecha elevada de PTT. Como datos de laboratorio relevantes para el diagnóstico obtuvimos:

Magnitudes/Rango	Resultados
Hemoglobina (11,5-16,5 g/dL)	6,9
Plaquetas (120-450 x 10e9/L)	14
Reticulocitos (0,5-2,5%)	8,7
Reticulocitos Absolutos (25-75 x10e3/mm3)	175,3
LDH (225-243 UI/L)	1500
Bilirrubina total (0,2-1,2 mg/dL)	1,6
Haptoglobina (30-200 mg/dL)	<6
Coombs directo	Negativo
Frotis	8 esquistocitos /campo Susceptible de MAT

Ante estos resultados y debido a la alta sospecha de PTT se decide solicitar la actividad del ADAMTS13 y la presencia de inhibidores. Debido a la urgencia del caso, mientras se esperan los análisis se le realizan a la paciente plasmaféresis diarias junto con corticoterapia y rituximab semanal. Con ello, recupera las cifras de plaquetas 48 horas después de haber iniciado el tratamiento y también se recupera a nivel neurológico.

Una vez obtenidos los niveles de actividad de la enzima y la presencia de inhibidores, se confirma la sospecha y se diagnostica a la paciente de PTT adquirida.

Actividad ADAMTS-13 (40-130%)	0%
ADAMTS-13 Inhibidores (>0,4 U/mL resultado positivo)	9,7

Discusión: La PTT es una enfermedad grave, que en ausencia de tratamiento causa la muerte en el 90% de los pacientes. Es por esta razón que en esta entidad es de vital importancia un diagnóstico precoz donde el laboratorio juega un papel crucial. Además, también son importantes las pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con una clínica similar y donde el tratamiento es distinto.

Bibliografía:

- Henao-Piedrahita N. Primary thrombotic microangiopathies. Rev Hematol Mex. 2021;22(1): 18-29.
- George J. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. NEJM 2014; 371:654-666.
- Bacellini W. Clinical applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and management of Hemolytic Anemia. Disease Markers 2015; 635-670.

785
RECAÍDA DE LEUCEMIA AGUDA CON CAMBIO DE LINAJE EN PACIENTE PEDIÁTRICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

A. De La Cruz Benito, A.C. Atúncar Huamán, A. Castillo Robleda, A.M. Gómez García, L. Abad Acha, A. Galán Codesal, F. Pérez Maroto, M.J. Lucendo Abarca.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Introducción: Las leucemias agudas son patologías hematológicas producidas por una proliferación clonal maligna de células. Según el linaje celular de los blastos, la mayoría puede clasificarse como Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) o Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA), siendo las LLA de estirpe B las más frecuentes en pediatría.

Existen casos de recaídas con cambio de linaje (switch) de los blastos. El cambio de fenotipo de LLA a LMA representa aproximadamente 6-9% de los casos recidivados y se observa con mayor frecuencia en población infantil, mientras que la conversión de LMA a LLA es extremadamente rara. En general, el tiempo entre el diagnóstico inicial y la recaída con el cambio de linaje es de 1-4 años.

Exposición del caso: Niña de 2 años diagnosticada en junio de 2017 de LLA-B común, con el siguiente inmunofenotipo: CD34-/+, CD19+, CD79a+, CD10+, CD20-, sin expresión de marcadores mieloides como mieloperoxidasa ni CD13. No presenta afectación del Sistema Nervioso Central ni alteraciones genéticas conocidas.

Se inicia tratamiento, finalizándolo en julio de 2019 con remisión completa de la enfermedad, por lo que se mantiene en seguimiento con control cada 6 meses.

En junio de 2021 acude a Urgencias por fiebre y se le realiza analítica de sangre donde se observa anemia, trombopenia y 87390 leucocitos/uL con 90% de células blásticas.

Se le realiza aspirado de médula ósea en el que se detecta un 55% de blastos granulares mieloides (mieloperoxidasa+, CD34+, CD117+, CD33+, CD13+ y expresión muy débil de CD19) y otra población del 30% correspondiente a promielocitos con algunas características aberrantes. En los estudios moleculares y citogenéticos se detecta una mutación en la posición D835 del gen FLT3, así como dos translocaciones (t(2;11)(q31p15) y t(7;12)(q31;q24)) una deleción (del(7)(q31.1q36.3)) y una duplicación (dup(12)(q24.11q24.33)). Por tanto, la paciente se diagnostica de LMA secundaria a su antecedente de LLA.

Además, durante el comienzo del tratamiento quimioterápico, coincidiendo con lisis tumoral, presenta una coagulopatía con alargamientos de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial activada e importante elevación de dímero D hasta 1282100 ng/mL, por lo que precisa transfusión de plaquetas, sin requerir fibrinógeno ni plasma. Posteriormente, todos los parámetros se normalizan, sin presentar complicaciones hemorrágicas ni trombóticas.

Finalmente, en septiembre de 2021 se le realiza un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico de su hermano HLA idéntico, desde el cual la paciente se mantiene en remisión completa.

Discusión: Las leucemias que muestran una recaída con cambio de linaje pueden tener su origen en precursores no totalmente comprometidos a una estirpe celular determinada. Se han sugerido varias hipótesis para explicar esta conversión, pero su mecanismo sigue sin estar claro.

La mayoría de los clones leucémicos que se producen en estas recaídas, además de presentar diferente inmunofenotipo, tienen morfología y alteraciones moleculares distintas, algunas de ellas relacionadas con el tratamiento quimioterápico recibido. Todas estas características son claves para poder instaurar el tratamiento específico a cada tipo de leucemia según protocolos establecidos y, por ello, es fundamental un adecuado y minucioso análisis biológico de cada caso para poder detectar estos cambios.

Bibliografía:

- Bertuzzi A. Viraje de fenotipo en paciente con rearreglo de MLL: presentación de un caso. Revista Hematología. Volumen 22, número 3; 2018, 300-304.
- Meerim P. Lineage Switch at Relapse of Childhood Acute Leukemia: A Report of Four Cases. Journal of Korean Medical Science. Volumen 26, número 6; 2011; 829-831.
- ZattaCóndor J. Cambio de linaje de leucemia linfática aguda (LLA) a leucemia mieloide aguda (LMA): Reporte de un caso. Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Volumen 13, número 2; 2020; 183-188.

786
SATELITISMO PLAQUETAR EN LINFOCITOS. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Sierra Rivera, J. Ferriz Vivancos, C. Hernández Hernández, M.A. Elía Martínez, Á. Ferez Marti.

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

Introducción: El satelitismo plaquetario fue descrito por primera vez en el 1963 como un hallazgo incidental observado en el estudio de la trombocitopenia causada in vitro por la anticoagulación de sangre con EDTA a temperatura ambiente.

Sobre los neutrófilos, el satelitismo plaquetar está ampliamente estudiado y es atribuido a la activación que produce el EDTA sobre las plaquetas. Sin embargo, el satelitismo plaquetar sobre los linfocitos ha sido raramente mencionado en la literatura y su presencia suele indicar malignidad. Recientemente, ha sido reportado en determinados casos de linfomas malignos, entre los que se incluyen el linfoma del manto y el linfoma de células B de la zona marginal.

El satelitismo plaquetario se considera positivo cuando dos o más plaquetas están unidas a un linfocito.

Exposición del caso: Paciente de 82 años remitido al servicio de urología por síntomas del tracto urinario inferior (nicturia, chorro débil y entrecortado, urgencia ocasional con mínimos escapes).

En la analítica solicitada, el hemograma presentó: hemoglobina 15.2 g/dL; leucocitos 8.2 x 10^9/L; linfocitos 3.6 x 10^9/L y plaquetas 186 x 10^9/L. El autoanalizador DxH800 de Beckman Coulter® mostró un scategrama anómalo y dio alarma de linfocitos variantes por lo que se realizó un frotis de sangre periférica por el método de May-Grundwald Giemsa, el cual reveló un 5% de los linfocitos con satelitismo plaquetar. Estos linfocitos tenían pequeño-mediano tamaño, alta relación núcleo-citoplasma y cromatina condensada sin

nucléolo visible.

El inmunofenotipo por citometría de flujo fue compatible con una linfocitosis B clonal Kappa tipo leucemia linfática crónica (LLC), la cual mostró positividad para CD200, CD23, CD43, CD5 y cadenas K.

Discusión: El mecanismo subyacente del satelitismo plaquetario aún debe dilucidarse por completo.

En el caso de satelitismo plaquetar en los neutrófilos el origen parece deberse a que los autoanticuerpos de la IgG se dirigen contra el complejo de unión formado entre la glicoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria y el receptor FcγRIII (CD16) de los neutrófilos. También se ha propuesto un mecanismo no inmunológico que afirma que la trombospondina u otras proteínas de los gránulos alfa se expresan en la superficie de las plaquetas facilitando la adhesión a los neutrófilos.

En el caso del satelitismo plaquetar asociado a los linfocitos se han propuesto diferentes hipótesis. Una de ellas es a través de un mecanismo inmunológico que involucra inmunoglobulinas monoclonales secretadas por células de linfocitos clonales que reconocen antígenos criptogénicos en las plaquetas. Sin embargo, el mecanismo preciso del satelitismo plaquetar en los linfocitos no está claro y sería necesario reportar más casos.

En conclusión, la presencia de un scategrama anómalo y alarma de linfocitos variantes en el autoanalizador DxH800, a pesar de tener un recuento linfocitario normal, obliga a verificar y realizar una adecuada revisión de la fórmula leucocitaria mediante un frotis de sangre periférica. La posterior detección de satelitismo plaquetar sobre los linfocitos nos hizo sospechar de la presencia de un trastorno linfoproliferativo de células B, en este caso, y tras el estudio mediante citometría se concluyó que se trataba de una LLC.

Bibliografía:

- Lopez-Molina M. Platelet satellitism around lymphocytes: Case report and literature review. Int J Lab Hematol. 2019 Aug;41(4):e81-e83.
- Tun NM. Lymphocytic Platelet Satellitism. Indian J Hematol Blood Transfus. 2016;32(Suppl 1):355-356.
- Zhu J. Platelet satellitism around cytoplasmic fragments of neoplastic lymphocytes. Blood. 2018 Jun 7;131(23):2599.

787
SÍNDROME DE LISIS TUMORAL ESPONTÁNEO

E. Mateos Rodríguez, R.I. Pérez Rodríguez, R.M. Sosa García, C. Burruezo Rodríguez, T. Rodríguez Sánchez.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Introducción: El síndrome de lisis tumoral (SLT) es la emergencia oncológica más frecuente. Se caracteriza por la destrucción de las células tumorales, inducida o espontánea, que liberan grandes cantidades de potasio, fosfato y ácidos nucleicos a la circulación sistémica y producen alteraciones metabólicas. El catabolismo de los ácidos nucleicos es el responsable del aumento de ácido úrico al degradarse las purinas intracelulares. El SLT es una complicación habitual de las neoplasias hematológicas, con rápida capacidad de proliferación y alta sensibilidad a fármacos. La clínica puede ir desde insuficiencia renal, anomalías cardíacas y alteraciones neuromusculares. Para definir el SLT deben cumplirse al menos 2 de los siguientes criterios de laboratorio: hiperuricemia >8 mg/dL, hiperfosfatemia >4,5 mg/dL, hiperpotasemia >6 mmol/L, hipocalcemia <7 mg/dL y/o fallo renal agudo con creatinina elevada y acompañarse de síntomas clínicos. El tratamiento del SLT se basa en mantener una hidratación adecuada y el tratamiento específico de las alteraciones hidroelectrolíticas.

Exposición del caso: Paciente varón de 79 años con antecedentes de dislipemia mixta, hiperuricemia, espondilitis anquilopoyética, hernia inguinal derecha a los 45 años, 3 bypass aorto-coronarios hace 22 años, colecistectomía hace 20 años e intervenido por hiperplasia benigna de próstata hace 10 años que acude a urgencias por rigidez muscular generalizada y disfagia. Diagnosticado recientemente de Leucemia mielomonocítica crónica, sin criterios de tratamiento hasta el momento, y probable demencia de cuerpos de Lewy, en tratamiento neurológico (rivastigmina y rivotril) que se suspende al coincidir su inicio con el empeoramiento del cuadro clínico, pero persiste la clínica. En la analítica de urgencias se observa anemia, trombopenia y leucocitosis severa acompañada de datos de SLT y células indiferenciadas en frotis de sangre periférica. Ante la sospecha de Leucemia mieloide aguda secundaria a proceso hematológico se decide ingreso en Hematología. Hemograma: Hb 10,9 g/dL (13-16,5), plaquetas 61 x 10^3/µL (150-450), leucocitos 58,71 x 10^3/µL (4,5-11), neutrófilos 15,83 x 10^3/µL (1,8-7,7) y 27% (30-70), linfocitos 7,74 x 10^3/µL (1,5-5) y 13,2% (20-50), monocitos 34,9 x 10^3/µL (0,2-0,8) y 59,4% (2,2-12). Bioquímica: glucosa 132 mg/dL (76-110), urea 187 mg/dL (10-50), ácido úrico 7,5 mg/dL (3,4-7), creatinina 5,64 mg/dL (0,8-1,3), MDRD 9 mL/min/1,73 m^2, LDH 1.181 U/L (135-225), fosfatasa alcalina 137 UI/L (40-129), potasio 5,59 mmol/L (3,5-5,5), calcio 8 mg/dL (8,1-10,5), fosfato 5,66 mg/dL (2,5-4,5), PCR 3,2 mg/dL (<0,5). El paciente es diagnosticado de SLT espontáneo (hiperfosfatemia y aumento de creatinina junto con clínica) y se inicia hidratación, alcalinización de la orina, alopurinol y rasburicasa. El paciente falleció a la semana del ingreso.

Discusión: El SLT es una emergencia oncológica potencialmente letal que causa graves alteraciones hidroelectrolíticas. Es una complicación más habitual en las neoplasias hematológicas, con recambio celular más alto. Existen 2 tipos de SLT: inducido o espontáneo, es decir, sin que se haya instaurado tratamiento. Se desconoce la causa exacta del SLT espontáneo y, aunque es menos frecuente, este se asocia a mayor mortalidad. La rápida sospecha y diagnóstico de este síndrome puede ser decisivo para el correcto tratamiento de los pacientes, mejorando así su pronóstico.

Bibliografía:

- Calvo Villas JM. Tumour lysis syndrome. Med Clin (Barc). 2019 May 17;152(10):397-404.
- Durani U, Hogan WJ. Emergencies in haematology: tumour lysis syndrome. Br J Haematol. 2020 Feb;188(4):494-500.

788
SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL TRAS TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS EN PACIENTE PEDIÁTRICO ONCOLÓGICO

E. Antón Martín, M. Pascual Loren, M.J. González Gómez, A.C. Atúncar Huamán, I. Tejedor Martínez, A. De La Cruz Benito, M.E. López Guío.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Introducción: El Síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) es un conjunto de signos y síntomas que aparece poco después del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) como consecuencia de la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento y del propio trasplante, causado por el daño de las células endoteliales sinusoidales y el consecuente estrechamiento de los sinusoides hepáticos. Es una de las complicaciones más relevantes de origen endotelial que puede aparecer tras el TPH. Además, existen factores de riesgo que lo pueden desencadenar: edad (niños), tipo de trasplante (trasplantes alogenicos haploidénticos y no emparentados), acondicionamiento con busulfán, gentuzumab y radioterapia, hepatopatía previa o segundos trasplantes.

Exposición del caso: Varón de 15 años diagnosticado de Leucemia Mieloide Crónica en junio de 2018. Se inicia tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (Imatinib y Dasatinib). Al no conseguir alcanzar una remisión molecular mantenida se decide realizar TPH de donante emparentado HLA-idéntico (hermano) en septiembre de 2021.

En el día +25 de TPH ingresa por dificultad respiratoria en contexto de sobrecarga hídrica y deterioro analítico, aumento de transaminasas (GGT: 402U/L; 417U/L; 389U/L) e hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total: 1,87mg/dL; 2,25mg/dL;2,58mg/dL) en días consecutivos. Se realiza ecografía abdominal donde se objetiva hepatoesplenomegalia y aumento de rigidez hepática en la elastografía. Persiste con balances hídricos muy positivos y aumento del perímetro abdominal a pesar de forzar diuresis con furosemida, presentando deterioro progresivo en ecografías, incremento de derrame pleural y ascitis. Comienza con inestabilidad hemodinámica alcanzando tensiones arteriales en el límite bajo y tendencia a la taquicardia. Tras estos hallazgos y en base a los criterios de la Sociedad Europea de Trasplante de Médula y Sangre (EBMT) es diagnosticado de un SOS grave. Se inician medidas de soporte con ventilación mecánica no invasiva y hemodiafiltración, analgésicos, ácido ursodesoxicólico, transfusiones y tratamiento con defibrótide evolucionando favorablemente.

Discusión: La identificación de factores de riesgo es la principal estrategia para disminuir la incidencia del SOS. La EBMT establece los siguientes criterios diagnósticos específicos para la población pediátrica de los cuales hay que cumplir mínimo dos: Bilirrubina ascendente durante 3 días consecutivos o valores ≥2 mg/dL en 72 h, hepatomegalia confirmada con ecografía, ascitis confirmada con prueba de imagen, aumento de peso inexplicable en 3 días consecutivos a pesar del uso de diuréticos o trombopenia refractaria a la transfusión. Además, no existe un límite en el tiempo de aparición de los síntomas.

Aunque el SOS tiene un diagnóstico fundamentalmente clínico, es difícil debido a que el trasplante y su acondicionamiento se asocian con múltiples complicaciones, y algunas de ellas tienen clínica similar. Por ello son igualmente importantes las pruebas de imagen, la elastografía hepática y los datos analíticos.

Es esencial el papel del laboratorio en la orientación diagnóstica de este síndrome, por lo que debemos prestar especial atención a los parámetros analíticos de pacientes sometidos recientemente a TPH para poder contribuir a un diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento adecuado.

Bibliografía:

- Corbacioglu. S. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation. Vol 53. 2018. 138-145.
- Lee. S. H. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. Bone Marrow Transplantation. Vol 45. 2010. 1287-1293.

789
SÍNDROME DE RICHTER

M. Echeverría Urroz, M.E. Redín Sarasola, B. De Alba Iriarte, A. Garrido Chércoles, M.D.M. Galar Senar, M.D.L.M. Gradín Purroy, L. Martínez González.

Hospital Donostia, San Sebastián.

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia linfoide de estirpe B madura. Concretamente, es la leucemia más frecuente de adultos en Europa. A pesar de que en un tercio de los casos cursa de forma indolente, en un pequeño porcentaje (2-10 %) la LLC puede transformarse en un síndrome de Richter (SR), un linfoma agresivo, con una supervivencia media de 12 meses.

Exposición del caso clínico: Se presenta el caso de un varón de 55 años que acude a urgencias por empeoramiento del estado general.

Como antecedentes, destaca el diagnóstico de LLC, la cual fue tratada alcanzando la remisión completa. En el último control realizado se observó progresión adenopática mediante TAC junto con un hemograma normal, por lo cual el paciente se encuentra bajo vigilancia y a la espera de realizar una biopsia ganglionar en el momento en el que acude a urgencias.

Se solicita analítica con hemograma donde destaca la alarma de posibles blastos. Al realizar la revisión del frotis de sangre periférica se observa un 32 % de linfocitos atípicos, de tamaño grande-mediano con relación núcleo citoplasma menor a la de los linfocitos pequeños típicos de LLC. A su vez, destaca el citoplasma basófilo y núcleo ovalado o irregular con cromatina semicondensada y presencia de nucléolo en abundantes células (Figura 1).

Al realizar el estudio del inmunofenotipo celular se detectan dos poblaciones de linfocitos B, siendo una de ellas compatible con un linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), orientando el diagnostico hacia el SR.

Discusión del caso clínico: El SR es una transformación agresiva de la LLC o del linfoma linfocítico de células pequeñas. Se estima que un 0,5-1 % de casos de LLC evolucionan en un SR al año, siendo una entidad poco

común. Las manifestaciones principales son la progresión linfadenopática y el inicio repentino de síntomas B. También destaca el aumento de LDH. Según la forma de presentación se distinguen dos variantes: el LDCGB y el tipo linfoma de Hodgkin, siendo el LDCGB la entidad más común.

Morfológicamente, el LDCGB se distingue por la presencia de linfocitos grandes neoplásicos tipo centroblastos (60-80 %) o inmunoblastos (20-40 %) (Figura 1). El inmunofenotipo de las células tumorales muestra la presencia de CD20 en todos los casos, mientras que las células son positivas en CD5 solo en un 30 % de los casos. La alteración genética más común es la mutación del gen TP53. En estos casos el laboratorio cobra especial importancia a la hora de identificar la presencia de células neoplásicas en sangre periférica y en la determinación del inmunofenotipado.

En el caso presentado la progresión adenopática y el deterioro del estado general hacen sospechar de una posible progresión de la LLC o de un SR. El hallazgo de células con morfología y inmunofenotipado compatibles con el SR orienta el diagnóstico, confirmándose mediante biopsia del ganglio linfático. Actualmente el paciente se encuentra en tratamiento con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) y en espera de un alo-TPH.

Bibliografía:

- Condoluci A, Richter Syndrome, Curr Oncol Rep, 23-3, 2021.
- Merino A, Diagnóstico diferencial de las leucemias agudas, Manual de Citología de Sangre Periférica y Líquidos Biológicos, 2, 2020, 155–84.
- Awan FT, Chronic Lymphocytic Leukemia [Internet], Hematology: Basic Principles and Practice, 7, 2018, 1244–1264.

790
SÍNDROME FEBRIL CON CEFALEA EN EL CONTEXTO DE UNA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

J.B. Fructuoso Martínez, R.J. Vanegas Uribe, F.M. Cabrera Hurtado, A.I. Navarro Abad, F. Salas Hernández.

Hospital General, Ciudad Real.

Introducción: La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia del adulto más frecuente entre la población de edad avanzada. Las infecciones son la principal causa de morbimortalidad especialmente por su inmunodeficiencia basal y la terapia utilizada (se ha pasado del uso de inmunoquimioterapia a los agentes dirigidos a vías específicas de los linfocitos B).

La criptococosis meníngea, causada por la levadura oportunista *Cryptococcus neoformans*, afecta a pacientes inmunodeprimidos siendo infrecuente en aquellos con LLC. Para confirmar su diagnóstico se realiza el estudio analítico y microbiológico del Líquido Cefalorraquídeo(LCR).

Exposición del caso: Varón de 73 años que acudió a Urgencias por síntomas constitucionales, visión borrosa, fiebre y cefalea intensa. Antecedentes personales de una LLC con citopenias inmunes previas tratadas con esteroides y Rituximab. También presentaba un colesteatoma derecho pendiente de intervención. En la analítica de urgencias se observó leucocitosis, 93.300 leu. /µl (4-10 miles/µl) con un 94,6% de linfocitos, hemoglobina de 12,1g/dl (13 – 18 g/dl) y 87.000 plaquetas/µl (150 – 400 miles/µl). Se decidió ingreso y se inició tratamiento con Venetoclax.

En TAC corporal se observó una lesión nodular subpleural basal derecha sospechando una neoplasia pulmonar. Además, al referir intensa cefalea, se solicitó resonancia magnética cerebral para descartar infiltración por neoplasia sólida. Se describieron lesiones isquémicas lacunares subagudas en ambos putámenes. Se decidió suspender Venetoclax por sospecha de toxicidad neurológica y realizar punción lumbar.

Resultados del LCR:

Parámetro(LCR)	Resultado
Aspecto	Turbio, ligeramente hemático. Ligera xantocromía tras centrifugación.
Hematíes	**295/mm³**
Leucocitos	**810/mm³**
Segmentados	5%
Linfocitos	95%
Glucosa(50 – 80mg/dl)	**28mg/dl**
Proteínas(20 – 50mg/dl)	**95,6mg/dl**
ADA(<9UI/L)	8,9UI/l
Láctico(10 – 19mg/dl)	**69mg/dl**
GRAM	No se observan microorganismos. Abundantes leucocitos mononucleares.

En el cultivo, PCR múltiple y tinción de tinta china se detectó la presencia de *Cryptococcus neoformans* en el LCR, confirmándose el diagnóstico de meningitis criptocócica. Se inició tratamiento con Anfotericina B liposomal y Flucitosina. La evolución del paciente fue tórpida, sin mejoría de los síntomas neurológicos, destacando pancitopenia severa. Tras 15 días de ingreso en UCI falleció.

Ingreso (días)	Leucocitos (4-10 miles/µl)	Hemoglobina (g/dl) (13 – 18 g/dl)	Plaqueta (150 – 400 miles/µl)
30	3.100	8,5	30.000
31	3.200	8,8	17.000
32	2.100	7,6	9.000
33	2.800	7,8	29.000

Discusión: El principal defecto inmune de La LLC es el humoral conllevando un riesgo infeccioso bacteriano. En menor medida, la inmunidad celular también se ve afectada (linfocitos T *helper* descendidos, defectos de las células *natural killer* y complemento) contribuyendo a ello los tratamientos recibidos.

La meningoencefalitis criptocócica es una infección oportunista, siendo infrecuente en la LLC. En el estudio analítico del LCR se observa glucosa baja, proteínas altas y linfocitosis, obteniendo el diagnóstico confirmatorio con la tinción de tinta china, el cultivo microbiológico y/o PCR múltiple. Es una infección mortal sin un tratamiento adecuado, teniendo opciones terapéuticas que incluyen anfotericina y azoles.

Como es nuestro caso, ante un paciente con LLC que presente fiebre y síntomas neurológicos, se debe sospechar de una posible infección meníngea por *Crytococcus neoformans*, debiendo realizar una punción lumbar para

confirmar el diagnóstico y ofrecer un tratamiento dirigido dada la alta morbimortalidad.

Bibliografía:

- Madigan V. *Cryptococcal infection in patients with haematological and solid organ malignancy in the era of targeted and immune-based therapies.* Clin Microbiol Infect. 2020 Apr;26(4):519-521. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.028. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31704335 No abstract available.
- Hilal T. *Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections.* Blood Rev. 2018 Sep;32(5):387-399. doi: 10.1016/j.blre.2018.03.004. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29571669 Review.
- Arzoun H. *A Systematic Review on the Prevention and Control of Opportunistic Infections in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Complicated by Richter's Transformation.* Cureus. 2022 Mar 7;14(3):e22927. doi: 10.7759/cureus.22927. eCollection 2022 Mar. PMID: 35281586 Free PMC article. Review.

791
SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO POST COVID-19. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Santamaría López, R. Cerdà Sevilla, F.J. Carretero Coca, P.A. Izquierdo Sayed, R. Escobar Conesa.

Hospital Torrecárdenas, Almería.

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocítica es un trastorno poco frecuente caracterizado por una respuesta inmunitaria exagerada e ineficiente. Esta disregulación inmune produce una proliferación y activación masivas de linfocitos T citotóxicos y macrófagos, resultando en la marcada elevación de citocinas proinflamatorias. Como consecuencia, puede desencadenarse un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y fallo multiorgánico.

El SHF puede ser primario si tiene origen genético, o secundario si presenta desencadenante infeccioso, reumatológico o neoplásico.

El diagnóstico se establece con al menos 5 de los siguientes criterios clínicos y de laboratorio propuestos por la Histiocyte Society en 2004:

1. Fiebre.
2. Esplenomegalia.
3. Citopenias (afectando a 2 de las 3 líneas en sangre periférica).
   - Hemoglobina < 9 g/dL (<10 g/dL en lactantes <4 semanas de vida).
   - Plaquetas < 100.000/µL.
   - Neutrófilos < 1000/µL.
4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia.
   - Triglicéridos en ayunas ≥ 265 mg/dL.
   - Fibrinógeno < 1,5 g/L.
5. Descenso o ausencia de actividad citotóxica NK.
6. Hemofagocitosis en médula ósea, líquido cefalorraquídeo o ganglios linfáticos.
7. Ferritina > 500 g/L.
8. sIL-2R ≥ 2400 U/mL.

Exposición del caso: Mujer de 39 años sin antecedentes de interés que acude a urgencias por fiebre elevada, dolor abdominal, vómitos y estreñimiento de más de una semana de evolución, coincidiendo con un viaje a Marruecos. En la analítica de sangre se objetiva hipertransaminasemia (AST 738 U/L y ALT 543 U/L) por lo que ingresa a cargo de Digestivo con la sospecha de hepatitis o colangitis. Se solicitan serologías para múltiples virus y bacterias, que resultaron negativas. La PCR para SARS-CoV-2 es positiva con Ct>30, siendo negativa a los pocos días. En las pruebas de imagen se objetiva leve dilatación de vía biliar intrahepática. Durante el ingreso presenta mala evolución, por lo que se realiza colecistectomía. Tras la cirugía la evolución es tórpida, con hipotensión, dolor abdominal, deterioro de la función renal, plaquetopenia y coagulopatía, por lo que ingresa en UCI con tratamiento antibiótico.

Se realiza aspirado de médula ósea en el que destaca la presencia de macrófagos con actividad fagocítica y presencia de restos celulares en su interior. En la analítica de sangre más reciente destacan los siguientes resultados: AST 111 U/mL, triglicéridos 807 mg/dl, LDH 1991 U/L, PCR 84 mg/L, ferritina 73200 ng/mL, hemoglobina 9,3 g/dL y plaquetas 17.000/µL. Estos hallazgos analíticos junto con los resultados del aspirado medular, orientan al diagnóstico de SHF posiblemente post COVID-19, por lo que se decide iniciar tratamiento con etopósido.

Discusión: El SHF es una entidad poco frecuente, potencialmente fatal y con manifestaciones clínicas poco específicas que dificultan un diagnóstico temprano, retrasando así la aplicación del tratamiento adecuado. El papel del laboratorio es esencial, al aportar los datos de parámetros hematológicos y bioquímicos necesarios para el diagnóstico. Desde el punto de vista clínico, es fundamental tener en cuenta al SHF en el diagnóstico diferencial en pacientes con fiebre asociada a datos analíticos de sospecha.

Bibliografía:

- Chandrakasan, Shanmuganathan, and Alexandra H Filipovich. "Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment." *The Journal of pediatrics* vol. 163,5 (2013): 1253-9. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.053
- Mehta, Puja et al. "COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression." *Lancet (London, England)* vol. 395,10229 (2020): 1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0

792
TROMBOPENIA SEVERA EN PACIENTE CON MONONUCLEOSIS INFECCIOSA POR VIRUS EPSTEIN-BARR

N. López Barba, B. De Alba Iriarte, C. Lallave Hernández, B. Nafría Jiménez, A. Ulazia Garmendia, M.D.M. Galar Senar, L. Martínez González, M. Gradín Purroy.

Hospital Donostia, San Sebastián.

Introducción: La mononucleosis infecciosa es una enfermedad producida habitualmente por el virus Epstein-Barr (VEB). Se transmite por contacto con las secreciones orales y en la mayoría de los casos cursa con fiebre y adenopatías cervicales. En aproximadamente un 25-50 % de los casos de infección por VEB se pueden observar descensos leves o moderadas en la cifra de plaquetas, pero

las trombopenias severas son muy infrecuentes. Su causa suele ser de tipo autoinmune.

En este trabajo presentamos el caso de un paciente con ausencia total de plaquetas en contexto de infección por VEB.

Exposición del caso: Se presenta el caso de un varón de 8 años que acude a Urgencias de Pediatría por presentar un exantema petequial en extremidades inferiores. Presenta un cuadro catarral de 4 días de evolución con mucosidad nasal, cansancio y febrícula máxima de 37,8 ºC.

En la exploración física se confirma la presencia de petequias de predominio en extremidades inferiores además de hematomas y equimosis en el tronco. Se objetivan también adenopatías laterocervicales bilaterales.

Se solicita una analítica de sangre. En el hemograma, realizado mediante un autoanalizador Sysmex XN-20, destaca una trombopenia de 0 plaquetas/µL [140-400 plaquetas/µL] medidas tanto por impedancia como por citometría de flujo, con un porcentaje de plaquetas inmaduras (IPF) de 0% [1,1-6,1%]. Además, se detecta una linfocitosis de 8700 linfocitos/µL [900-3500 linfocitos/µL] con alarma de posibles linfocitos atípicos reactivos. Se realiza frotis de sangre periférica donde se confirma la ausencia de plaquetas y se observan linfocitos de tamaño grande con citoplasma basófilo y eritroadherencia compatibles con mononucleosis infecciosa. Se amplían en la analítica las enzimas hepáticas que resultan estar elevadas: aspartato aminotransferasa (GOT) 106 U/L [0-46 U/L] y alanina aminotransferasa (GPT) 418 U/L [0-39 U/L]).

Ante estos hallazgos, en el laboratorio se decide realizar una prueba de Paul Bunnell para la detección de anticuerpos heterófilos, con resultado positivo. Se amplía la serología para VEB obteniéndose un resultado positivo para IgM e IgG contra el antígeno de la cápside (VCA).

El paciente es diagnosticado de púrpura trombocitopénica inmune (PTI) en contexto de mononucleosis infecciosa y se inicia tratamiento con corticoides. En la tabla se muestra el evolutivo de la cifra de plaquetas e IPF (determinación realizada únicamente cuando la cifra de plaquetas es <30 x 10^3/µL).

DÍA	1	2	3	7	20	30	60
Plaquetas x 10^3/µL	0	3	4	29	47	266	426
IPF (%)	0	29,6	23,6	14,1	-	-	-

Discusión: El interés del caso presentado radica, por un lado, en su rareza y, por otro lado, en la participación del laboratorio clínico a la hora de establecer el diagnóstico. Ante un caso como este, el analista de laboratorio juega un papel fundamental confirmando la trombopenia severa mediante la revisión del frotis de sangre periférica, avisando el valor crítico de plaquetas al médico responsable, añadiendo las pruebas necesarias a la petición en base a los resultados obtenidos y emitiendo en el informe de laboratorio una correcta interpretación de estas pruebas, con el objetivo de enfocar y agilizar el diagnóstico.

Bibliografía:

1. Lucas Sendra R. Mononucleosis infecciosa y trombopenia grave. Anales de Pediatría. 2012;77(3):200-202
2. Zhang C. Severe Thrombocytopenia in a Case of Epstein-Barr Viru-Induced Infectious Mononucleosis. Cureus. 2021, 4;13(9):e17706.

No presentado

794
UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS DEL HEMOGRAMA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y HEPATOPATÍAS

J. Granado León, A. Bermejo Rodríguez, I. Molero Vilches, A. Romero Gómez, E. Nieto Borrajo, I. Cano De Torres.

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

Introducción: En el diagnóstico diferencial de las citopenias y pancitopenias hay que tener en cuenta diferentes etiologías, siendo importante orientar adecuadamente su diagnóstico para su posterior tratamiento. Entre las causas más habituales de citopenias están las hepatopatías con hipertensión portal y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Objetivos: Averiguar si existen diferencias significativas entre pacientes con SMD y pacientes hepatópatas en los parámetros básicos y de investigación del hemograma, de forma que mediante la evaluación de dichos parámetros podamos predecir la probabilidad de estar ante una patología u otra.

Material y métodos: Durante 5 meses se recogieron los parámetros básicos y de investigación del hemograma obtenidos mediante el analizador BCMindray-6800Plus, en dos grupos de pacientes: grupo 1 con diagnóstico de SMD (n=26) y grupo 2 con diagnóstico de hepatopatía (n=88). Los datos se analizaron con el programa estadístico MedCalc, se obtuvieron los resultados de estadística descriptiva y se compararon ambos grupos con test paramétricos o no paramétricos en función de su distribución. Se realizaron curvas ROC obteniendo los valores de área bajo la curva (ABC) y los puntos de corte discriminantes.

Resultados: A partir de los resultados obtenidos y recogidos en la tabla adjunta observamos diferencias significativas entre ambos grupos en varios de los parámetros estudiados (Hb, Neu, Neu%, GI, GI%, IPF y NEU-X). Alguna de las curvas ROC presentan ABC de alrededor de 0,75, pero ninguna de ellas nos da puntos de corte que combinen alta sensibilidad y especificidad.

Conclusiones: Los parámetros básicos del hemograma (Hb, Neu, Neu%, GI, GI%) junto con los de investigación (IPF y NEU-X) podrían tener utilidad en orientar el diagnóstico diferencial entre SMD y hepatopatía.

A pesar de no obtener valores de ABC muy elevados ni puntos de corte discriminantes muy discriminativos, esto abre la puerta a realizar un estudio multivariante que combine varios de los parámetros y nos permita obtener unas curvas ROC con mejores perfiles de sensibilidad y especificidad a la hora de diferenciar estos dos grupos patológicos

Bibliografía:

- Síndromes Mielodisplásicos, G. E. (2012). Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. *Haematologica*, *97*.
- Weinzierl EP, Arber DA. The differential diagnosis and bone marrow evaluation of new-onset pancytopenia. Am J Clin Pathol. 2013 Jan;139(1):9-29
- Kim H, Han E, Lee HK, Kim Y, Han K. Screening of myelodysplastic syndrome using cell population data obtained from an automatic hematology analyzer. Int J Lab Hematol. 2021;43:e54–e57

795
UTILIDAD DEL PARÁMETRO HF-BF PROPORCIONADO POR EL ANALIZADOR MINDRAY BC-6800PLUS EN LA DETECCIÓN DE CÉLULAS MALIGNAS EN LÍQUIDOS BIOLÓGICOS SEROSOS

J. Laguna, L. Boldú, A. Casanova, S. García, Á. Molina, A. Merino.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: El estudio citológico de líquidos biológicos proporciona información clínica relevante para el diagnóstico de diferentes patologías. El nuevo analizador Mindray BC-6800Plus incorpora un módulo específico para líquidos biológicos (módulo BF), permitiendo así una mejor automatización del análisis de líquidos biológicos. Este módulo proporciona nuevos parámetros de investigación, aún no validados para su uso en la práctica clínica. Uno de los más interesantes es el que determina las células de alta fluorescencia (HF-BF), medidas a través de su alto contenido en ácidos nucleicos, por lo que emiten una señal de fluorescencia aumentada. En varios estudios, se ha demostrado que estas células son un buen indicador para la detección de malignidad[1,2]. Sin embargo, la información de este parámetro es limitada, ya que no se han realizado estudios previos que demuestren su utilidad[3].

Objetivo: El objetivo es analizar los recuentos de HF-BF proporcionados por el Mindray BC-6800Plus y comprobar

Parámetros	Grupo 1 (SMD) n=26		Grupo 2 (HEP) n=88		T-student Pvalor	U de Man-Withney Pvalor	Curva ROC(ABC)
	$\bar{X}$±DE	Mediana(P25-P75)	$\bar{X}$±DE	Mediana (P25-P75)			
Hb (g/dL)	10,23±2,52	10 (8,6-12,1)	12,49±2,53	12,6(10,95-14,15)	0,0003	-	0,746
Leu x10³/µL	5,87±5,23	4,57(2,76-5,77)	5,02±1.81	4,73(3,98-5,81)	-	0,3874	0,556
Neu x10³/µL	2,65±2,17	2,15(1,17-3,29)	3,22±1,5	3(2,32-3,68)	-	0,0149	0,658
Neu%	47,90±18,73	47,15(35-61,3)	63,03±10,52	64(56,4-69,05)	<0,0001	-	0,760
GI x10³/µL	0,060±0,11	0,02(0,01-0,06)	0,02±0,10	0,01(0-0,01)	-	0,0001	0,745
GI%	0,95±1,29	0,45(0,2-1,1)	0,45±1,74	0,1(0,1-0,2)	-	<0,0001	0,762
PLQ ópticas x10³/µL	168,73±163,12	102(42–331)	101,89±38,87	98(77,5-120,5)	-	0,8001	0,516
IPF%	13,73±9,85	10,45(6,2–19)	8,32±5,74	6,5(4-11,5)	-	0,0089	0,669
NEU-X	309,09±82,44	303,75(270,9–380,6)	339,94±42,77	331,1(310,1-363,6)	0,0121	-	0,630

(Comunicación 794)

su utilidad para la detección de células malignas en líquidos serosos.

Material y método: Un total de 285 líquidos serosos fueron analizados: 250 correspondientes a pacientes sin neoplasia (189 ascíticos y 61 pleurales) y 35 a pacientes con diferentes tipos de neoplasia (23 pleurales y 12 ascíticos). Las muestras fueron extraídas en tubos Vacutainer® de 10 mL sin anticoagulante y procesadas en las cuatro horas siguientes a su extracción. Se realizó el recuento celular utilizando el analizador Mindray BC-6800Plus y también utilizando la cámara de Neubauer. En todas las muestras con >250 células nucleadas/mm^3 se realizó una citocentrífuga, tinción con MGG y recuento diferencial al microscopio. El análisis estadístico fue realizado usando el *software* R. Se utilizaron el test U de Mann-Whitney y la correlación de Spearman, y se calcularon las áreas bajo la curva (AUC) y los valores umbral para las HF-BF mediante una curva ROC.

Resultados: La mediana de los valores de HF-BF fue más elevada en las muestras que contenían células malignas (102 HF-BF/mm^3) que en las muestras sin malignidad (4 HF-BF/mm^3) (p<0,001). El estudio de correlación de Spearman mostró una relación entre los valores de HF-BF y los recuentos manuales de células neoplásicas (*rho*=0,95), de la suma de células neoplásicas y mesoteliales (*rho*=0,94) y de la suma de células neoplásicas, mesoteliales y macrófagos (*rho*=0,71). En cambio, no se encontró relación entre los valores de HF-BF y los recuentos manuales de macrófagos y células mesoteliales, mostrando valores de *rho* cercanos a 0.

El valor del AUC para los valores absolutos de HF-BF (0,89; IC 95%:0,84-0,94) fue más elevado que utilizando los valores porcentuales de HF-BF (0,76; IC 95%:0,67-0,85). Utilizando un valor umbral de 8,5 HF-BF/mm^3 se pueden diferenciar las muestras con células malignas del resto, mostrando valores de sensibilidad y especificidad del 89% y 71%, respectivamente. En nuestro estudio, todas las muestras con >250 células nucleadas/mm^3 y >8,5 HF-BF/mm^3 pertenecieron a pacientes con neoplasia.

Conclusión: Este estudio muestra que el parámetro HF-BF, proporcionado por el Mindray BC-6800Plus, puede ser de utilidad en la práctica clínica, ya que contribuye a la detección de muestras de líquidos biológicos que contienen células neoplásicas.

Bibliografía:

- Wong-Arteta J et al. High fluorescence cell count in ascitic body fluids for carcinomatosis screening. Clin Chem Lab Med. 2018;56(11):e272-4.
- Larruzea et al. High-fluorescent cells: A marker of malignancy in the analysis of body fluid samples. Int J Lab Hematol. 2018;40(3):e43-5.
- Alcaide Martín MJ et al. Automated cell count in body fluids: a review. Adv Lab Med. 2021;2(2):149-61.

796
UTILIDAD DEL PERFIL INFLAMATORIO EXTENDIDO PROPORCIONADO POR SYSMEX XN-1000 PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA APENDICITIS AGUDA. COMPARACIÓN CON LOS BIOMARCADORES CLÁSICOS DE INFLAMACIÓN

M.I. Díaz López, E. Crespo Álvarez, Á. Puche Candel, S. Attaibi, M.D. López Abellán, R. Cárdenas Gámez, Á. Martínez Manzano, L. García De Guadiana Romualdo.

Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

Introducción: La apendicitis aguda (AA) es la causa más común de urgencia quirúrgica abdominal en los servicios de urgencias hospitalarias. El diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos, de imagen y analíticos, recomendándose la medida de marcadores de inflamación: proteína C reactiva (PCR), recuento de leucocitos (LEU) y neutrófilos (NEUT). Sin embargo, ninguno de ellos alcanza el rendimiento diagnóstico adecuado para el diagnóstico de AA. Recientemente, los analizadores Sysmex serie XN han incorporado al hemograma, además del recuento de granulocitos inmaduros (GI), el denominado "perfil inflamatorio extendido", que incluye marcadores de activación de los neutrófilos como "neutrophil reactivity" (NEUT-RI) and "granularity intensity" (NEUT-GI).

Objetivo: Evaluar el papel de los GI y los parámetros del perfil inflamatorio extendido NEUT-RI y NEUT-GI para el diagnóstico de la AA, en comparación con biomarcadores clásicos como PCR, LEU y NEUT.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional, con muestreo oportunista, en el que se incluyeron pacientes con sospecha de AA atendidos en el SU en el período comprendido entre Mayo 2021 y Abril 2022. El diagnóstico final de AA se basó en criterios clínicos y los hallazgos en las técnicas de imagen.

En todos los pacientes se solicitó la medida de PCR (inmunoturbidimetría en Cobas c702, Roche Diagnostics), LEU y NEUT (citometría de flujo, Sysmex XN-1000). Además, se recogieron los resultados de IG, NEUT-RI, NEUT-GI (Sysmex XN-1000) y se calculó el cociente neutrófilos-linfocitos (NLR).

El rendimiento de las magnitudes para el diagnóstico de AA real fue evaluado mediante el análisis de curvas ROC, utilizándose el paquete estadístico SPSS vs.22.0.

Resultados: La población final incluyó 121 pacientes (edad mediana: 17, AIQ: 11-35, 69 (57%) varones). Se diagnosticó AA en 58 (47,9%). Los hallazgos de laboratorio y diferencias entre grupos en función del diagnóstico final se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Hallazgos de laboratorio

	Población	No AA	AA	p
n (%)	121	63 (52.1)	58 (47.9)	-
PCR (mg/L)	15 (1.4-69.6)	1.7 (0.6-20.1)	37.8 (9.3-98.2)	***<0.001***
LEU (*10^9/L)	11.85 (8.31-14,38)	8.49 (7.38-12.24)	13.58 (11.67-17,87)	***<0.001***
NEUT (*10^9/L)	8.47 (5.52-12.35)	5.93 (3.96-9.62)	11.05 (8.35-13.74)	***<0.001***
IG (*10^9/L)	0.04 (0.02-0.07)	0.03 (0.02-0.06)	0.05 (0.04-0.08)	***<0.001***

NLR	5.77 (2.98-9.89)	3.54 (1.46-7.02)	7.81 (4.98-12.45)	***<0.001***
NEUT-GI (SI)	153.2 (150.5-156.1)	152.8 (149.9-155.7)	153.9 (150.7-156.8)	0.093
NEUT-RI (FI)	48.5 (47.4-50.5)	48.5 (47.5-50.6)	48.6 (47.3-50.5)	0.805
Resultados expresados como mediana (IQR)				

Los biomarcadores tradicionales y GI presentaron un rendimiento diagnóstico significativo, que no fue alcanzado por NEUT-GI y NEUT-RI.

Tabla 2. AUC ROC de las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de AA

Variable	AUC ROC	IC95%	p
PCR	0,790	0,709-0,870	<0,001
LEU	0,746	0,656-0,836	<0,001
NEUT	0,767	0,680-0,855	<0,001
IG	0,689	0,593-0,785	<0,001
NLR	0,768	0,685-0,851	<0,001
NEUT-GI	0,589	0,487-0,690	0,093
NEUT-RI	0,487	0,383-0,691	0,805

Conclusiones: Nuestro estudio reveló que las magnitudes del perfil inflamatorio extendido relacionadas con la activación de los neutrófilos no son útiles para el diagnóstico de AA. Aunque los biomarcadores tradicionales presentaron un rendimiento estadísticamente significativo, ninguno de ellos demostró suficiente capacidad para identificar pacientes con AA, con AUC < 0,8.

Bibliografía:

1. Park JS. Utility of the immature granulocyte percentage for diagnosing acute appendicitis among clinically suspected appendicitis in adult. J Clin Lab Anal. 2018;32(7):e22458.
2. Dal F. Role of Alvarado score and biological indicators of C-reactive protein, procalicitonin and neopterin in diagnosis of acute appendicitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2019;25:229-237.
3. Rodríguez Sánchez de la Blanca A. Utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico precoz de apendicitis aguda. Acta Pediatr Esp. 2014; 72(7): e226-e230.

797
VALOR DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE MONOCITOS (MDW) EN INFECCIÓN POR VIRUS RESPIRATORIOS

M. Palomino Alonso, F. Calvo Boyero, L. Carrasco Parrón, G. Pérez Segura, S. Gómez Rojas.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El ancho de distribución de monocitos (MDW) es una medida cuantitativa de la dispersión del tamaño celular de los monocitos. Se obtiene junto con el hemograma y refleja la heterogeneidad de los monocitos en respuesta a procesos inflamatorios y/o infecciosos.

Bien conocido como indicador precoz de sepsis bacteriana, recientemente se ha comenzado a estudiar su valor en el SARS-CoV-2 por ser una infección inflamatoria severa. Sin embargo, hay poca bibliografía de su papel en otras infecciones víricas, por lo que resulta interesante su estudio.

Objetivos: Analizar el valor del MDW en infecciones víricas: Infuenza A, virus respiratorio sincitial (VRS) y SARS-CoV-2. Estudiar las diferencias entre los distintos grupos.

Proponer un punto de corte del MDW para diferenciar pacientes con infección vírica.

Material y métodos: Análisis retrospectivo durante 4 meses (enero-abril 2022) del MDW en peticiones urgentes de todos los pacientes testados mediante PCR para Influenza A, VRS y SARS-CoV-2. La determinación del MDW se realizó en sangre total (EDTA-K3) mediante el analizador DxH900 (Beckman Coulter). Los datos se recogieron utilizando la aplicación Omnium (Roche Diagnostics).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Medcalc. La normalidad se estudió con el test Chi-cuadrado, y al ser distribuciones no paramétricas se aplicó la prueba U de Mann-Whitney (significación estadística p<0,05). El análisis mediante curvas ROC se realizó determinando el área bajo la curva (AUC), junto con la sensibilidad y especificidad de la prueba discriminatoria.

Resultados: De las 10.144 peticiones, 120 eran positivas para Influenza A, 38 para VRS y 947 para SARS-CoV-2. El resto eran negativas (grupo control). Los resultados (tabla 1) arrojan unos valores del MDW más elevados en los virus respecto al control, siendo el grupo de Influenza A el que presenta valores superiores.

	N	Mediana MDW (RIC)
Influenza A	120	24,45 (22,19-26,12)
VRS	38	22,41 (21,36-23,95)
SARS-CoV-2	947	21,24 (18,53-24,27)
Control	9.044	19,24 (17,30-22,16)

Tabla 1. Tamaño de la cohorte y mediana del MDW en los cuatro grupos estudiados. RIC: Rango intercuartílico.

Los tres virus presentaban diferencias significativas respecto al control. Además, el grupo Influenza A también mostró diferencias significativas tanto con SARS-CoV-2 como con VRS (tabla 2).

	Control	VRS	SARS-CoV-2
Influenza A	p<0,0001	p=0,0004	p<0,0001
VRS	p<0,0001		
SARS-CoV-2	p<0,0001		

Tabla 2. Resultados del p-valor obtenido del test U de Mann-Whitney.

El análisis mediante curvas ROC en la infección por Influenza A mostró un AUC:0,82. Estableciendo como punto de corte de 20,75, se obtiene una sensibilidad 92,5% y especificidad 65%.

Conclusión: El MDW se eleva significativamente en las infecciones virales, siendo más destacable en Influenza A, probablemente por ser pacientes con mayor respuesta inflamatoria y activación monocítica.

Podría servir como marcador de infecciones víricas graves, distinguiéndolas de aquellas que cursan con un cuadro más leve.

Se propone un valor de MDW de 20,75 como punto de corte para exclusión diagnóstica de infecciones por influenza A o aquellas que cursan con mayor severidad. Siendo un parámetro muy informativo y fácil de obtener, requiere un estudio en profundidad y la combinación con otros parámetros que aumenten su especificidad.

Bibliografía:

- Morales Indiano C. µ Curso Amplitud de distribución de los monocitos (MDW) y sepsis. Asociación Española de Laboratorio Clínico (AEFA). 2021.
- Zeng X, Xing H, Wei Y, Tang Z, Lu X, Wang Z, et al. Monocyte volumetric parameters and lymph index are increased in SARS-CoV-2 infection. Int L lab hematol. 2020;42(6):e266–e269.
- Badaki-Makun O, Levin S, Debraine A, Hernried B, Malinovska A, Smith A, et al. Monocyte Distribution Width as a Pragmatic Diagnostic Screen for SARS-CoV-2 and Influenza Infection. Preprint (version 1). Research Square. 2022.

MARCADORES CARDIACOS, LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

798
ANTÍGENO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS Y CARCINOMA UROTELIAL

L. Valiña Amado.

Hospital Universitari Son Espases, Palma.

Introducción: El antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC) es una glicoproteína de 48kDa, aislada originalmente de un cáncer escamoso del cuello uterino. El SCC es un buen marcador para el seguimiento del tratamiento en el cáncer de cuello uterino, de cabeza y cuello y en el cáncer escamoso de pulmón. La especificidad es elevada para los cánceres escamosos, y los adenocarcinomas no dan lugar a concentraciones anormales.

Los carcinomas uroteliales (CU) pueden localizarse en el tracto urinario inferior o superior (TUS). Los tumores de vejiga representan el 90-95% de los CU y son la neoplasia maligna más frecuente del tracto urinario. Los cánceres del TUS son poco frecuentes y representan sólo el 5-10% de los CU.

El carcinoma de células escamosas (CCE) puro de la vejiga es una enfermedad relativamente infrecuente, que representa <3% de todos los cánceres de vejiga. La histología escamosa que coexiste con la urotelial es mucho más común. Se ha observado que el CCE puro, así como el carcinoma urotelial con diferenciación escamosa (CUE), tiende a presentarse en estadios más avanzados en comparación con el CU puro.

Exposición del caso: El paciente descrito es un hombre de 55 años con síndrome constitucional (pérdida de 15 kg) e intenso dolor de espalda. El médico de atención primaria solicitó análisis de marcadores tumorales (MT), con los siguientes resultados: AFP, CA19,9, PSA y HCG dentro de la normalidad; CA125 7228,2 U/mL (<35), CA15.3 703,10 U/mL (<32); NSE 28,3 ng/mL (<17) y SCC 191 ng/mL (<1,5). Todos los MT fueron analizados en la plataforma Alinity i (Abbott Diagnostics).

En el TC abdominopélvico se evidenció un tumor sólido suprarrenal y renal; adenopatías mediastínicas en hilio derecho, regiones subcarinal, paratraqueal, pélvica y retroperitoneal. Nódulos pulmonares milimétricos. Múltiples lesiones óseas M1, hepáticas, ganglionares, pulmonares y cerebrales. No se detectó el cáncer primario, por lo que el paciente fue diagnosticado inicialmente de cáncer de origen desconocido (COD).

Se realizó biopsia de una de las lesiones óseas y la inmunohistoquímica reveló un tumor sólido positivo para CKA1/A3 (marcadores de cáncer poco diferenciado) y p40 (marcador de epitelio escamoso), GATA3 (mama y urotelio) y CD10 (cáncer renal); estos resultados fueron indicativos de carcinoma sólido de alto grado con fenotipo sugestivo de origen urotelial.

Discusión: Este caso es especialmente relevante por la alta concentración de SCC, indicativa de histología escamosa. En base al resultado de SCC es posible orientar el diagnóstico del COD y ampliar estudios patológicos.

La combinación del estudio de MT con la muestra de tejido debería realizarse siempre, ya que muchos biomarcadores no se estudian de forma rutinaria en el tejido debido al largo tiempo de procesamiento necesario y a la rareza de algunos de ellos. La expresión de marcadores en suero debería impulsar un estudio más exhaustivo en el tejido o ser un marcador sustituto en caso de que el tejido no esté disponible. El análisis en suero y tejido permite una mejor caracterización tumoral, principalmente en los casos de tumores poco diferenciados y cuando el estudio histológico no sea concluyente.

Bibliografía:

- Lobo, N. What Is the Significance of Variant Histology in Urothelial Carcinoma?. *European urology focus*, *6*(4), 653–663.
- Amin M. B. (2009). Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, *22 Suppl 2*, S96–S118.
- Jagtap, S. V. Primary Squamous Cell Carcinoma of Urinary Bladder - A Rare Histological Variant. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, *9*(11), ED03–ED4.

799
BIOMARCADORES DE DAÑO MIOCÁRDICO EN PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN DE VENAS PULMONARES POR FIBRILACIÓN AURICULAR

P. Sirera Sirera[1], M. Lopez García[1], P. Ramos Ruiz[2], R. Alfayate Guerra[1], B. Martínez Fernández[1], J. Olivas García[1], I. González Hermoso[1], J. Martínez Olivares[1].

[1]Hospital General Universitario Alicante, Alicante; [2]Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

Introducción: La fibrilación auricular (FA) constituye la arritmia clínica más frecuente y una importante causa de morbimortalidad. Dado el papel que juega la fibrosis auricular existe un creciente interés por identificar herramientas que permitan caracterizar el sustrato auricular y predecir el éxito de la ablación. Aunque se ha explorado el comportamiento de los marcadores de daño miocárdico en este escenario, por el momento no se ha esclarecido su utilidad clínica ni se ha explorado la posible correlación con la fibrosis miocárdica objetivada mediante mapas electroanatómicos.

Entre los diferentes biomarcadores de daño miocárdico, las troponinas cardiacas I y T (TnI y TnT respectivamente), la creatina cinasa (CK) y la isoenzima de la creatinina cinasa MB (CK-MB), con una presentación exclusiva en el tejido miocárdico, han centrado la mayor parte de los estudios en enfermedad cardiovascular.

Objetivo: Analizar las concentraciones de los biomarcadores de daño miocárdico posteriores a la ablación de FA y valorar si se relacionan con variables clínicas y anatómicas, tamaño de lesión y escara auricular.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional y prospectivo, incluyendo a pacientes con FA tratados mediante ablación con radiofrecuencia de venas pulmonares con radiofrecuencia en un hospital de tercer nivel en el periodo comprendido entre enero de 2020 y enero de 2021. Se valoraron aspectos técnicos del procedimiento

y se realizó una determinación de escara en pared posterior de auricular izquierda. Se extrajeron muestras de sangre previamente a la ablación, inmediatamente después y a las 24 horas para la determinación de biomarcadores de daño miocárdico (TnT, CK y CK-MB).

Los biomarcadores séricos se midieron mediante un ECLIA la Troponina y un inmunoensayo enzimático la CK-MB y la CK en los módulos e 602, 502 y 702 respectivamente del cobas 8000 (Roche Diagnostics, Mannheim).

Los pacientes se siguieron a los 3, 6 y 12 meses tras el procedimiento para detectar recurrencias de la arritmia.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes (57,5 ± 10,1 años, 56,7% FA paroxística). Las concentraciones de los tres biomarcadores a las 24h del procedimiento fueron superiores con respecto a las determinaciones basales (TnT 17,6 ± 25,1 vs 890,1 ± 516,9 ng/l, p<0,001; CK 74,2 ± 46,1 vs 168,5 ± 144,1 U/l, p<0,001; CK-MB 1,7 ± 0,8 vs 8,7 ± 8,9 U/l, p<0,001).

El valor delta TnT se correlacionó con el número de aplicaciones (R=0,56), el tiempo de radiofrecuencia (R=0,48) y la longitud de la línea (R=0,51), no así los valores de CK y CK-MB.

Los pacientes con escara auricular izquierda en pared posterior presentaron una tendencia a cursar con menores concentraciones de TnT posteriores al procedimiento (995,3 ± 512,6 vs 681,7 ± 434,1, p=0,097).

Conclusiones: Los biomarcadores de daño miocárdico se elevan significativamente tras ablación de FA. Los niveles de TnT muestran buena correlación con el tamaño de lesión. Los pacientes con escara auricular posterior presentan una tendencia a cursar con menores concentraciones de TnT posteriores al procedimiento.

En nuestro estudio, la determinación de biomarcadores de daño miocárdico no predijo el éxito durante el seguimiento del procedimiento.

Bibliografía:

- Hindricks, G. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart J. 42, 373–498 (2021).
- Vasan, R. S. Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. Circulation vol. 113 2335–2362 (2006).
- Van Den Bos, E. J. et al. Minor elevations in troponin i are associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation. Eur. Heart J. 32, 611–617 (2011).

800
CRISTALES DE COLESTEROL EN UN LÍQUIDO PLEURAL

R. Tejel Puisac, J.J. Perales Afán, M.V. Barra Pardos, D. Aparicio Pelaz.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: El colesterol en líquidos pleurales es un parámetro que se ha utilizado en la diferenciación entre trasudados y exudados con diferentes valores de corte. Sin embargo, no ha mostrado mejores resultados que los criterios bioquímicos clásicos y su empleo debe ser individualizado. Por el contrario, su determinación está totalmente justificada en la valoración de quilotórax y pseudoquilotórax. En ambos casos el aspecto macroscópico es turbio o lechoso, debido al elevado contenido lipídico. El quilotórax se define por la presencia de linfa en el espacio pleural, secundaria a la rotura del conducto torácico. El pseudoquilotórax, aunque comparte la apariencia lechosa del quilotórax, no está relacionado con daño linfático y no tiene quilomicrones (triglicéridos) en su composición, sino que se caracteriza por un alto contenido en colesterol (>200 mg/dL).

Se considera que la ratio colesterol/triglicéridos>1 y la presencia de cristales de colesterol son los parámetros más sensibles para el diagnóstico de pseduoquilotorax.

Exposición: Varón de 56 años, con antecedentes personales de artritis reumatoide con presencia de derrames pleurales de repetición desde 2013 que precisa en 2015 ingreso en el servicio de Reumatología.

En seguimiento por su médico de atención primaria por clínica de una semana de evolución de disnea de mínimos esfuerzos y tos. En tratamiento con antibioterapia, mucolíticos e inhaladores, sin clara mejoría. Se remite al servicio de Urgencias para valoración. Se realiza una radiografía de tórax en la que se aprecia derrame pleural izquierdo que ocupa todo el pulmón izquierdo.

Se realiza toracocentesis terapéutica y se extraen 1100 ml de líquido, que es remitido al laboratorio.

La muestra de líquido pleural tiene un aspecto amarillo y turbio con los siguientes valores analíticos: pH 7,33, Colesterol 92 mg/dL, Triglicéridos 15 mg/dL, Glucosa 53 mg/dL, Proteínas 4,16 g/dL, LDH 750 U/L, ADA 23 U/L, Hematíes 1300/µL, Leucocitos 162/µL. Además, en la observación a microscopio óptico se detecta la presencia de cristales de colesterol.

La determinación de pH se realizó en un analizador de gases ABL80 FLEX BASIC (Radiometer). Las determinaciones bioquímicas en un cobas c501 (Roche). El recuento celular en un analizador hematológico Sysmex XT-4000i.

Se establece como diagnóstico principal: derrame pleural masivo izquierdo asociado a artritis reumatoide seropositiva.

Discusión: Ante un derrame pleural de aspecto lechoso se debe realizar un diagnóstico diferencial entre empiema, quilotórax y pseudoquilotórax.

El pseudoquilotórax está causado principalmente por procesos crónicos como tuberculosis, y en menor medida por la artritis reumatoide. En torno a un 3-5% de los pacientes con artritis reumatoide desarrollan en algún momento complicaciones pleuropulmonares que cursan con derrame pleural. El mecanismo fisiopatológico de este tipo de derrames no es del todo conocido, pero parece que el colesterol procede de la degradación de la pared celular de las células blancas y rojas secuestradas en el espacio pleural.

Cabe destacar la importancia del laboratorio en el estudio etiológico del derrame pleural, tanto en la diferenciación entre trasudado y exudado, como en la detección de otros hallazgos relevantes para el diagnóstico como es la presencia de cristales de colesterol en este caso.

Bibliografía:

- Lama A, Ferreiro L, Toubes ME, Golpe A, Gude F, Álvarez-Dobaño JM, et al. Characteristics of patients with pseudochylothorax-a systematic review. J Thorac Dis 2016;8:2093-101.
- Zamora L, Moreno G, Maestro A. Seudoquilotórax sin

engrosamiento pleural asociado a artritis reumatoide. ArchBronconeumol. 2016; 52(10): 533-34.

801
DIAGNÓSTICO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR DESDE LA CONSULTA DE PREVENCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

M.A. Martín Alcolea, A.B. García Ruano, M.R. Fernández Olmo, J. Marchal Martínez, E. Ocaña Pérez.

Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén.

Introducción: La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es la enfermedad hereditaria cardiovascular más común y se caracteriza por presentar niveles muy elevados de cLDL. Su elevada prevalencia, junto con el alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (ECV), la ha convertido en un problema de salud pública.

Desde el Laboratorio de Análisis Clínicos hemos puesto en marcha una consulta de Prevención de Riesgo Cardiovascular (RCV) que permita detectar de forma temprana a éstos pacientes. Cada día sacamos el listado de pacientes candidatos a entrevista telefónica para su posible inclusión en el estudio genético de HF según los Criterios MED-PED, una modificación de los criterios de la Red de Clínicas de Lípidos de Holanda por la Red Telemática de Investigación ISCII. En el listado se incluyen a los pacientes menores de 75 años con resultado de cLDL >190 mg/dL. Descartamos a aquellos con enfermedad hipotiroidea, hepatopatías, así como con diabetes mal controlada.

Exposición del caso: Mujer de 39 años, con cLDL de 261 mg/dL y sin patologías destacables.

Antecedentes personales: Paciente de 73 kg de peso y 1.56 m de altura (IMC de 30), sin antecedentes de enfermedad coronaria, o de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz. No fumadora y con tensión arterial normal.

Antecedentes familiares: Abuelo materno fallecido de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) a los 55 años. Madre y tía materna con cardiopatías isquémicas de aparición temprana. Madre con cLDL >= 210 mg/dL. No refiere familiares de primer grado con xantomas y/o arco corneal.

Exploración física: Xantomas tendinosos en los nudillos de ambas manos.

Informe de laboratorio: Hemoglobina: 12,4 g/dL; Glucosa: 84 mg/dL; Creatinina: 0.64 mg/dL; ALT: 12 U/L; AST: 26 U/L; Colesterol total: 380 mg/dL; cHDL: 74 mg/dL; cLDL: 261 mg/dL; Triglicéridos: 223 mg/dL; Lipoproteína (a) (Lp(a)): 73 mg/dL.

Juicio clínico: HF.

Diagnóstico diferencial: Se ha detectado la variante c.1955T>C (p.Met652Thr) clasificada como Probablemente Patogénica (PP) en heterocigosis en el gen LDLR. Mutaciones patogénicas en este gen se han asociado a HF siguiendo un modelo de herencia autosómica dominante.

Evolución:

Se lleva a cabo el estudio de segregación familiar en cascada a los 5 hijos de la paciente, todos ellos niños. Los resultados fueron los siguientes:

- Hijo de 15 y 6 años: No se ha detectado ninguna variante patogénica ni posiblemente patogénica en los genes estudiados relacionados con HF.
- Hijo de 10, 8 y 7 años: Se ha detectado la variante c.1955T>C (p.Met652Thr) clasificada como PP. Además, los niveles de colesteroles para todos ellos estaban muy por encima del límite de referencia.

Discusión: Gracias a la puesta en marcha de la Consulta de Prevención de RCV hemos diagnosticado de forma temprana a toda una familia con la enfermedad de HF.

Un 5% de los ataques cardiacos por debajo de los 60 años y un 20% en los menores de 45 años son debidos a la HF. Un screening apropiado puede llevar a la detección, diagnóstico y tratamiento de HF, y tener un gran impacto en la Prevención de la enfermedad coronaria.

Bibliografía:

- Alonso R, Argüeso R, Álvarez-Baños P, Muñiz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Mata P. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein(a): Two Partners in Crime?. Curr Atheroscler Rep. 2022 Apr 7. DOI: 10.1007//s11883-02201019-5.
- Pérez de Isla L, Watts GF, Muñiz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Alonso R, Zambón D et al. A resilient type of familial hypercholesterolaemia: case-control follow-up of genetically characterized older patients in the SAFEHEART cohort. Eur J Prev Cardiol. 2021 Dec 2:zwab185. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab185.
- Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, Muñiz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambón D et al. Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020 Mar 20:S1885-5857(20)30065-7. doi: 10.1016/j.rec.2019.10.028. PMID: 32201274.

802
EFECTO DE LA LIPOPROTEÍNA (A) EN LA DETERMINACIÓN DE LDL Y SU INFLUENCIA EN EL TRATAMIENTO CON ATORVASTATINA

A. Navarro Murillo, F.J. Hermida Ameijeiras, A. Valle Rodriguez.

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Introducción: La lipoproteína de baja densidad (LDLc) y la lipoproteína (a) [Lp(a)] están relacionadas con factores de riesgo cardiovascular. Numerosos estudios mostraron que en el cálculo de la concentración de LDLc utilizando la ecuación de Friedewald se produce una sobreestimación gradual según aumenta la concentración de Lp(a). Por otra parte, las estatinas, como la Atorvastatina, tienen un efecto en la disminución de LDL, sin embargo, su efecto en el metabolismo de la Lp(a) no es del todo conocido. Existen algunos estudios que reflejan el efecto de la concentración de la Lp(a) en la eficacia de las estatinas sobre la concentración de LDLc.

Objetivos: El objetivo de este estudio es examinar el efecto de la concentración de Lp(a) en la estimación de LDLc utilizando la ecuación de Friedewald, y también analizar la influencia de la concentración de Lp(a) sobre el efecto reductor de la Atorvastatina en la concentración de LDLc.

Métodos: Para el estudio del efecto de la concentración de la Lp(a) en el cálculo de la concentración de LDLc utilizando la ecuación de Friedewald y para estudiar la influencia de la concentración de Lp(a) en la eficacia de

la estatina Atorvastatina sobre el LDLc, se midieron las concentraciones de colesterol total (TC), de lipoproteína de de alta densidad (HDLc), de triglicéridos (TG), de Lp(a) y de LDLc, en 340 y 107 muestras, respectivamente. Por último, se realizaron medidas pre- y post-tratamiento, estableciendo 3 grupos de pacientes de acuerdo a la dosis de Atorvastatina administrada (10/20mg/día, 40mg/día y 60/80mg/día).

Resultados: Encontramos una relacion positiva entre la concentración de Lp(a) en plasma y el porcentaje de sobreestimación de LDLc (r=0.960, p<0.001) calculada utilizando la fórmula de Friedewald. Se observó una relación significativamente negativa entre la concentración de Lp(a) en plasma y el porcentaje de disminución de LDLc (r=-0,500, p<0,001). Sin embargo, no se encontró correlación entre la concentración de Lp(a) y el porcentaje de disminución de LDLc corregida (r=0.186, p>0.05) eliminando la porción de colestarol de Lp(a) (estimado como 0.3xLp(a) de acuerdo a la ecuación de Dahlen), en pacientes tratados con Atorvastatina.

Conclusiones: Se demostró que la concentración de LDLc calculada mediante la ecuación de Friedewald incluye colesterol Lp(a), y que la disminución de LDLc en pacientes a tratamiento con Atorvastatina depende únicamente del colesterol presente en LDLc y no del colesterol de Lp(a).

Bibliografía:

- Li KM, Wilcken DEL, Dudman NPB. Effect of serum lipoprotein(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald Formula. Clin Chem 0994;40:571-573.
- Fatica EM, Meeusen JW, Vasile VC, Jaffe AS, Donato LJ. Mesuring the contribution of Lp(a) cholesterol towards LDL-C interpretation. Clin Biochem 2020;86:45-51
- Scanu AM, Hinman J. Issues concerning the monitoring of statin therapy in hypercholesterolemic subjects with high plasma lipoprotein(a) levels. Lipids 2002;37:439-444.
- Adams SP, Tsang M, Wright JM. Atorvastatin for lowering lipids. Cochrane Database Syst Rev 2015;3:CD008226.
- Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Pirro M, et al. Impact of ezetimibe on plasma liporptein(a) concentration as monotherapy or in combination with statin: a systemati review and meta-analysis of randomized controlled trials. Scientific Reports 2018;8:17887.

803

EL AUMENTO DE LA ACTIVIDAD LACTONASA SE ASOCIA AL ÍNDICE ATEROGÉNICO, UN PEOR PERFIL LIPÍDICO Y AL GRADO DE SÍNDROME METABÓLICO EN LA OBESIDAD MÓRBIDA

M.A. Alaminos Castillo[1], A. Ho-Plagaro[2], S. García-Serrano[3], C. Lopez-Gomez[2], C. Rodríguez[2], L. Garrido-Sanchez[2], F. Martin-Reyes[2], E. Garcia-Fuentes[4].

[1]Laboratorio Echevarne, Melilla; [2]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; [3]Hospital Regional Universitario, Málaga; [4]UGC Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: La relación entre las HDL con el riesgo cardiovascular y el síndrome metabólico (SM) es compleja al no depender exclusivamente de los niveles de HDL. Una de las propiedades de las HDL es su capacidad antioxidante gracias a sus actividades paraoxonasa, lactonasa y arilesterasa.

Objetivos: Analizar la capacidad antioxidante de las HDL en sujetos con obesidad mórbida (OM), antes y después del bypass gástrico (RYGB), y su asociación con el SM.

Material y métodos: Se incluyeron 30 sujetos no obesos y 82 OM sometidos a RYGB. Los OM se estudiaron antes y 6 meses después del RYGB. Se midieron en suero variables bioquímicas, glutation peroxidasa (GPX), 8-isoprostano, y se analizaron espectrofotométricamente las actividades paraoxonasa, lactonasa y arilesterasa midiendo el grado de hidrólisis de la paraoxona, dihidrocumarina y fenilacetato, respectivamente. El SM se definió según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). Los OM se clasificaron antes del RYGB según el número de criterios de SM que cumplían (0-1-2 criterios, 3 criterios, y 4-5 criterios). Se calculó el índice aterogénico del plasma (AIP).

Resultados: Las actividades paraoxonasa y arilesterasa fueron similares entre sujetos no obesos y OM. Sin embargo, la actividad lactonasa fue mayor en los OM (1.8±0.5 vs. 2.9±0.6, p<0.001). Las actividades disminuyeron después del RYGB (paraoxonasa: 108.2±25.1 vs. 91.1±22.2, p<0.05; lactonasa: 2.9±0.6 vs. 2.0±0.4, p<0.001; arilesterasa: 44.2±7.1 vs. 38.3±3.1, p<0.05). El 8-isoprostano (5654±182 vs. 6171±720, p<0.01) y AIP (0.32±0.24 vs. 0.45±0.25, p<0.05) fueron significativamente mayores en OM, disminuyendo significativamente después del RYGB (8-isoprostano: 6171±720 vs. 5953±110, p<0.05; AIP: 0.45±0.25 vs. 0.31±0.20, p<0.05). La actividad lactonasa correlacionó positivamente con el AIP en los OM antes (r=0.19, p<0.05) y después de la cirugía (r=0.27, p<0.05).

Analizando las actividades antioxidantes en función del grado del SM, la paraoxonasa y arilesterasa fueron similares entre los tres grupos de OM, tanto antes como tras el RYGB. La presencia de un mayor número de criterios diagnósticos de SM se asoció con el aumento de la lactonasa (2.26±1.07, 2.38±0.90, 2.87±1.08, p<0.05), una disminución de la GPX (60.6±13.6, 59.6±11.1, 58.7±13.8, p<0.05) y un aumento del 8-isoprotano (5962±473, 6096±828, 6147±493, p<0.05). Tras el RYGB, la lactonasa disminuye independientemente de que tengan o no SM (1.96±0.82, 1.91±0.95, 2.26±0.96, p<0.05). Además, la presencia de un mayor número de criterios diagnósticos de SM se asocia a un mayor riesgo de aterosclerosis, tanto antes (0.25±0.20, 0.36±0.18, 0.62±0.26, p<0.5) como tras el RYGB (0.12±0.22, 0.28±0.18, 0.43±0.21, p<0.05).

Conclusiones: La actividad lactonasa de las HDL está elevada en sujetos con obesidad mórbida, disminuyendo tras el RYGB, y estando asociada al AIP, un fuerte marcador predictor de riesgo de aterosclerosis. El aumento de la actividad lactonasa en la obesidad mórbida se asocia a la presencia de un mayor número de criterios diagnósticos de SM, asociándose éstos también a un mayor riesgo de aterosclerosis.

Agradecimientos: Este trabajo está financiado en parte por una subvención de la Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía (España) (CTS-8081). Este estudio ha sido cofinanciado con fondos FEDER.

804
ELEVACIÓN DE TROPONINA-T ULTRASENSIBLE EN CONTEXTO DE MIOCARDITIS AGUDA POR INFECCIÓN RESPIRATORIA VÍRICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Piqueras Rodriguez[1], L.S. Tofan[1], R. Andreu Escrivá[1], J. Tortosa Carreres[1], C. Navarro Morante[1], V. Tadeo Garisto[1], J.J. Guirao Oliver[2], A. Vaño Bellver[1].

[1]Hospital Universitario La Fe, Valencia; [2]Hospital General, Ciudad Real.

Introducción: La miocarditis está definida como una enfermedad inflamatoria del músculo cardiaco siendo causa importante de insuficiencia cardiaca aguda, muerte súbita y miocardiopatía dilatada. La mayoría de casos son debidos a virus, los cuales producen una respuesta inmunitaria causante de la inflamación, incluso tras haberse eliminado el patógeno.Otras causas menos frecuentes son enfermedades autoinmunes, fármacos o tóxicos.

Como métodos diagnósticos se debe realizar un electrocardiograma(ECG) junto a pruebas de imagen como ecocardiograma o resonancia magnética cardíaca(RMNc). Sin embargo la biopsia endomiocárdica (BEM) es la técnica considerada patrón de referencia para el diagnóstico, aunque su uso se encuentra limitado debido al beneficio-riesgo.En cuanto al perfil de laboratorio es de importancia solicitar marcadores como de daño miocárdico como Troponina T e I, ya que orientan el diagnóstico de miocarditis aguda tras haberse descartado otras posibles causas de daño miocárdico, como los síndromes coronarios agudos.

Exposición del caso: Varón de 21 años que acude a urgencias de nuestro centro tras presentar clínica compatible con infección respiratoria de 3-4 semanas de evolución, consistente en abundante mucosidad, fiebre, tos y malestar generalizado.Empeoramiento en los últimos dos días con aparición de dolor centrotorácico sin cortejo vegetativo que no presenta características punzantes ni opresivas y tampoco relaciona con ejercicio.Se realiza electrocardiograma de urgencias en el que no se observan alteraciones sin embargo, en analítica sanguínea destaca marcada elevación de Troponina T ultrasensible(806.20 ng/L) con elevación de creatina cinasa(CK)(496 U/L). Como hallazgo complementario presenta proteína C reactiva(PCR)32.9 mg/L asociada a leucocitosis con neutrofilia en contexto reactivo.Para un control más estrecho se decide ingreso en unidad de cuidados intensivos y ampliar pruebas diagnósticas para filiar el origen de la elevación de marcadores cardíacos.

En cuanto a los resultados microbiológicos en los que se solicitaron virus cardiotropos y panel completo de virus respiratorios, solo destaca reacción en cadena de la polimerasa(PCR) positiva para Rhinovirus.

En referencia a las pruebas de imagen, se repitió ECG con resultados normales y se decidió realizar resonancia magnética nuclear cardíaca(RMNc) evidenciando hallazgos compatibles con miocarditis aguda con afectación predominantemente lateral del VI y FEVI conservada. Se decide traslado a planta de cardiología con seriación de valores de Troponina T, mostrando un notable descenso(Tabla 1).

	Ingreso	Tras 4h	Tras 24h	Tras 72h
Troponina T Ultrasensible(ng/L)	806.20	617.30	577.10	41.44
CK(U/L)	496	515	-	-

Tabla 1.Evolutivo marcadores cardíacos.

Tras mejora del paciente se decide alta con seguimiento en consultas externas.

Discusión: La miocarditis es una enfermedad inflamatoria cardíaca cuya causa principal son las infecciones víricas y puede tener consecuencias de leves a graves.Desde el punto de vista de biomarcadores de laboratorio, las troponinas cardiacas reflejan el daño miocárdico y en ausencia de síndrome coronario agudo permiten orientar el diagnóstico de miocarditis, al igual que un valor constantemente elevado de las mismas refleja daño persistente, con posibilidad de necrosis miocardica.

Es de importancia ante un paciente con cuadro infeccioso previo y elevación de troponinas cardiacas considerar la miocarditis aguda como posible causa, realizando diagnóstico diferencial de la elevación de troponinas con descenso temprano sin revascularización con otras posibles causas.

Bibliografía:

- Fernando Dominguez, et al. Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica. Revista Española de Cardiología. Febrero 2016. Vol.69.Num2 (178-187).

805
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y VALORES PERSISTENTES ELEVADOS DE BNP ¿SIGUEN SIENDO ÚTILES LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS?

A. González Leal, S. Del Prado Díaz, L. Caja Guayerbas, J.M. Del Rey Sánchez, M. Menacho Román, S. Jiménez Sánchez, D. Cordero Pereda.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: El péptido natriurético tipo B (BNP) se produce en los miocitos auriculares en respuesta a la sobrecarga de volumen o presión, tal y como ocurre en los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC). Numerosos estudios han demostrado el valor diagnóstico y pronóstico del mismo.

Objetivos: Analizar si la presencia de valores de BNP persistentemente elevados sigue siendo útil para determinar el pronóstico de pacientes ambulatorios.

Material y método: Estudio retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron a todos los pacientes que presentaron al menos un valor de BNP mayor de 1000 pg/mL durante el seguimiento de insuficiencia cardiaca entre julio de 2017 y septiembre de 2021. Se excluyeron aquellos valores de BNP elevados que se produjeron en contexto de ingreso hospitalario. Se evaluó si la presencia de BNP>2000 pg/mL de forma repetida en el seguimiento ambulatorio se asociaba a mayor tasa de eventos adversos, definido como el combinado de mortalidad, necesidad de inotrópicos o asistencia ventricular.

Resultados: Se incluyeron un total de 410 pacientes (61% hombres, edad media de 78.84 y 44% con FEVI reducida)

con una mediana de seguimiento de 431 días. Un total de 31 pacientes (11%) presentaron más de un valor de BNP mayor de 2000 pg/mL, con una edad y proporción de varones similar a las del grupo que no cumplían esta condición, pero con diferencias significativas en cuanto a la función renal (creatinina 1.61 mg/dL vs 1.42 mg/dL, P=0.006) y la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI reducida, 71.1% vs 41.2%, p<0.001). La mortalidad durante el seguimiento fue de un 49% sin diferencias significativas entre los dos grupos (52.3% vs 41.8%, p=0.263). Sin embargo, la tasa de evento combinado fue más alta en el grupo de pacientes con valores persistentemente elevados (75% vs 47.73%, p=0.001), aun después de un ajuste multivariable por edad, sexo, función renal y FEVI.

	Pacientes sin BNP>2000 repetido	Pacientes con BNP>2000 repetido	P
Hombre	219 (60%)	31 (68.9%)	0.263
Edad	79.36	78.00	0.680
FEVI	45.42%	40.62%	0.110
FEVI<40%	148 (41.2%)	32 (71.1%)	0.000
Creatinina	1.42	1.61	0.006
Muerte	152 (41.8%)	23 (52.3%)	0.263
Asistencia	2 (0.6%)	1 (2.3%) 17	0.291
Levosimendán	39 (10.9%)	17 (38.6%)	0.03
MACE	171 (47.8%)	33 (75.0%)	0.001

TABLA: Características basales y eventos producidos en el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca y BNP persistentemente elevado (>2000 ng/mL) en relación con aquellos pacientes que no presentan valores de BNPs mayor a 2000 ng/mL de manera repetida en el seguimiento. BNP, péptido natriurético tipo B; MACE, major adverse cardiovascular events (incluye: mortalidad por todas las causas, necesidad de inotrópicos y necesidad de asistencia ventricular); FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Conclusiones: En nuestro estudio los valores de BNP persistentemente elevados en pacientes ambulatorios con IC siguen teniendo una utilidad pronóstica, lo que apoya el uso de este parámetro en el seguimiento de los pacientes.

806
ESTUDIO DE LA VARIACIÓN INTRAINDIVIDUAL DE LA CONCENTRACIÓN DE LIPOPROTEÍNA (A)

M.I. Sanz Felisi, I. Cachón Suárez, M.J. Castro Castro.

Hospital Universitari de Bellvitge, L´Hospitalet de Llobregat.

Introducción: La lipoproteína (a) es una lipoproteína aterogénica cuya concentración elevada se asocia con el riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica.

La concentración plasmática de Lp(a) (cLp(a)) está determinada por factores genéticos, lo que hace que sea estable durante toda la vida del individuo, por lo que su medición solo debería realizarse una vez a lo largo de la vida. Existen algunas excepciones en las que se pueden producir variaciones de su concentración: menopausia, embarazo, enfermedad renal crónica (ERC) o fármacos inhibidores de PCSK9 (iPCSK9).

Actualmente, la cLp(a) puede medirse mediante métodos inmunoturbidimétricos, que utilizan anticuerpos dirigidos contra zonas no variables de la apolipoproteína(a). Además, algunos métodos de medida cuentan con materiales de calibración trazables a un material de referencia internacional (OMS/IFCC SRM2B) y proporcionan resultados en nmol/L. Sin embargo, no existe un método de referencia, debido a la variabilidad inter e intraindividual de la estructura de apolipoproteína(a).

Objetivo: Calcular la variación intraindividual de cLp(a) y estudiar aquellos casos en los que existe una mayor variación, así como establecer si las variaciones son clínicamente significativas.

Material y métodos: Se exportan los resultados de cLp(a) en muestras de suero de pacientes del año 2021 y el resultado inmediato anterior (*Omnium,* Roche Diagnostics). La medición de cLp(a) se realiza en el analizador cobas® c702 con el reactivo Tina-quant-Lipoprotein(a)-Gen.2 (Roche Diagnostics). El método cuenta con un calibrador trazable al material de referencia internacional (OMS/IFCC SRM2B) y los resultados se expresan en nmol/L.

Se calcula la diferencia en valor absoluto de cLp(a) entre la primera y segunda determinación, así como el intervalo de tiempo transcurrido entre ambas. Se estudia la distribución de dichas diferencias y se calculan los percentiles 25, 50 y 75 (SPSSv.17).

Para aquellas diferencias superiores al error de medida relativo máximo permitido (e_{rMP}) del laboratorio (30%), se estudia una posible causa de esta variación: menopausia, embarazo, ERC o iPCSK9.

Además, se estudia la proporción de variaciones clínicamente significativas: resultados que pasan de estar por debajo del valor discriminante (≤75nmol/L) a estar por encima, o viceversa.

Resultados: En 2021 se realizaron 297 mediciones de cLp(a) con algún resultado anterior. La distribución de los datos se muestra en la Tabla1.

	Diferencias de cLp(a) (%)	**Diferencias de tiempo (meses)**
Percentil 25	7,6	3,6
Percentil 50	20,2	6,5
Percentil 75	34,9	36,2

Tabla 1. Distribución de las diferencias de cLp(a) y del tiempo transcurrido entre ambas determinaciones.

El 32% (n=95) de las diferencias es superior al e_{rMP}. De estas, el 26% (n=25) se asocia a alguna causa: iPCSK9 (n=22) o ERC (n=3). El 74% restante (n=70) no se asocia a ninguna causa.

De las 297 diferencias, el 3,4% (n=10) presentan un aumento clínicamente significativo, y el 4% (n=12), una disminución clínicamente significativa.

Conclusión: Las diferencias de cLp(a) no atribuibles a alguna causa representan un porcentaje elevado de los datos (74%), pero las diferencias clínicamente significativas no representan una elevada proporción (7,4%).

Las variaciones no atribuibles a alguna causa conocida podrían deberse a una falta de estandarización del procedimiento de medida o a causas fisiopatológicas no estudiadas.

Bibliografía:
- Cegla J. Lp(a): When and how to measure it. Annals of Clinical Biochemistry 2021, Vol. 58(1) 16–21
- Marcovina SM. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. Journal of Lipid Research 2016, Vol. 57 526–537

807
EVALUACIÓN DE MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE COLESTEROL LDL EN PACIENTES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA O NIVELES BAJOS DE COLESTEROL LDL: LIMITACIONES EN LA FÓRMULA DE FRIEDEWALD

Á. Piedra Aguilera[1], J. Rodríguez Domínguez[2], N. Calderón Cervantes[2], S. Rodríguez Castro[2], M. Martínez-Bujidos[2], C. Fernández-Prendes[2].

[1]Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; [2]Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: La asociación entre altas concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y mayor riesgo cardiovascular ha sido ampliamente demostrada. La determinación de c-LDL se realiza rutinariamente mediante la fórmula de Friedewald, debido a que muchos hospitales no disponen de ultracentrífuga. No obstante, esta fórmula presenta limitaciones en pacientes con concentraciones de triglicéridos (TG)>400 mg/dL y/o c-LDL<50 mg/dL. Para estos casos, el método directo, o nuevas fórmulas, pueden constituir una alternativa.

Objetivo: Comparar el método directo y las fórmulas de cálculo para la determinación de c-LDL con la separación de lipoproteínas por gradiente de densidad mediante ultracentrifugación, en pacientes con hipertrigliceridemia o niveles bajos de c-LDL.

Materiales y métodos: Se analizaron dos grupos de pacientes. El grupo 1 (n=43) presentaba TG>400 mg/dL y c-LDL>50 mg/dL. El grupo 2 (n=46) mostraba TG<400 mg/dL y c-LDL<50 mg/dL.

Se derminó en el suero de los pacientes seleccionados, mediante el analizador AU5800 (Beckman Coulter): c-LDL (método directo), colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y TG. Adicionalmente, el c-LDL se calculó con las siguientes fórmulas:

Friedewald: c-LDL=CT-(TG/5+c-HDL)

Martin's Hopkins: c-LDL=CT-c-HDL-(TG/factor dependiente de TG y c-no HDL).

Sampson: c-LDL=(CT/0.948)-(c-HDL/0.971)-((TG/8.56)+((TG*c-noHDL)/2140)-((TG^2)/16100))-9.44

Separación de lipoproteínas por gradiente de densidad (método de referencia): se añadió 0.3 mL de solución de densidad 1006 g/L, lentamente por las paredes del tubo, al suero de los pacientes seleccionados (1.2 mL), evitando la mezcla entre ellos, y se ultracentrifugó a 108200g, 4ºC, 18 horas (Thermo Scientific). El sobrenadante se recuperó para determinar el colesterol correspondiente a la fracción de lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL). El c-LDL se calculó con la fórmula: c-LDL= CT- c-HDL- c-VLDL.

El valor de c-LDL obtenido en cada método se comparó con el de referencia aplicando el test estadístico de Wilcoxon (MedCalc versión 19.6).

Resultados: En el grupo 1, la concentración de c-LDL no mostró diferencias significativas entre el método directo y el de referencia (P=0.1284), a diferencia de las fórmulas (P<0,0001)(Tabla 1a).

En el grupo 2, el método directo y las fórmulas mostraron diferencias significativas (P<0,0001) respecto al de referencia. Los niveles de c-LDL más cercanos a los del método de referencia se obtuvieron mediante el método directo (Tabla 1b).

Tabla 1.Concentración de c-LDL (mg/dL).
Grupo 1.

	Método referencia	Método directo	Friedewald	Martin's Hopkins	Sampson
Mediana [RIC]	155,09	157,22	97,08	131,15	110,83
	[135,9-184]	[135,56-182]	[71,17-132,09]	[109,89-158,93]	[88,46-139,3]
P		P=0,1284	P<0,0001	P=0,0089	P<0,0001

Grupo 2

	Método referencia	Método directo	Friedewald	Martin's Hopkins	Sampson
Mediana [RIC]	59,33	65,25	40,19	44,60	43,37
	[47.19-61,93]	[53,19-70,46]	[31,98-45,20]	[34,79-49,11]	[33,71-47,92]
P		P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001

P: p-valor respecto al método de referencia. RIC: rango intercuartílico.

Conclusiones: El método de referencia para la cuantificación de c-LDL requiere de ultracentrifugación. Sin embargo, los laboratorios clínicos necesitan alternativas debido a la falta de disponibilidad de ultracentrífuga y al retraso en la entrega de resultados que supone. En este estudio se muestra que el método directo es una alternativa adecuada para pacientes con hipertrigliceridemia. Adicionalmente, en pacientes con c-LDL bajo, permite cuantificar c-LDL con mayor exactitud que las fórmulas.

Bibliografía:
1) Visseren FLJ et al. (2021). ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal 42, 3227-3337.
2) Wolsk A and Remaley A. (2020). Measuring LDL-cholesterol: What is the best way to do it? Curr Opin Cardiol 35, 405-411.
3) Molavi F et al. (2020). Comparison of common equations for LDL-C calculation with direct assay and developing a novel formula in Iranian children and adolescents: the CASPIAN V study. Lipids in Health and Disease 19:129.

808
INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN LA MORTALIDAD DE PACIENTES CON IC CRÓNICA

R. Martinez Manzanal, A. Cosmen Sanchez, D. Garcia Fuertes.

Hospital Santa Bárbara, Puertollano.

Introducción: La desnutrición es frecuente entre los pacientes con insuficiencia cardiaca(IC). Se calcula que

aproximadamente el 50% de los pacientes con Insuficiencia Cardiaca, están desnutridos.

La literatura indica que debemos acudir a herramientas que permitan una valoración global del estado nutricional (EN), abandonando los parámetros nutricionales históricos. (indice de masa corporal, albúminemia,etc..)

Una de las más extendidas es la encuesta Mini Nutritional Assessment (MNA).

Objetivos:

- Valoración del EN a través de la encuesta MNA en nuestros pacientes.
- Asociación de distintas variables/comorbilidades con EN.

Material y métodos:

- Estudio prospectivo de 33 pacientes (entre 43 y 90 años) con IC.
- Valoración nutricional.

Los diagnósticos de desnutrición y de riesgo de desnutrición se establecieron según la puntuación de la encuesta MNA, valorándose a través de 18 ítems parámetros antropométricos, estado general, aspectos dietéticos y valoración subjetiva obteniéndose una puntuación final que clasifica al sujeto en tres categorías: bien nutrido (≥ 24 puntos), en riesgo de desnutrición (17-23,5 puntos) y desnutridos (< 17 puntos).

Análisis estadístico: Se estudió el ajuste a la distribución normal de la variable cuantitativa, albúmina, mediante el test de Shapiro-Wilk. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de la $\chi 2$ de Pearson para las variables cualitativas, y el test de U de Mann Whitney para la variables cuantitativas.Todo el análisis estadístico se realiza con el programa SPSS® versión 15 (SPSS INC., Chicago, EE.UU.)

Resultados: Estado Nutricional de los pacientes estudiados (ver tabla 2):

Tabla 2.

	Adecuado Estado Nutricional MNA≥24	Riesgo de Malnutrición MNA= 17-23.5	Malnutrición MNA<17
33 PACIENTES EN ESTUDIO	44.4%	54.5%	3%

Características basales de los paciente según su estado nutricional (ver tabla 3):

Asociación del EN con la mortalidad (tabla 4): p=0.006.

Tabla 4.

		Adecuado Estado Nutricional MNA≥24	Riesgo de Malnutrición MNA= 17-23.5	Malnutrición MNA<17
Mortalidad en el seguimiento	No	39.4%	51.5%	0%
	Si	3%	3%	3%

Conclusión:

- De los 33 pacientes estudiados, más de la mitad están en riesgo de malnutrición o malnutrición.
- Al comparar los diferentes EN con la variable sexo (p=0.039), diabetes mellitus (p=0.012) y dislipemia (p=0.032), existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos.
- Se observan diferencias estadísticamente significativas entre Estado Nutricional y mortalidad aunque se necesitarian tanto un tamaño muestral mayor como más estudios para obtener conclusiones.

Una adecuada intervención nutricional en pacientes con insuficiencia cardiaca podria ser de gran ayuda para la mejora y evolución de esta patología tan frecuente.

Bibliografía:

- Bonilla-Palomas et al. Influencia de la desnutrición sobre la mortalidad a largo plazo en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica. Nutr. Hosp. 2017: 34(6):1382:1389.

Tabla 3.

		Adecuado Estado Nutricional MNA≥24	Riesgo de Malnutrición MNA= 17-23.5	Malnutrición MNA<17	Chi-cuadrado de Pearson	Significación asintótica (bilateral)
Sexo del paciente	Mujer	27.3%	12.1%	0%	6,506	**,039**
	Varón	15.2%	42.4%	3%		
Grado Funcional NYHA	I	0%	6.1%	0%	8,800	**,185**
	II	18.2%	30.3%	0%		
	III	18.2%	12.1%	0%		
	IV	6.1%	6.1%	3%		
Diabetes Mellitus	No	42.4%	30.3%	3%	8,800	**,012**
	Si	0%	24.2%	0%		
Dislipemia	No	30.3%	15.2%	0%	6,911	**,032**
	Si	12.1%	39.4%	3%		
Fumador.	No	30.3%	24.2%	0%	3,550	**,169**
	Si	12.1%	30.3%	3%		
Antecedentes de Cardiopatía isquémica	No	24.2%	27.3%	3%	1,021	**,600**
	Si	18.2%	27.3%	0%		

809
OBJETIVO DE COLESTEROL LDL EN EL PACIENTE DIABÉTICO. PAPEL DEL INFORME DE LABORATORIO

A.R. Guerra-Ruiz, B.A. Lavin Gomez, Y. Robles, O. Camino, A. Ibañez, S. Hernandez, M. Martin Millan, M.T. García-Unzueta.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: La cantidad de colesterol en partículas de baja densidad (cLDL) es el objetivo terapéutico recomendado en las guías clínicas de tratamiento de las dislipemias. Dicho objetivo se modifica en función del riesgo cardiovascular (RCV) del paciente. Según la herramienta SCORE el RCV del paciente diabético es alto (equivalente a una puntuación entre 5% y 10%) e incluso muy alto si presenta daño en órgano diana u acompaña un factor de riesgo mayor (ej. tabaquismo). En consecuencia, el objetivo de cLDL debe estar en consonancia con esta valoración, independientemente del cálculo de la función de riesgo si no se tuviese en cuenta dicha condición del paciente.

Objetivo: Nuestro objetivo fue comprobar el nivel de cumplimiento de los objetivos terapéuticos de colesterol LDL en los pacientes diabéticos y cuánto influye en esto el informe de laboratorio.

Materiales y métodos: Con este fin se recogieron datos sobre los niveles de colesterol LDL de los pacientes diabéticos a los que se les pedía una analítica en la que se pedía calcular el riesgo cardiovascular. En estos casos se añadió al informe un comentario interpretativo en el que se informaba de forma explícita el nivel diana de cLDL que debían tener estos pacientes según su riesgo. Al cabo de un año se recolectaron datos sobre el nivel de cLDL en las analíticas de seguimiento de estos pacientes. Se comparó con una población y periodo similar sin estos comentarios.

Resultados: Se recopilaron datos sobre 200 pacientes diabéticos con la analítica descrita. De ellos 125 pacientes estaban en nivel alto de riesgo cardiovascular y 75 pacientes estaban en nivel muy alto, con objetivos de colesterol LD L de 100 mg/mL y 70 mg/mL respectivamente. En la analítica de inclusión en el estudio solo el 52 % de los pacientes con nivel de riesgo cardiovascular alto y un 40 % de los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto se encontraban dentro de los objetivos terapéuticos. En las analíticas de seguimiento a seis y 12 meses el 75 % de los pacientes con riesgo cardiovascular alto entraron dentro del objetivo terapéutico de colesterol LDL, esta cifra fue significativamente diferente al 61 % de los pacientes diabéticos en los que no se incluyó el comentario en el informe de laboratorio (Xi^2= 4.5, p=0,004). En las mismas analíticas de seguimiento el 51% de los pacientes con RCV muy alto se encontraron dentro del rango recomendado de cLDL, cifra superior (aunque sin significación estadística p=0,07) al 42% de los pacientes donde no se incluyó el comentario en el informe.

Conclusiones: Existe un notable porcentaje de sujetos con DM en riesgo de evento cardiovascular adverso por no estar en rango terapéutico recomendado de niveles de cLDL. Esta cifra supera el 50% en los casos de RCV estimado muy alto. La inclusión de comentarios interpretativos/informativos en la analítica del laboratorio en esta serie se mostró útil en la consecución de los objetivos terapéuticos. El asesoramiento del laboratorio en el informe puede ayudar a subsanar situaciones de riesgo que pudieran pasar desapercibidas.

Bibliografía:

1. EAS/ESC/EASD.Guía sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Eur Heart J. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381.
2. Alonso-Cerezo MC. El papel del laboratorio clínico en la medicina personalizada: situación actual y retos futuros. Lab Clin 2018; 11(4): 202-208.
3. Variabilidad en adecuación de las peticiones de analíticas por atención primaria para dislipemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial. Lab Clin 2018;11(1):6-14.

810
PERFIL LIPÍDICO EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES COVID19 INGRESADOS: ¿POR QUÉ DISMINUYE EL COLESTEROL?

D.T. Jerónimo Guerrero[1], M.D.L.Á. Zafra Delgado[1], A.B. García Ruano[1], R. Coca Zúñiga[2].

[1]Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén; [2]Hospital de Baza, Baza.

Introducción: Cualquier persona es susceptible de enfermar de COVID-19, pero los datos que tenemos hasta ahora del Ministerio de Sanidad muestran que la edad avanzada, los diabéticos, los pacientes oncológicos, inmunodeprimidos, mujeres embarazas, entre otros, tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID-19. A este grupo podemos añadir aquellas personas aquejadas de enfermedad cardiovascular, por lo que es lógico pensar que unos niveles lipídicos aumentados estarían asociados a una peor evolución y un mal pronóstico.

Métodos: Estudio transversal descriptivo en una población de 294 pacientes que fueron ingresados por infección por SARS-Cov-2 en nuestro hospital entre el 8 de marzo de 2020 y el 1 de marzo de 2022. Medimos los siguientes parámetros bioquímicos: colesterol total (CT), colesterol LDL (c-LDL), colesterol HDL (c-HDL) y triglicéridos (TG) con el analizador de Roche Diagnostic, COBAS c701; así como colesterol no HDL (c-NO HDL), partículas de c-LDL pequeñas y densas y diversos cocientes aterogénicos. Para evaluar el perfil lipídico a la supervivencia se calculan regresiones individuales de Cox.

Resultados: De las variables estudiadas podemos decir que:

- CT ≤ 100 mg/dl supone un factor de mal pronóstico. Los pacientes con niveles de CT ≤ 100 presentan 3,206 veces más riesgo de fallecer (Hazar Ratio (HR)= 3,206; p valor<0,001).
- c-LDL≤ 95,4 mg/dl se manifiestan como factor de mal pronóstico. Pacientes con niveles de c-LDL <=95,4 mg/dl presentan 2,831 veces más riesgo de (HR=2,831; p_valor=0,001).
- c-HDL≤ 31 mg/dl se manifiestan como factor de mal pronóstico. Pacientes con niveles de c-HDL <=31 mg/dl presentan 2,515 veces más riesgo de fallecer (HR= 2,515; p_valor<0,001).
- c-NO HDL ≤ 86,9 mg/dl se manifiestan como factor de mal pronóstico. Pacientes con niveles de c-LDL <=86,9 mg/dl presentan 2,259 veces más riesgo de fallecer (HR= 2.259; p_valor=0,001).

				IC 95% HR cruda	
Variable	**n**	**p_valor**	**HR cruda**	**Lim Inf.**	**Lim Sup.**
CT (mg/dl)	294	**0,000**	0,990	0,985	0,996
c-LDL (mg/dl)	294	**0,002**	0,989	0,982	0,996
c-HDL (mg/dl)	294	**0,005**	0,973	0,955	0,992
TG (mg/dl)	293	0,377	0,999	0,995	1,002
c-NO HDL (mg/dl)	294	**0,003**	0,991	0,985	0,997
c-LDLsd	294	0,676	1,012	0,956	1,072
CT/c-HDL	294	0,681	0,971	0,846	1,116
c-LDL/c-HDL	294	0,376	0,913	0,747	1,116
c-NO HDL/c- HDL	294	0,681	0,971	0,846	1,116
CT (<=100)	294	**0,000**	3,206	1,853	5,549
c-LDL (<=95,4)	294	**0,001**	2,831	1,548	5,176
c-HDL (<=31)	294	**0,000**	2,515	1,573	4,022
c-NO HDL (<=89,6)	294	**0,001**	2,259	1,410	3,621

Tabla 1. Resultados de las regresiones de Cox.

Conclusiones: Los pacientes que ingresaron con COVID19 en nuestro hospital y que tenían un perfil lipídico por debajo de los valores de normalidad presentaron una mayor mortalidad, por lo que este perfil lipídico estaría asociado a una peor evolución y mal pronóstico en la enfermedad. La causa de este llamativo resultado aún está por dilucidar, algunos investigadores sugieren que el colesterol puede jugar un papel en la replicación viral y su internalización celular, además, es bien conocido el catabolismo acelerado del colesterol cuando existe un proceso inflamatorio agudo. La ciencia está llena de paradojas y esta es una de ellas.

Bibliografía:

- Kočar, E., Režen, T., & Rozman, D. (2021). Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*, *1866*(2), 158849. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158849
- Orlowski, S., Mourad, J. J., Gallo, A., & Bruckert, E. (2021). Coronaviruses, cholesterol and statins: Involvement and application for Covid-19. *Biochimie*, *189*, 51–64. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.06.005

811
REVISIÓN DE RESULTADOS DE CA15.3 EN PACIENTES MASCULINOS DURANTE DOS AÑOS EN UN ÁREA SANITARIA

L. Valiña Amado.

Hospital Universitari Son Espases, Palma.

Introducción: CA15.3 es un antígeno carbohidrato englobado en los antígenos mucínicos mamarios. Su principal utilidad clínica es la estadificación y monitorización del cáncer de mama, junto con el CEA. Se observan incrementos en otros tumores, principalmente ováricos, endometriales y pulmonares; no obstante, en la práctica clínica su utilidad queda mayoritariamente restringida al género femenino; estando incluso excluido de los protocolos de búsqueda de neoplasia en hombres, por categorizarse como “marcador tumoral femenino”.

Objetivos: Evaluar la tendencia en la demanda de CA15.3 en hombres entre abril 2020 y abril 2022 en un área sanitaria (incluído atención primaria y hospitalización).

Revisar el diagnóstico final de los resultados de CA15.3 patológicos.

Material y métodos: Análisis retrospectivo en base de datos de laboratorio de los resultados de CA15.3 en hombres en un período de 24 meses junto con revisión de diagnóstico definitivo en base de datos hospitalaria.

El análisis de CA15.3 se llevó a cabo en las plataformas Architect i2000 y Alinity i (desde marzo 2021), Abbot Diagnostics. El valor de referencia para ambas es <32 U/mL.

Resultados: En 2020 se realizaron 789 determinaciones en hombres. De éstos, 45 fueron patológicos (5.7% del total).

En 2021 se realizaron 1194 determinaciones (un incremento del 34% asociado a nuevos criterios de ampliación intralaboratorio, junto con labor didáctica a médicos peticionarios. De éstos, 96 fueron patológicos (8.04%).

Tuvo lugar un incremento de la demanda anual del 34%, asociado a un incremento del 29,1% de tasa de positividad.

De los 141 resultados patológicos, los diagnósticos fueron:

DIAGNÓSTICO	**[CA 15.3]**
Sin diagnóstico	57/141
Neoplasia de pulmón	37/141
Neoplasia de Gastrointestinal (4 páncreas,/141 1 hepatocarcinoma, 2 esófago, 1 colangiocarcinoma, 3 gástrico, colorrectal 5)	16/141
Enfermedad benigna (sarcoidosis, EPI, EII)	9/141
Neoplasia de próstata	7/141
Neoplasia hematológica (1 MM, 1 LNH,2 SMD, 1GMSI, 1 LLC)	5/141
Neoplasia urotelial	4/141
Neoplasia de mama	3/141
Otros maligno (angiosarcoma, COD, condiloma)	3/141

Fijando el corte en 32 U/mL el 46.8% de pacientes no ha tenido diagnóstico de neoplasia vs el 53.2% con diagnóstico de neoplasia: 49.33% fueron pulmón, 21.33% GI, 9.33% próstata (32.8-412.7), 6.66% hematológicos, 5.33% urotelial, 4% mama.

Del total de resultados: 48/141 fueron >50 U/mL, de los cuales solo 3 (6.25%) no se asociaron a neoplasia (con valores <83.5 U/mL).

Para los resultados comprendidos entre 32-50 U/mL solo 32/93 (34.4%) tuvieron un diagnóstico de cáncer.

Las concentraciones oscilaron desde 32.5-1916.7 U/mL para pacientes con cáncer, con una media de 80.6 U/mL.

Conclusión: CA15.3 es un marcador útil en el diagnóstico de cáncer en hombres. En nuestra serie, usando como valor de corte 50 U/mL, el VPP: 93.75 % y el VPN: 88.17 %.

Los tumores más habitualmente asociados con incremento de CA15.3 han sido pulmón (36.2-1916.7 U/mL) y gastrointestinal (32.3-341.9 U/mL); seguidos por próstata (33.2-412.7 U/mL), neoplasias hematológicas (34.6-60 U/mL), urológicas (81.4-703 U/mL) y de mama masculina (36.2-415.2 U/mL).

Es importante incidir en la sensibilidad diagnóstica del CA15.3 ante sospecha de neoplasia en hombres, siendo especialmente útil en cáncer de pulmón.

Bibliografía:
- Zhong-qing Chen. "Assessment of Seven Clinical Tumor Markers in Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer", *Disease Markers*, vol. 2018, Article ID 9845123, 2018, 7 pages.
- Molina, R. "Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer". *American journal of respiratory and critical care medicine*, *193*(4), 2014, 427–437.
- Ghosh, I. "Diagnostic Role of Tumour Markers CEA, CA15-3, CA19-9 and CA125 in Lung Cancer". *Indian journal of* clinical biochemistry : IJCB, 28(1), 2013 24–29.

812
UTILIDAD DEL USO COMBINADO DE NT-PROBNP Y CA-125 EN INSUFICIENCIA CARDÍACA: RATIO NT-PROBNP/CA-125

M. Santés Bertó, S. Sánchez Asís, B. García García, J.A. Delgado Rodríguez, L. Valiña Amado, A. Pou, A. Grau Sepúlveda, D. Morell García.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: Se han utilizado como biomarcadores de insuficiencia cardíaca la porción N-terminal del pro-péptido natriurético auricular (NT-proBNP), el factor de necrosis tumoral (TNF-α) y la interleukina-6 (IL-6). Recientemente, el antígeno carbohidrato 125 (CA125) se ha mostrado útil para la estratificación del riesgo de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda (ICA), siendo valores inferiores a 23 U/ml útiles para identificar a pacientes con bajo riesgo de eventos clínicos adversos a corto plazo.

Objetivos: Determinar la relación existente entre los valores de CA-125 e insuficiencia cardíaca, así como su utilidad en combinación con NT-proBNP.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo realizado en pacientes ingresados en un hospital terciario con petición de NT-proBNP y CA-125 simultáneamente. Se obtuvieron datos de 118 pacientes durante el periodo comprendido entre 2020 y 2022. Se excluyeron pacientes COVID-19 (+), con patología neoplásica y/o pacientes en estadío G4 de insuficiencia renal crónica (KDIGO 2012).

Se determinaron los niveles de NT-proBNP y CA-125 mediante enzimoinmunoensayo quimioluminiscente (Alinity i, Abbott) con una imprecisión intraensayo inferior al 5% y 6% respectivamente y su ratio NT-proBNP/CA-125. Se consideró diagnóstico de insuficiencia cardíaca la medición por Eco-Doppler con una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) < 50% y/o diagnóstico codificado en la historia clínica.

Para el estudio comparativo bivariante se utilizó el test U de Mann-Whitney, el test exacto de Fisher o Chi cuadrado. Se realizaron correlaciones mediante el método no paramétrico de Passing-Bablok y mediante el cálculo de Rho de Spearman. Se realizó una curva ROC con cálculo del área (AUC) para los tres marcadores estudiados. Se consideró una significación estadística del 5%.

Resultados: Se incluyeron un total de 76 pacientes, en la siguiente tabla se muestra la descripción de los resultados en mediana (p5-p95):

Variable	Grupo sin IC	Grupo con IC	p valor
N=76	42	34	0,194
Edad (años)	67 (26-84)	76 (58-91)	0,024
Varón (%)	35,7	39,4	0,660
NT-proBNP (pg/mL)	123 (24-1160)	3002 (256-12023)	<0,00001
CA-125 (U/mL)	13,6 (4,9-256,9)	33,9 (11,6-458,4)	<0,00001
Ratio NT-proBNP/ CA-125	8,86 (0,17-78,91)	37,71 (8,86-557,26)	<0,00001
Creatinina (mg/dL)	0,81 (0,63-1,38)	0,90 (0,61-1,45)	0,347
Filtrado Glomerular (CKD-EPI) [ml/min]	81 (37-121)	64 (46-98)	0,029
FEVI (%)	70 (52-72)	53 (26-70)	0,008
Ratio NT-proBNP/CA-125 ajustada por FG	0,11 (0-1)	1,00 (0-10)	<0,00001

IC:insuficiencia cardíaca; FEVI:Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

No se encontraron correlaciones significativas entre NT-proBNP y CA-125, ni de estos y la ratio con la FEVI, todas ellas con coeficientes de correlación r inferiores a 0,3.

La curva ROC realizada para establecer el poder diagnóstico de los dos biomarcadores junto con la ratio, resultó en una AUC para NT-proBNP de 0,944 (IC95%: 0,866-0,984) que fue significativamente superior a CA-125 [AUC:0,781 (0,671-0,868)] y a la ratio NT-proBNP/CA-125 [AUC:0,816 (0,711-0,896)] (p=0,0008). Entre CA-125 y ratio no hubo diferencias significativas (p=0,6744).

Conclusiones: En el diagnóstico de IC el uso de CA-125 no parece mejorar el valor del NT-proBNP. Observamos valores elevados de CA-125 y de la ratio con NT-proBNP en pacientes con IC, precisándose estudios más amplios que ayuden a implementar su valor para su uso combinado asistencialmente.

Bibliografía:
- Núñez J, et al. Optimal carbohydrate antigen 125 cutpoint for identifying low-risk patients after admission for acute heart failure. Revista Española de Cardiología 2022;75(4):316-324.
- Yoon JY, et al. 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* 2019;34(4):811-818.

813
UTILIDAD PRONÓSTICA DE GDF-15 PARA LA INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS

J. Iglesias Rodríguez[1], E. Ferreira Alonso[1], Ó.D. Pons Belda[1], C. De Paz Poves[1], M. García García[2], B. Prieto García[1], P. Herrero Puente[2].

[1]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; [2]Grupo de investigación en Medicina de Urgencias (ISPA), Oviedo.

Introducción: La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es un síndrome grave caracterizado por la aparición gradual y rápida de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Presenta mal pronóstico, con porcentajes de readmisión

y mortalidad del 10-30%, siendo clave para el manejo del paciente una correcta estratificación del riesgo a su llegada a Urgencias.

El factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15) es un biomarcador que se encuentra en estudio para su aplicación pronóstica en diferentes patologías. En la ICA, se ha demostrado su utilidad pronóstica en pacientes hospitalizados, pero no así a la llegada del paciente a Urgencias.

Objetivos: Determinar la capacidad de GDF-15 para predecir mortalidad en pacientes atendidos en Urgencias por un episodio de ICA.

Material y método: Se realizó un estudio analítico retrospectivo sin intervención, empleando una base de datos anonimizada de 609 pacientes atendidos en Urgencias por un episodio de ICA y en la que se incluyen datos clínicos, farmacológicos y analíticos del paciente, recogidos a la llegada a Urgencias. La concentración de GDF-15 en plasma se determinó en autoanalizadores Cobas e602 con el reactivo Elecsys GDF-15 (Roche). Se estudió la muerte de los pacientes al año del episodio.

El análisis estadístico se realizó con SPSS (v20.0), con un nivel de significación (p) máximo permitido del 5% y, en los modelos de regresión, p <0.05 y >0.1 como criterios de inclusión y exclusión, respectivamente. Mediante test de Kolmogorov-Smirnov se evaluó la normalidad de las variables y la diferencia en su distribución en función de la mortalidad se realizó mediante chi cuadrado (variables categóricas) y test de U de Mann-Whitney/t de Student (variables continuas). Las variables relacionadas con el evento muerte se analizaron mediante regresión logística bivariada por pasos hacia atrás (en función de la Odds Ratio) para obtener diferentes modelos estadísticos, que se evaluaron mediante estudio del área bajo la curva (AUC) de sus curvas ROC.

Resultados: Para llegar al modelo pronóstico final se agruparon las diferentes variables en función de su origen clínico, farmacológico y bioquímico. Los biomarcadores IL-6, troponina T, NT-proBNP y GDF-15 se agruparon independientemente. Con las variables de interés de cada grupo, se diseñó un modelo combinado para la predicción de muerte a 1 año, cuyos detalles se muestran en la Tabla 1.

Modelo Combinado	
Edad (años)	IECAs crónicos
ARA crónicos	Nitratos crónicos
GDF-15 (pg/mL)	NT-proBNP (pg/mL)
Filtrado glomerular <60 (criterios CKD-EPI)	Frecuencia Respiratoria < 20 rpm
Barthel del episodio < 60 puntos	Cardiopatía isquémica
Extremidades frías	ICC previa

Las características de las curvas ROC para los diferentes modelos se muestran en la Tabla 2.

Modelo estadístico	AUC	Intervalo de Confianza 95%
Farmacológico	0,65	0,57-0,72
Biomarcadores	0,71	0,64-0,78
Bioquímico	0,62	0,55-0,70
Clínico	0,74	0,68-0,81
Combinado	0,80	0,74-0,86

El IDI (índice de mejoría de discriminación) entre el modelo clínico (tomado como referencia) y el modelo combinado fue de 0,072 (p<0,001).

Conclusión: La combinación de parámetros clínicos, farmacológicos y bioquímicos proporciona una mayor capacidad predictiva de mortalidad para 1 año tras el evento de ICA que el modelo clínico.

Bibliografía:

- Arrigo, M. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primer*. 6, 16 (2020).
- Bettencourt, P. Towards a multi-marker prognostic strategy in acute heart failure: a role for GDF-15: GDF-15 in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 5(6): 1017-22 (2018).
- Lourenço, P. Dynamics of growth differentiation factor 15 in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 8(4): 2527-34 (2021).

814
VALORACIÓN DE ÍNDICES ATEROGÉNICOS ENTRE DOS ZONAS GEOGRÁFICAS DE UN ÁREA DE GESTIÓN SANITARIA

A.M. Peña Casas, M.D.M. Gallardo García, M.J. Artacho Reinoso, M.D.C. Mérida Rodríguez, M.J. Gómez Díaz, M.A. Romera Cano, M.J. López García.

Hospital Santa Ana de Motril, Motril.

Introducción: La Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) en su última actualización de estándares 2019, ha elaborado guías y documentos de consenso para controlar los factores de riesgo cardiovascular en nuestro país.

La introducción de los índices aterogénicos basados en el perfil lipídico en los informes de resultados de las analíticas aún no es muy utilizada por la mayoría de los laboratorios.

Objetivos: Evaluar la implantación de índices del perfil lipídico así como comparar los resultados entre dos zonas geográficas diferentes, una población de la zona costera y otra zona perteneciente a la sierra, valorando la posible influencia de hábitos alimentarios y estilos de vida.

Material y método: Se realiza un estudio descriptivo y transversal, entre dos poblaciones del área sanitaria de referencia. Un centro de Salud de la zona costera con una población 12.472 habitantes, frente al otro grupo representado por dos centros de salud en la zona de sierra que abarcan a 5.866 y 3.612 habitantes.

La población de estudio fueron pacientes mayores 18 años que por indicación clínica se les solicita analítica con perfil lipídico básico.

En un periodo de tiempo aleatorio que va desde el 01/02/22 hasta 13/04/22, se realizaron un total 9119 analíticas con perfil lipídico, de ellas 5114 muestras eran de la población costera y 4005 de la población de la sierra. Se incluyeron datos sociodemográficos edad y género.

Se recogen los datos generados por el programa informático BIWER 21 de WERFEN. Las pruebas se midieron en un analizador Beckman-Analizador bioquímico automático,CoulterAU480. Diferenciamos entre mujeres y hombres en rangos de edad de 18-49 años, >=50 años. Comparando los índices aterogénicos Colesterol no HDL, Colesterol total/HDL, Triglicéridos/HDL, Logaritmo (Triglicéridos/HDL).

Se realizó comparación de medias para dos muestras independientes de las poblaciones, mediante la prueba t de student, previo al análisis de varianza con la Prueba de Levene para la igualdad de varianzas.

Resultados: No encontramos diferencias estadísticamente significativas de las medias de índices aterogénicos entre la población costera y la población de la sierra, excepto en el rango edad entre 18-49 años (hombres) índice triglicéridos/HDL con una p = 0,012.

La media de la variable Triglicéridos /HDL es superior en la población de sierra (8,24 ± 5,50) frente a la media de la población costera (4,70 ± 1,73).

Conclusión: Segun este estudio no se observan diferencias significativas entre las medias de los índices aterogénicos de la población de la zona costera y de la sierra, pudiendo pensar en la globalización y similitud de estilos de vida y de alimentación de ambas zonas, execpto la población de hombres en el rango de edad 18-49 años, donde quizás el aporte de grasas y azúcares puede ser mayor en la población de la sierra que en la costera, tal vez relacionados con los estilos de vida y actividad laboral.

Con la introducción de los índices aterogénicos en los informes de las analíticas de esta área sanitaria de referencia, se ha aportado al clínico y al paciente información sobre una de las causas de riesgo cardiovascular.

Bibliografía:

- Candás Estébanez B, et al. Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. Rev Lab Clin. 2019; 12(4):e21-e33.
- Cordero A . Situación actual de la dislipidemia en España: la visión del cardiólogo. Rev Esp Cardiol Supl. 2015; 15(A):2-7.

CÁNCER Y MARCADORES TUMORALES

815
¿HIPONATREMIA POSTQUIRÚRGICA O ENMASCARAMIENTO DE UN SIADH?

P. Martín Audera, R. Madrigal Fontaneda, S. Torres Robledillo, N.H. Cahuana Santamaria, R.J. García Martínez, M. Ortíz Espejo.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: La hiponatremia se define como concentración de sodio sérico menor de 135 mEq/L y es el trastorno electrolítico más común. Se suele clasificar según su gravedad en leve (134-130 mEq/L), moderada (129-125 mEq/L) o grave (menor de 125 mEq/L); o según la velocidad de la instauración, en aguda (en menos de 48h) o crónica.

Suele cursar de forma inespecífica (náuseas, vómitos, cefalea, deterioro del nivel de consciencia, convulsiones, encefalopatía e incluso coma), siendo de gran importancia su diagnóstico y tratamiento por asociarse con mayor morbimortalidad y estancia hospitalaria. Entre las causas más frecuentes están algunos fármacos (diuréticos, tiazidas), el síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SiADH), cuadros gastrointestinales, deshidratación, infecciones, y fundamentalmente se debe a periodos postoperatorios, polidipsia, ejercicio…

Exposición del caso: Paciente de 62 años, que acude a urgencias por presentar de forma brusca dolor y frialdad de pie izquierdo. Como antecedentes de interés, había sido sometida a cirugía programada para bypass femorotibial posterior hacía 7 días. Ante signos de trombosis, se decide realizar trombectomía urgente de injerto con buen resultado y control del dolor. Durante su ingreso en el hospital se realizan analíticas de control, objetivándose en la última un valor de sodio en suero de 120 mEq/L. La paciente es dada de alta.

Acude de nuevo a urgencias dos días después, presentando de nuevo dolor en la extremidad y en la nueva analítica de suero se observa: sodio 111 mEq/L, osmolalidad en suero de 237mosm/Kg. En la analítica de orina destaca: Sodio 66mEq/L, potasio 47mEq/L, osmolalidad 490mosm/Kg. Se ingresa a la paciente para control de la natremia y es finalmente dada de alta con un sodio en suero de 134 mEq/L con diagnóstico de SIADH probablemente secundario a post-operatorio.

La paciente regresa por tercera vez a urgencias (tres semanas después de recibir el alta), por anuria de 4 días de evolución. Dice haber aumentado ingesta de sal por las recomendaciones recibidas en el último ingreso. En la analítica de control se observa: Sodio suero 116 mEq/L, osmolalidad 251, sodio en orina 141, osmolalidad urinaria 638.

Se le realiza TAC exploratorio, observándose una masa pulmonar en lóbulo superior derecho, adenopatías mediastínicas, derrame pericárdico y metástasis múltiples hepáticas. La paciente finalmente fallece por carcinoma microcítico de pulmón derecho.

Discusión: La hiponatremia aguda puede tener una etiología diversa como un periodo postoperatorio reciente, o la secreción inadecuada de vasopresina.

Las causas más frecuentes de SIADH, incluyen la presencia de cáncer (fundamentalmente carcinoma de células pequeñas de pulmón como este caso) y enfermedades relacionadas con los pulmones o el sistema nervioso central (como la hemorragia subaracnoidea).

Ante niveles de sodio persistentemente bajos e incontrolables, signo de mal pronóstico, se debe realizar un diagnóstico diferencial más exhaustivo, ya que muchas veces el primer síntoma de un proceso tumoral es objetivable gracias a la analítica de un paciente.

Bibliografía:

- Spasovski G, et al; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29, i1 – i39.
- Hannon MJ, et al; The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes, and consequences. European Journal of Endocrinology. Jun 2010; 162 Suppl 1:S5-12.

816
ADAPTACIÓN DE UN MÉTODO DE HPLC-UV PARA LA DETERMINACIÓN DE URACILEMIA

B.A. Lavín Gómez, A.R. Guerra Ruiz, P. Lafuente Nalda, A. Ibáñez Adán, E. Gómez Palomo, S. Hernández Vicente, B. Fernández Fernández, M.T. García Unzueta.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: Desde la primavera de 2020 tanto la Agencia Europea del Medicamento[1] como la española AEMPS[2] recomiendan analizar genotipo y/o fenotipo de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) en pacientes candidatos a tratamientos quimioterápicos con dihidropirimidinas.

La determinación del fenotipo se realiza principalmente con el análisis del nivel de uracilemia por tecnología LCMS, método de referencia al alcance de muy pocos laboratorios por alto coste tecnológico. Existen diversas publicaciones que exploran este análisis por tecnología HPLC-UV, de menor costo y mayor distribución en hospitales.

Objetivo: Poner a punto un método de determinación de uracilemia por HPLC-UV para el análisis de muestras clínicas.

Material y método: Sobre el método desarrollado por Dèporte[3], modificamos la extracción según descripción de BenFrej[4], y nos centramos en la longitud de onda de mayor absorción del uracilo: 268nm, lambda a la que el dihidrouracilo no absorbe. Se desechó la posibilidad de determinación de dihidrouracilo y la ratio uracilo/dihidrouracilo.

Se utilizó HPLC-UV de Chromsystems (EasylineData Systems-GeminyxIII) con una sola columna C18, de Teknokroma. Todos los reactivos fueron de MerkMillipore/SigmaAldrich.

Las soluciones de calibración y control se realizaron *in house* en balanzas de precisión y comprobando disoluciones por pesada. Se prepararon cinco calibradores con BSA como matriz, por dilución, con valores de 5, 10, 20, 40 y 80 ng/mL, y dos niveles de control en BSA con valores de 25 y 50 ng/mL.

Para evaluar tiempos de retención sobre matriz de suero real, y capacidad de detección de pequeñas variaciones en

la concentración, se adicionaron cantidades crecientes de solución de calibración de uracilo a una muestra de suero de paciente, cuya muestra basal fue sometida simultáneamente a análisis por LCMS.

Resultados: La extracción con columnas de intercambio descritas en Dèporte[3], permitía en nuestro trabajo el paso de interferentes que dificultaban la integración: tanto del uracilo y del estándar interno (5-fluor-citosina) a las longitudes propuestas (205-210nm)[3]; como la del uracilo a 268nm en muestras de suero de pacientes. Al utilizar la extracción según BenFrej[4], se detectaban interferencias en los tiempos de retención del uracilo y del estándar interno a longitudes 205-210nm pero no en 268nm, por lo que se seleccionó esta lambda.

Con estas modificaciones el estándar interno sale a un tiempo de retención de 8.5 minutos y el uracilo a 10.5 minutos. Las muestras de suero contienen otras moléculas que son retenidas hasta aproximadamente los 150 minutos.

A una muestra de paciente con valor basal de 13.6 ng/mL en LCMS (28.3 ng/mL por HPLC) se les adicionó solución de uracilo extra en cantidades de 20, 23, 26, 29, 32, y 35 ng/mL consiguiendo resultados de: 45.0, 47.1, 49.5; 52.4, 54.7, y 57.2ng/mL respectivamente, con lo que los incrementos de 3 ng/mL fueron perfectamente detectados por HPLC.

Conclusiones: Se puede utilizar HPLC-UV para determinar uracilemia en matriz compleja como el suero. El metodo permite sortear las interferencias que puedieran estar presentes y detectar pequeñas diferencias de valor (de al menos 3ng/mL).

Falta una comparación más exhaustiva contra LCMS, que será objeto de otros trabajos.

Bibliografía:

- EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. EMA/229267/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine_en.pdf
- Nota seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el uso de Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. MUH (FV), 8/2020. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/.
- Déporte R, et al. High-performance liquid chromatographic assay with UV detection for measurement of dihydrouracil/uracil ratio in plasma. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006;13;834(1-2):170-7. doi: 10.1016/j.jchromb.2006.02.046. PMID: 16545990.
- Ben Fredj R, et al. The dihydrouracil/uracil ratio in plasma, clinical and genetic analysis for screening of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil. Pathol Biol (Paris). 2009 Sep;57(6):470-6. doi: 10.1016/j.patbio.2008.05.001. PMID: 18619742.

817
ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS PRODUCTOR DE HCG

L. Valiña Amado.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: La gonadotropina coriónica humana (HCG) es una hormona glicoproteica sintetizada por las células sincitiotrofoblásticas de la placenta. Pequeñas cantidades de HCG también son sintetizadas por varios tejidos como la mama, la glándula pituitaria, la próstata, los testículos y el músculo esquelético.

La producción maligna de HCG se encuentra principalmente en los tumores trofoblásticos (coriocarcinomas, carcinomas embrionarios testiculares y seminomas). La secreción ectópica de hCG por otros tumores es rara y se ha descrito en tumores de vejiga, estómago, endometrio, cuello uterino, ovario, mama, colon, pulmón y páncreas. Algunos estudios han sugerido que los niveles elevados de hCG en los tumores no gestacionales es un signo de enfermedad agresiva y está fuertemente asociado a un mal pronóstico.

El signo de la tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau) es una afección en la que se forman coágulos de sangre de forma espontánea en los vasos sanguíneos portales, en las venas profundas de las extremidades o en las venas superficiales de cualquier lugar del cuerpo. Es un ejemplo clásico de síndrome paraneoplásico, causado por adenocarcinomas predominantemente de estómago, páncreas y pulmón.

Exposición del caso: Presentamos el caso de una mujer de 70 años que acude a Urgencias por hemiparesia y afasia, siendo diagnosticada de ictus isquémico. El estudio bioquímico de rutina mostró daño hepático. Estos resultados, junto con el antecedente de un mes de dolor hipocondrial derecho, motivaron la realización de una ecografía abdominal que mostró lesiones ocupantes de espacio en el hígado sugestivas de M1. El páncreas no era abordable debido a la interposición de gases.

Todos los marcadores tumorales (MT) fueron analizados en la plataforma Alinity i (Abbott Diagnostics), excepto la HCG (Cobas e411, Roche Diagnostics).

Los resultados de MT séricos fueron los siguientes: AFP normal; CA 19,9 528 479 U/mL (<37 U/mL); CA-125 6 767,3 U/mL (<35); CA15,3 209,9 U/mL (<32); CEA 11,61 ng/mL (<5); HCG: 1989 mUI/mL (<8,3).

El análisis patológico de la biopsia hepática indicaba una infiltración por adenocarcinoma, probablemente pancreático o biliar. La inmunohistoquímica fue positiva para EMA, CK19, CEA, MUC5A, CK7, SMAD4; y negativa para CDX2, MUC6 y CK20; Ki67>50%. Además, pérdida nuclear de SMAD4 que sugeriría un origen pancreatobiliar.

Discusión: Los resultados de TM fueron indicativos de neoplasia. En la predicción del origen del cáncer, generalmente se asume que una combinación de MT es más precisa que un solo MT. La concentración de CA 19.9 era altamente sugestiva de origen pancreático, sin embargo, el CA19.9 también está aumentado en el cáncer de ovario mucinoso, y dada la alta concentración de hCG éste era otro posible diagnóstico.

Los estudios de hCG elevada en pacientes con cáncer de páncreas informan de una incidencia del 40% - 56%, no obstante, una concentración tan alta como la encontrada en

este caso es muy rara. Es importante tener en cuenta que hCG puede estar aumentada en otros tipos de tumores y su valor potencial como factor pronóstico. La paciente fue diagnosticada de cáncer de páncreas en estadio IV y falleció pocos días después.

Bibliografía:

- A. Manohar "**Elevated Human Chorionic Gonadotrophin Due to Pancreatic Cancer**" ***Open Journal of Anesthesiology***, *Vol.2 No.4, 2012.*
- *W Michalski,* "hCG-secreting malignancies — diagnostic pitfalls" Oncology in clinical practice. Vol 15 2019;15(6):331-335
- RK Iles, "Does hCG or hCG play a role in cancer cell biology?". Molecular and Cellular Endocrinology, Elsevier, 2010, 329 (1-2), pp.62.
- Wagner, V. "hCG production by mucinous adenocarcinoma of the ovary in a reproductive aged woman." *Gynecologic oncology reports*, *26*, 2018 102–104.
- Goldstein J. "A non-pregnant woman with elevated beta-HCG: A case of para-neoplastic syndrome in ovarian cancer". *Gynecol Oncol Rep*. 2016;17:49-52.

818
ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN: EXPERIENCIA TRAS 10 MESES DE IMPLEMENTACIÓN

M.C. Martín Fernández De Basoa, G. García De La Rosa, F.J. Salgado Parreño, M.T. Concepción Masip.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Introducción: En nuestro centro se ha implementado un nuevo algoritmo diagnóstico para el cáncer de pulmón (CP), denominado Protocolo CLAUDIA. Esta innovadora herramienta diagnóstica integra un panel de marcadores tumorales (MT) con otros parámetros clínicos del paciente (demográficos, enfermedades de base, signos y síntomas, perfil bioquímico básico, pruebas de imagen, hábito tabáquico y tratamiento farmacológico). De esta manera, se consigue instaurar una medicina personalizada mediante el uso de puntos de corte clínicamente controlados con el objetivo de informar la probabilidad de padecer CP, y en su caso, de su tipo histológico.

El panel de MT usado, por su mayor especificidad y sensibilidad, incluye: péptido liberador de progastrina (Pro-GRP), enolasa neuronal específica (NSE), antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno carbohidrato 15.3 (CA 15.3), fragmentos de citoqueratina 19 (CYFRA 21-1), antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC), antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9) y antígeno de cáncer 125 (CA 125).

Objetivos: Comparar los resultados obtenidos del algoritmo diagnóstico para CP con los obtenidos por la técnica gold-estándar, transcurridos 10 meses desde su instauración.

Material y método: Estudio observacional retrospectivo que acoge una cohorte de 116 pacientes procedentes de consultas de Neumología u Oncología con sospecha de CP y a los que se les incluyó en el Protocolo CLAUDIA en el periodo comprendido entre junio de 2021 y abril de 2022. Se excluyeron del estudio 39 pacientes a los que no se les realizó biopsia pulmonar, técnica diagnóstica gold-estándar, por las siguientes razones: baja probabilidad de CP, derivación directa a cuidados paliativos por avanzada edad y/o grado funcional o falta de consentimiento informado para el procedimiento quirúrgico.

Los datos recogidos se agruparon en una tabla de contingencia y se evaluaron mediante estudios de sensibilidad (S), especificidad (E) y valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

Los resultados de las biopsias de pulmón se recogieron del Sistema de Información Hospitalaria (HIS), y los resultados del algoritmo diagnóstico del Sistema Informático del Laboratorio (SIL).

Resultados: Los resultados de la eficacia diagnóstica se muestran en la Tabla 1 y 2.

Tabla 1. Tabla de contingencia.

		BIOPSIA	
		ENFERMO	SANO
CLAUDIA	POSITIVO	58	1
	NEGATIVO	10	8

Tabla 2. Eficacia diagnóstica.

S	E	VPP	VPN
0,853	0,889	0,983	0,444

El algoritmo diagnóstico clasificó correctamente la histología tumoral en el 86,36% de los casos.

Conclusión: A la vista de los resultados, alcanzamos cifras considerablemente altas de sensibilidad y especificidad, similares a la bibliografía publicada hasta la fecha, que constatan la utilidad de esta nueva herramienta diagnóstica que puede estar disponible en los hospitales de referencia.

La implementación de este protocolo en nuestro centro incrementa la capacidad de discriminación entre enfermedad pulmonar maligna y benigna, así como la diferenciación entre los tipos histológicos, previa a la biopsia pulmonar, como una herramienta diagnóstica adicional a valorar conjuntamente con las pruebas de imagen. Así mismo, también orienta al estudio anatomo-patológico, especialmente en muestras insuficientes. De este modo, se ofrece un nuevo enfoque para la mejora en el diagnóstico del CP permitiendo adoptar una decisión terapéutica de forma temprana y eficaz.

Bibliografía:

- Molina R. 2016. Assessment of a Combined Panel of Six Serum Tumor Markers for Lung Cancer. Am J Respir Crit Care Med. 15;193(4):42737.

819
ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE DOS AUTOANALIZADORES PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO TOTAL Y LIBRE

L. De La Casa Domingo, E. Jaime Lara, A. Redruello Alonso, M. Boufounas, N.M. Aguado Márquez, A. Torregrosa Benavent, R. Barquero Jimenez, M.L. Casas Losada.

Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.

Introducción: El cáncer de próstata es el tercer tumor más frecuente en varones y supone la tercera causa de muerte por cáncer en España. El marcador tumoral de elección es el antígeno prostático específico, PSA, una proteína producida por las células de la glándula prostática.

El PSA circula unido, de forma mayoritaria, a inhibidores de las proteasas, mientras que sólo un pequeño porcentaje del mismo circula en forma libre. Se ha demostrado una menor cantidad de PSA libre en aquellos pacientes con cáncer de próstata por lo que se recomienda el uso del ratio PSA libre/PSA para aumentar la especificidad de este marcador.

Objetivos: Con el objeto de implantar la determinación de PSA total y PSA libre en el Advia Centaur XPT y como parte de un proceso de verificación, se procede a la realización de un estudio comparativo con el instrumento actualmente en uso, Dimension Vista 1500, ambos equipos con tecnología inmunoensayo de quimioluminiscencia de Siemens®.

Materiales y métodos: Se procesan en paralelo 127 muestras de suero procedentes de atención primaria y consultas. Se determinó PSA total y se amplió PSA libre a aquellas muestras en las que por el Dimension Vista se obtuvo un valor > 2ng/mL y <10 ng/mL . En estas muestras, 49 en total, se calculó el ratio PSA libre/PSA total.

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: Debido a que la distribución de diferencia entre los métodos no sigue una distribución normal se ha utilizado como estimador del sesgo el valor de la mediana 2,5 y como límites de concordancia el percentil 97,5.

Análisis de las diferencias:

	Promedio de las diferencias absolutas (Dm)	Límite de concordancia
PSAtotal	-0.29	-7.48 - 0.02
PSAlibre	0.11	-0.18 - 0.26
Ratio PSAlibre/ PSAtotal	0.064	0.007-0.178

	Promedio de las diferencias relativas porcentuales (DRm)	Límite de concordancia
PSAtotal	-16.47	-31.38-100
PSAlibre	14.81	-9.4 - 25.7
Ratio PSAlibre/ PSAtotal	34.01	5.07-54.11

Regresión lineal:

	Ordenada en el origen (a) con intervalo de confianza (95%)	Pendiente (b) con intervalo de confianza (95%)	Coeficiente correlación de Pearson
PSAtotal	0.028 (0.016-0.044)	0.818 (0.800-0.836)	0.999
PSAlibre	0.028 (0.003-0.073)	1.111 (1.050-1.158)	0.978
Ratio PSAlibre/ PSAtotal	0.014 (0.001-0.037)	1.304 (1.166-1.415)	0.918

Conclusión: La determinación de PSA, PSA libre y ratio PSA libre/PSA total por el método evaluado presenta un error sistemático mixto (constante y proporcional) respecto al método de comparación.

Aunque los dos métodos estén calibrados con el estándar de la OMS, las diferencias persisten, probablemente debido a los anticuerpos empleados, dirigidos frente a diferentes epítopos o con distinta afinidad.

Debemos informar a los clínicos de cualquier cambio en la determinación del PSA, indicando el sentido, grado del sesgo y acordando las medidas a adoptar para minimizarlo.

Bibliografía:

- A. Fernández Suárez, Marcadores tumorales serológicos, Química Clínica, año 2007, páginas 77-85.

820
ANALISIS Y CARACTERIZACION DEL PSA EN EXOSOMAS EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PROSTATA

A. Sandúa Condado, S. Calleja Aznárez, S. Deza Casquero, P. Fernández Tomás, E. Alegre Martínez, Á. González Hernández.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: El antígeno prostático específico (PSA) es el principal marcador empleado en cáncer de próstata, aunque presenta limitaciones de sensibilidad y especificidad y no valora la agresividad tumoral. El PSA circula libre o formando complejos con proteínas. En pacientes con PSA entre 4-10 µg/L, se emplea el índice PSA libre (PSA libre/PSA total) para mejorar la especificidad. Los exosomas son microvesículas liberadas por las células que pueden transportar diferentes moléculas según su origen.

Objetivos: Analizar si los exosomas transportan PSA, sus características y reactividad y su utilidad en cáncer de próstata.

Material y métodos: Se emplearon sueros de 22 pacientes con cáncer de próstata avanzado y 22 controles sanos. Se desarrolló un método ELISA de inmunocaptura (IC-ELISA) para PSA en exosomas usando anti-CD63 o anti-CD81 como anticuerpo de captura y anti-PSA como anticuerpo de detección. Se aislaron exosomas de suero por cromatografía de exclusión molecular, y se caracterizaron mediante Western Blot (WB) con anti-CD63 y anti-PSA. Mediante electroquimioluminiscencia se cuantificó el PSA total y libre en suero y se estudió la reactividad del PSA presente en exosomas frente a dichos inmunoensayos (Cobas 8000, Roche Diagnostics). Se calcularon el índice PSA libre y el ratio PSA total exosomas/suero. Se analizaron también 27 de estas muestras en un Immulite 2000 XPi (Siemens Healthineers).

Resultados: Se demostró la presencia de PSA en la superficie de los exosomas por IC-ELISA y WB. Dicho PSA era inmunorreactivo frente al inmunoensayo para PSA total, y los niveles obtenidos correlacionaron con los valores séricos correspondientes (r=0,727; p<0,001). La asociación del PSA total sérico era mayor con el PSA presente en los exosomas CD63+ que con el de los exosomas CD81+ (p<0,01). La mediana del ratio PSA total exosomas/suero era del 1,5% (Q1-Q3: 0,6-4,5%). Sorprendentemente, este PSA en exosomas también reaccionaba con los inmunoensayos

para PSA libre (f-PSA), aunque la correlación con el libre sérico era débil (r=0,373; p=0,005).

Al comparar los niveles de PSA total en exosomas, se encontraron mayores niveles en los pacientes (0,19 µg/L; Q1-Q3: 0,09-0,71) que en los controles (0,06 µg/L; Q1-Q3: 0,05-0,11; p<0,001). El ratio PSA total exosomas/suero fue significativamente menor en los pacientes (0,5%; Q1-Q3: 0,25-1,30) que en los controles (3,65%; Q1-Q3: 1,35-9,73; p<0,001). Su área bajo la curva ROC fue mucho mayor (0,950; intervalo de confianza: 0,886-1,014; p<0,001) que la del índice PSA libre sérico (0,683; 0,516-0,850; p=0,038), en el cual existía un gran solapamiento de valores entre pacientes y controles, aunque con diferencias significativas (p=0,037).

Se observó una mayor reactividad del PSA en exosomas por el método para PSA total de Roche en relación al de Siemens (p<0,01). Además, éste último también reconocía menos los epítopos de f-PSA.

Conclusiones: Se describe una nueva forma de PSA que circula asociada a los exosomas. Este PSA reacciona con los inmunoensayos empleados para cuantificar PSA total. Los reactivos para PSA libre también pueden reconocer esta forma unida. El ratio PSA total exosomas/suero identifica de forma clara a los pacientes en relación a los controles sanos, y de forma superior al índice PSA libre.

Bibliografía:

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249
- Logozzi M, Angelini DF, Giuliani A, Mizzoni D, Di Raimo R, Maggi M, Gentilucci A, Marzio V, Salciccia S, Borsellino G, Battistini L, Sciarra A, Fais S. Increased Plasmatic Levels of PSA-Expressing Exosomes Distinguish Prostate Cancer Patients from Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective Study. Cancers (Basel). 2019 Sep 27;11(10):1449.

821
ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES Y NIVELES SÉRICOS DE PSA

L. Caja G, L. Alcázar G, P. Mediavilla Santillán, M. Menacho R.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: El antígeno prostático específico (PSA) es una serin-proteasa producida en el epitelio glandular de la próstata. Su función principal es la división proteolítica de las proteínas formadoras del coloide gelatinoso en el líquido seminal y el incremento de la movilidad del esperma.

En suero se detectan bajas concentraciones de PSA, asociándose su incremento con patologías como la prostatis, la hiperplasia prostática benigna y el cáncer de próstata (CaP). Sin embargo, sus concentraciones pueden verse afectadas por factores como la edad, la eyaculación, el cateterismo y determinadas comorbilidades y medicamentos. Estudios recientes han evaluado la relación entre la diabetes mellitus (DM) y el CaP y han encontrado una asociación inversa entre las dos condiciones que podría dificultar el diagnóstico precoz de CaP.

Objetivos: Evaluar la influencia de la diabetes en los niveles séricos de PSA en función del rango de edad y la posibilidad de establecer puntos de corte específicos para población diabética.

Material y método: Se revisaron 839 analíticas de pacientes con edades comprendidas entre 50 y 99 años que contuvieran determinación de PSA y hemoglobina glicosilada (Hb1Ac). Tras eliminar duplicados, los pacientes se clasificaron en dos grupos en funcion del valor de Hb1Ac de acuerdo con el criterio establecido por la American Diabetes Association: diabéticos (Hb1Ac≥6.5%) y no diabéticos (Hb1Ac<6.5%).

La determinación de PSA se realizó por tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas en un Alinity i de Abbot y la de Hb1Ac por cromatografía de intercambio catiónico en fase reversa en un ADAMS A1c HA-8180 de Arkray.

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 Shapiro-Wilk obteniéndose diferencias significativas en todos los rangos de edad. A continuación se realizó el test estadístico Wilcoxon para el estudio de la comparación de las medianas.

	DIABÉTICO		NO DIABÉTICO		
	N	Mediana (Rango) ng/mL	N	Mediana (Rango) ng/mL	p-valor
50 a 59	15	1.790 (1.180 - 2.415)	134	1.655 (1.257 - 2.582)	0.995
60 a 69	66	2.085 (1.400 - 3.560)	222	2.000 (1.440 - 3.075)	0.952
70 a 79	74	2.420 (1.362 - 4.140)	183	2.210 (1.480 - 3.780)	0.682
≥80	40	2.280 (1.280 - 3.705)	105	2.440 (1.550 - 4.470)	0.263

Conclusiones: A pesar de los diversos estudios mencionados en la bibliografía, en este estudio únicamente se observa una asociación inversa entre la concentración de PSA y la diabetes en la población de más de 80 años. A destacar que la magnitud de las diferencias se va incrementando con la edad pero en ningún rango de edad resultan significativas. Por ello, estos datos indican que la creación de nuevos puntos de corte para la población diabética no supondrían un beneficio en el cribado del CaP en dicha población.

Bibliografía:

- Bernal-Soriano, MC. Untangling the association between prostate-specific antigen and diabetes: a systematic review and meta-analysis. Clin Chem Lab Med 2021; 59(1): 11-26

822
AUMENTO DE CEA EN UNA PACIENTE CON CARCINOMA DUCTAL MAMARIO (CDI) TRATADO. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. El Moutawakil El Alami, D. Jiménez González, A. Belaustegui Foronda, I. Jiménez Ventura, E. Martínez De La Puente Molina, A. Arza Ruesga, I. Peña Perez.

Hospital de Cruces, Barakaldo.

Introducción: CDI es el tipo más común de cáncer de mama infiltrante. Empieza en el revestimiento de los conductos lácteos y se disemina fuera de los conductos al tejido normal que los rodea. El carcinoma ductal infiltrante también se puede diseminar a otras partes del cuerpo a través de la sangre y el sistema linfático.

Exposición del caso: Se presenta el caso de una mujer de 68 años que acude a control anual por CDI, sometida a mastectomía radical de tipo MADDEN en el 2002, asintomática, exploración mamaria y ginecológica normal, con BIRADS 1, pero un CEA de 36.2ng/mL (0,0 – 6,0ng/mL), por lo que al validar ponemos un comentario (Elevación significativa de CEA que sugiere descartar posible recidiva o nueva neoplasia).

Al seguir la historia, vemos que el clínico solicita un control dentro de 6 meses. Nosotros, desde el laboratorio, en estos casos solemos recomendar repetir los marcadores tumorales (MT) en 3-4 semanas, sobre todo al ver una alteración de las transaminasas y aumento del CEA, ya que una de las recidivas metastásicas más frecuentes en este tipo de tumor es la hepática.

A sugerencia nuestra, se realizó una nueva analítica con MT a las 3 semanas, se objetivó un aumento de las transaminasas (GOT 52U/L, GGT 196U/L, FA 140U/L) y del CEA 60.2 ng/mL con respecto a la analítica anterior.

La labor del laboratorio en estas situaciones es avisar al clínico de esa elevación significativa, telefónicamente o con comentario (Aumento del 54% con respecto de la última determinación y del 5480% con respecto a basales de los últimos años “se considera significativo >50%”, que sugiere descartar posible recidiva tumoral o nueva neoplasia).

Se realizó una gammagrafía ósea que descartó afectación a dicho nivel; un TAC corporal, en el cual se identificó en el espesor del músculo pectoral mayor derecho múltiples nódulos, compatibles con implantes; múltiples adenopatías sospechosas de malignidad e Incontables lesiones focales hepáticas de nueva aparición, heterogéneas compatibles con infiltración metastásica hepática masiva.

Ante dichos hallazgos se presentó en comité de tumores solicitándose biopsia de partes blandas, en la cual se observó tejido fibroadiposo y muscular estriado infiltrado por carcinoma infiltrante no especificado.

Finalmente, se le diagnosticó una recaída sistémica (ganglionar, hepática y partes blandas) de un CDI mama triple negativo, se le indicó de primera línea paclitaxel-bevacizumab.

Discusión: Desde el laboratorio, en el proceso de validación de los MT se adjunta un comentario en el que se notifica que, la subida aislada del CEA puede ser producida por una recaída de la patología que sufre la paciente y se recomienda una nueva determinación en 3-4 semanas.

En la bibliografía aparece recogido que desde el laboratorio debemos recordar que la petición de MT, de forma aislada, no tiene utilidad diagnóstica debido a la baja especificidad de estas pruebas. Y también, la importancia en el proceso de validación de informar los casos de aumento de MT en el contexto de algunas recaídas para colaborar con el clínico en un adecuado proceso diagnóstico.

Bibliografía:

- KVM Cordero, KG Santos, AWH Rodríguez - Archivos de, 2012 - dialnet.unirioja.es.
- V Pla, E Buch, A Pallas, MJ Safont, JV Roig - Cirugía Española, 2002 - Elsevier.

823
CARCINOMATOSIS LEPTOMENÍNGEA: IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE LA CITOMORFOLOGÍA DEL LÍQUIDO CEFALORRÁQUIDEO EN EL LABORATORIO CLÍNICO DE URGENCIAS

M.D. López Abellán[1], V. Ramos Arenas[2], R. Cárdenas Gámez[1], S. Attaibi[1], M.I. Díaz López[1], C. Rodríguez Rojas[3], L. García De Guadiana Romualdo[1], C. Nieto Sánchez[1].

[1]Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena; [2]Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; [3]Hospital Can Misses, Eivissa.

Introducción: La carcinomatosis leptomeníngea es una diseminación difusa de células tumorales del tumor primario en el interior del líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o las leptomeninges que ocurre en aproximadamente el 8% de las neoplasias malignas. El estudio urgente de la citomorfología del LCR en el laboratorio clínico supone una herramienta rápida, sencilla y de bajo coste de apoyo al estudio precoz de pacientes con sospecha de infiltración tumoral en el sistema nervioso central.

Exposición del caso: Paciente mujer de 39 años, afecta de carcinoma neuroendocrino de alto grado de origen desconocido metastásico grado IV en tratamiento con quimioterapia con esquema CDDP-etopósido en respuesta clínica. Ingresa por dolor en el hombro sin evidencia de lesión y cefalea, realizándose TAC craneal urgente, sin objetivarse lesiones cerebrales. Ante el mal control analgésico de la paciente, se solicita TAC urgente de cráneo, cuello y tórax; donde únicamente se observan las adenopatías axilares bilaterales en clara respuesta tumoral. Se realiza RMN cerebral, del plexo braquial y de la columna cervical, electromiografía y TAC tórax-abdomen y pelvis y no se encuentra ninguna causa que justificara la clínica de la paciente. Dado el rápido deterioro neurológico de la paciente, con diplopía, disfagia, parálisis facial izquierda, parálisis de ambos brazos y paresia de ambas piernas, se decide realizar una punción lumbar. Los resultados analíticos del análisis del LCR se muestran en la Tabla 1. Se realiza la citocentrifugación y tinción de la muestra para su estudio al microscopio óptico, observándose células de gran tamaño, con una moderada relación núcleo/citoplasma, citoplasma basófilo, núcleo de contorno redondeado o irregular, encontrándose algunas células con núcleos multilobulados y escasas células vacuoladas (Imagen 1). En el estudio de la citología de LCR por Anatomía Patológica se confirma neoplasia maligna poco diferenciada de células grandes de alto grado, siendo diagnosticada de carcinomatosis leptomeníngea. Inmediatamente, se inicia radioterapia para controlar la enfermedad del sistema nervioso central, pero persiste el deterioro clínico rápido y finalmente la paciente fallece.

Parámetro	Valor	Intervalo de referencia
Aspecto	Claro y transparente	
LCR-Leucocitos	25 células/µL	<5 células/µL
LCR-Leucocitos polimorfonucleares	0%	Undefined
LCR-Leucocitos mononucleares	100%	Undefined
LCR-Hematíes	0	Undefined
LCR-Glucosa	67 mg/dL	>40 mg/dL
LCR-Proteína	37.1 mg/dL	15 – 45 mg/dL
LCR-Lactato	3.2 mmol/L	1.1 – 3.3 mmol/L

Tabla 1. Resultados analíticos del estudio del LCR

Discusión: El contenido celular del LCR normal es entre 0 y 5 células/µL, por encima de este recuento está indicada la realización de una citocentrífugación del líquido, tinción y el estudio citológico al microscopio. Ante una pleocitosis ligera (10-30 células/µL), debe descartarse la presencia de células de tipo neoplásico, bien sea un tumor primitivo del sistema nervioso central, la infiltración de células tumorales metastásicas de tumores sólidos o la infiltración de neoplasias hematológicas. Las células malignas muestran características morfológicas de cada tipo tumoral y es común observar vacuolas en el citoplasma y células en mitosis. Las células neoplásicas que se observan más frecuentemente en el LCR son las derivadas de metástasis de un tumor sólido primario, en especial adenocarcinomas (fundamentalmente pulmón, mama y tubo digestivo) y melanomas.

Bibliografía:

- Anna Merino, Manual de Citología de Sangre Periférica y Líquidos Biológicos, 2ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2020.

824
COMPARACIÓN DE TRES MÉTODOS AUTOMATIZADOS PARA LA DETERMINACIÓN DE CA 15-3

J. Faneca, G. Rodriguez, Á. Navarro, R. Kaur, X. Filella, M. Morales, J.L. Bedini, E. Fernández.

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Introducción: La medición del antígeno carbohidrato 15-3 (CA 15-3) en suero se utiliza como marcador tumoral en pacientes con cáncer de mama para la detección temprana de recidivas y monitorización del tratamiento de la enfermedad avanzada. El CA 15-3 no es un analito claramente definido y no se dispone de material de referencia primario; sus concentraciones séricas pueden cuantificarse mediante varios métodos de inmunoensayo automatizados disponibles en el mercado.

Objetivos: Evaluar la intercambiabilidad de los resultados de 3 métodos automatizados (Atellica™Solution, Cobas®8000 e IMMULITE2000) para la determinación de CA 15-3.

Material y método: Se analizaron 94 muestras séricas de pacientes (93% mujeres; edad media: 62 años), cubriendo el rango analítico (4-9906 U/mL), en paralelo por los tres analizadores. Se procesaron diariamente los materiales de control Liquicheck™Tumor Marker Control (BioRad) y PreciControl Tumor Marker (Roche). Para la comparación de métodos, teniendo en cuenta la distribución de los datos, se realizó una regresión lineal no paramétrica (Passing-Bablock). Adicionalmente se realizó un análisis de las diferencias (Bland-Altman).

Para el estudio de linealidad de Cobas®8000 e IMMULITE2000 se diluyeron (de 1:2 a 1:32) 3 muestras de suero con concentraciones elevadas de CA 15-3. La linealidad se determinó mediante regresión y la recuperación se calculó: [(medida–esperada)/esperada] x 100.

Para evaluar las posibles diferencias en los puntos de decisión clínica se evaluó la concordancia mediante el índice Kappa, considerando positivas las muestras >40 U/mL.

Resultados: En base a los resultados del Passing-Bablock, podemos concluir que los tres métodos presentan una buena correlación entre sí, pero no son intercambiables (tabla 1).

El gráfico Bland-Altman mostró una diferencia media de 21,61% (IC 18,52%-24,69%) para Cobas®8000 y de 47,24% (IC 40,87%-53,61%) para IMMULITE2000, ambos respecto a Atellica™Solution. Al comparar Cobas®8000 vs. IMMULITE2000, la diferencia media fue de 47,24% (IC 40,87%-53,61%).

El análisis de linealidad (tabla 2) fue adecuado para Cobas®8000 e IMMULITE2000, siendo la recuperación media para Cobas®8000 de 93,3% (66,7%-106%) con desviación estándar (DE) 2,9% y para IMMULITE2000 de 84,6% (63,3%-101,4%) con DE 0,6%.

La mejor concordancia según el índice Kappa fue entre Cobas®8000 y Atellica™Solution (0,803), siendo moderada (0,588) para IMMULITE2000 y Atellica™Solution y buena (0,766) entre Cobas®8000 y IMMULITE2000.

Tabla 1. Análisis Passing-Bablock.

Métodos	Pendiente	Ordenada en el origen	R
Cobas®8000 vs. Atellica™Solution	1,296 (1,181-1,339)	-0,312 (-1,016-1,033)	0,996
IMMULITE2000 vs. Atellica™Solution	1,472 (1,357-1,630)	1,696 (0,460-2,871)	0,973
Cobas®8000 vs. IMMULITE2000	1,229 (1,090-1,373)	1,258 (-1,462-3,287)	0,969

Tabla 2. Análisis de linealidad para Cobas®8000 e IMMULITE2000.

Método	Pendiente	Ordenada en el origen	R
Cobas®8000			
1174 U/mL	1,013 (0,980-1,088)	-2,857 (-9,40 a 14,083)	0,999
1181 U/mL	1,011 (0,970-1,022)	-13,590 (-19,0 a -6,283)	1
9906 U/mL	1,002 (0,956-1,014)	-56,125 (-85,0 a -13,33)	0,999
IMMULITE2000			
1174 U/mL	1,110 (0,937-1,244)	15,227 (-0,747 a 60,177)	0,996
1181 U/mL	1,007 (0,761-1,097)	-9,184 (-42,80 a 10,50)	0,997
9906 U/mL	1,008 (0,700-1,085)	-113,375 (-366,667 a 140,0)	0,996

Conclusión: Los tres métodos estudiados no pueden considerarse intercambiables. Las diferencias observadas en los resultados tienen especial importancia en el control evolutivo de las pacientes. Utilizar métodos diferentes durante el seguimiento puede dar lugar a una interpretación errónea.

Bibliografía:
- Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP9-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013

825
DETECCIÓN DE SANGRE EN HECES Y CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN PACIENTES TRATADOS CON ANTICOAGULANTES Y ANTIAGREGANTES

H. Marcos Sanchez, M.J. Peñarrubia Ponce, M.C. Garcia Sanchez, L. Mayan Santos, K. Herrera Robles, S. Herrero Castellanos, S. Izquierdo Santervas.

Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid.

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) tiene un alto impacto en la salud pública. La detección precoz tanto del CCR como de las lesiones precursoras ha demostrado ser efectiva para disminuir su incidencia y mortalidad. Se ha implementado en diferentes países un programa de cribado de CCR, que comenzó en el año 2013 en nuestra comunidad y se ofreció a la población de edad comprendida entre 50 y 69 años. Está basado en un test inmunológico que detecta la presencia de sangre en heces. Actualmente es la prueba no invasiva más generalizada en los programas de cribado. No está claro si el uso de antiagregantes y anticoagulantes orales afecta al resultado. Se han publicado resultados contradictorios sobre su influencia en el Valor Predictivo Positivo (VPP) del test.

Objetivo: Determinar si el tratamiento con anticoagulantes orales y antiagregantes afecta al resultado del cribado y su VPP en CCR y lesiones precursoras.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, en el que analizamos los resultados del test de cribado de CCR en nuestro área de salud durante el año 2019. Los pacientes recogieron una muestra de heces en un contenedor estandarizado con un buffer**.** Las muestras se procesaron en el analizador OC- Sensor (Eiken), turbidímetro que mide aglutinación de látex en presencia de hemoglobina. El punto de corte se estableció en 100 ng/mL, correspondiente a 20 ug de hemoglobina en el colector.

A los pacientes con resultado positivo de sangre oculta se les ofreció colonoscopia. Revisamos los datos de la historia clínica de los pacientes que accedieron a colonoscopia y comprobamos si recibían tratamiento con antiagregantes (aspirina) y anticoagulantes orales, tanto antivitamina K como de acción directa (ACOD).

Resultados: Durante el año 2019 se realizaron en el laboratorio de nuestro hospital un total de 4250 cribados de sangre oculta en heces, siendo 604 resultados positivos (14.2 %), de los cuales 344 individuos accedieron a colonoscopia: 194 varones (56.4%) y 150 mujeres (43.6%). La mediana de edad fue de 58.5 años (rango: 50-69).

Clasificamos a los pacientes según biopsia en tres grupos principales: 1.CCR 2. Displasia de alto grado 3. Adenomas avanzados (>1 cm). En éstos tres grupos diferenciamos a su vez pacientes antiagregados, anticoagulados y no tratados. Un 10.7% de los pacientes (n=37) tomaban antiagregantes (aspirina) y 5.5% (n=19) anticoagulantes orales, 8 acenocumarol y 11 ACOD. Calculamos VPP en los tres grupos de pacientes, según el tipo de lesión.

Tabla 1: VPP del test de sangre oculta en heces.

n=344	CCR	Displasia	Adenoma avanzado
Antiagregantes n=37	2.7%	27%	40.5%
Anticoagulantes n=19	10.5%	26.3%	36.8%
No tratados n=288	9%	20.1%	32.6%

Conclusiones:
1. En nuestra serie, el uso de antiagregantes se asoció a un menor VPP para detección de CCR en estos pacientes respecto a los no tratados. Pero no se diferenció significativamente en tratados con anticoagulantes orales.
2. El VPP del test para detectar lesiones premalignas aumenta en los pacientes antiagregados y anticoagulados. Por tanto, no estaría indicado retirar la medicación previamente a la realización del test de sangre oculta en heces.

Bibliografía:
- Effects of oral anticoagulant and aspirin use on ability of fecal immunochemical test to detect advances neoplasia. Manon C. Gastroenterology 2019; 156: 1553-1568.
- Effects of oral anticoagulants and aspirin on performance of Fecal Immunochemical test in colorrectal cancer screening. Ranheim Randel K. Gastroenterology 2019; 156:1642-1649.
- Factores asociados con un resultado falso positivo en el cribado de cáncer colorrectal. G Ibáñez-Sanz. Endoscopy 2015; 47: 029.

826
DETERMINACIÓN COMPARATIVA DE MARCADORES TUMORALES

F.M. Cabrera Hurtado, N. Jiménez Collados, J.B. Fructuoso Martínez.

Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real.

Introducción: Los marcadores tumorales son moléculas con una función determinada en el organismo y cuya concentración aumenta considerablemente durante procesos neoplásicos de distinta índole, sirviendo de indicadores para su seguimiento, respuesta al tratamiento y detección temprana de recidivas.

El CEA (Antígeno Carcinoembrionario) es una glucoproteína intracelular, considerado como un antígeno oncofetal, que se eleva en neoplasias epiteliales, especialmente en cáncer colorrectal (CCR).

En cuanto al CA 19.9 se trata de una molécula de adhesión cuya elevación orienta hacia el diagnóstico de neoplasias digestivas, especialmente CCR, de páncreas y de vía biliar.

El CA 125 es otra glucoproteína de elevado peso molecular cuya elevación es indicativa de carcinomas ováricos, pulmonares y de endometrio.

CA 15.3 tiene similar naturaleza química y se emplea en la detección de recidiva y seguimiento del carcinoma de mama metastásico (minoritariamente pulmón).

La AFP (Alfafetoproteína) es otro antígeno oncofetal que aparece elevado en carcinomas hepáticos y en tumores germinales no seminomatosos.

Objetivos: Determinar la existencia o no de correlación entre los valores obtenidos en el análisis de marcadores tumorales en dos analizadores automáticos distintos para evaluar la continuidad en el seguimiento de pacientes con patología neoplásica.

Material y método: Se realizó un muestreo con sueros de rutina de pacientes provenientes de distintos servicios de nuestro hospital y se realizaron determinaciones de los 5 marcadores primero en el Advia Centaur XPT de Siemens y después en el Cobas 8000 de Roche Diagnostics por técnicas de inmunoensayo basados en la electroquimioluminiscencia.

Los tamaños muestrales fueron:

Marcadores tumorales	CEA	CA19.9	CA12.5	CA15.3	AFP
Tamaño muestral (n)	40	35	37	32	31

Siguiendo las recomendaciones de investigadores de la unidad de investigación de nuestro hospital, por parejas de datos se les calcula la recta de regresión y el índice de correlación de Pearson usando los programas estadísticos SPSS Statistics 22 de IBM y R.

Resultados: Se asume distribución normal de todos los datos al tener n>30 y la correlación entre pares de marcadores medidos en ambos analizadores se realiza con un test paramétrico cuyos resultados fueron los siguientes:

Marcadores tumorales	CEA	CA19.9	CA12.5	CA15.3	AFP
Coeficiente de correlación (r)	0,991	0,856	0,993	0,966	0,984

Los datos obtenidos de la regresión fueron:

- CEA
  1. pendiente = 1,27
  2 ordenada en el origen = 0,72
- CA199
  1. pendiente = 0,78
  2 ordenada en el origen = -4,75
- CA12.5
  1. pendiente = 1,17
  2 ordenada en el origen = 1,4
- CA15.3
  1. pendiente = 1,1
  2 ordenada en el origen = 1,74
- ALFAFETOPROTEÍNA
  1. pendiente = 0,89
  2 ordenada en el origen = 0,68

Conclusión: El test paramétrico utilizado demuestra que, con un valor de r siempre mayor de 0,7, el grado de ajuste con una línea recta de los pares de valores de los 5 marcadores es alto, su relación lineal es fuerte y su concordancia alta. Por tanto, se concluye que es esperable encontrar valores parecidos entre ambos analizadores y que no existe impedimento para seguir realizando el seguimiento de pacientes oncológicos en el hospital.

Bibliografía:

- Redondo A. "Valoración diagnóstica de los marcadores tumorales en el seguimiento de los pacientes". Elsevier Vol. 8 Núm. 57 (2001) páginas 3077-3080.
- Restrepo LF. "De Pearson a Spearman". Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias Vol. 20 Núm. 2 (2007) páginas 183-192.

827
DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER VESICAL DESDE EL LABORATORIO EN UNA PACIENTE CON HEMATURIA INTERMITENTE

R. Arroyo Montañés, J. Murado Pardo, D. Acevedo León, J. Alonso Fernández, P. Sanz García, J. Ventura Gayete.

Hospital Doctor Peset, Valéncia.

Introducción: El cáncer vesical es el quinto cáncer más frecuente en España, entre sus factores de riesgo aparece el tabaquismo, y su incidencia aumenta a partir de los 65 años de edad. Una detección precoz permite mayor supervivencia de los pacientes así como un tratamiento menos invasivo, sin embargo, no posee un programa de cribado. El laboratorio puede tener un papel clave en la orientación diagnóstica ya que con frecuencia a estos pacientes se les solicita un estudio de anormales y sedimento.

Exposición del caso: Mujer de 81 años, sin antecedentes de patología uro-/nefrológica, acude acompañada a puertas de urgencias con un síndrome confusional.

Bajo sospecha de posible infección urinaria se le realiza un estudio de anormales y sedimento.

Los resultados semicuantitativos de la tira reactiva fueron: Proteínas totales: 10 mg/dL; eritrocitos 250/µL; leucocitos 25/µL y los resultados del recuento citométrico fueron: Leucocitos: 42/µL; hematíes: 43/µL. Tras una revisión microscópica del sedimento y su posterior tinción en panóptico rápido, se informa al médico solicitante del hallazgo de abundantes agregados de células no filiadas con características pleomórficas y una relación núcleo/citoplasma aumentada, recomendándose un estudio citológico confirmatorio por parte del servicio de Anatomía Patológica. Tras un urinocultivo positivo, y observar mejoría con el tratamiento antibiótico, la paciente recibe el alta y se la cita para la realización de una citología.

Los resultados de la citología urinaria fueron negativos para malignidad urotelial, observándose escasa celularidad en la muestra aportada. Se descarta origen neoplásico de la hematuria, y se diagnostica, tras una Tomografía Computarizada abdominopélvica, una uterohidronefrosis bilateral con engrosamiento de la pared vesical asociada a infecciones del tracto urinario de repetición.

Seis meses más tarde, la paciente acude de nuevo a urgencias con la misma clínica urológica y durante un nuevo estudio de anormales y sedimento se vuelve a hallar la misma ceularidad no filiada con su correspondiente informe. Se le realiza una citoscopia de dificultosa observación poco esclarecedora debido a un coágulo en la zona del trígono. El día siguiente, se le realiza una Resección Transuretral urgente por el empeoramiento de la paciente. En la intervención quirúrgica se observa el hallazgo de un tumor de aspecto sólido que ocupa toda la cara posterior vesical englobando meatos ureterales.

La biopsia posterior realizada por parte de anatomía patológica lo clasificó como: (G3, WHO 1973), Infiltrando musculatora propia (T2) + Carcinoma in situ (CIS).

Dada una situación de empeoramiento general, se

decide proceder con tratamiento paliativo y valorar, en función de evolución, la realización de una citoscopia control en 3 meses.

Discusión: El *gold standard* para el diagnóstico del carcinoma urotelial es la citoscopia, un método más invasivo que las técnicas de imagen o citologías urinarias que se suelen solicitar como cribado. Muestras de pacientes con una hematuria intermitente pueden generar falsos negativos en las citologías urinarias, dado que la expulsión de células malignas puede ser discontinua. El estudio de anormales y sedimento durante las fases hematúricas desde laboratorios de urgencias puede ser de gran ayuda en la orientación al clínico.

Bibliografía:

- R.H. Martinez et al., Tumor vesical: presente y futuro., Medicina Clínica, vol.149, 2017,449-455.
- R. Anderlini, et al., Automated urinalysis with expert review for incidental identification of atypical urothelialcells: An anticipated bladder carcinoma diagnosis, Clinica Chimica Acta, vol.451 (B), 2015, 252-256.
- G.B. Fogazziet et al., Atypical/malignant urothelialcells in routine urinary sediment: Worth knowingand reporting., Clinica Chimica Acta,vol.439, 2015, 107-111.

828
DISGERMINOMA OVÁRICO EN UNA PACIENTE PEDIÁTRICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

M.D. Fernández De Córdoba Castosa, N. Mamani Benítez, M.D.C. Vázquez Cortizo, F.J. Fraiz Álvarez, R. Sertal Parcero.

Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra.

Introducción: Los tumores ováricos malignos son poco frecuentes en edades pediátricas (<1% de los cánceres infantiles).

Los disgerminomas son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de la célula germinal primordial. Representan aproximadamente la mitad de los tumores malignos de células germinales y el 1-3% del total de las neoplasias pediátricas.

Su comportamiento y presentación clínica varían según edad, lugar de presentación e histopatología. La tórpida evolución ligada a su baja incidencia dificultan su detectabilidad precoz y el diagnóstico temprano.

Exposición del caso: Paciente de 14 años remitida desde consulta de pediatría de atención primaria por amenorrea de 3 meses de evolución.

Anamnesis: no presenta antecedentes ginecológicos de interés. Niega haber tenido nunca relaciones sexuales.

Examen físico: ecográficamente no se evidencia saco gestacional y se visualiza a nivel anexial derecho una imagen de aspecto sólido-quístico. La resonancia abdominal confirma presencia de masa sólida bilocular e hipervascularizada en ovario derecho que, por características y edad de la paciente, sugieren disgerminoma.

Análisis bioquímico: dos tests de embarazo positivos (análisis cualitativo inmunocromatográfico con límite de detección 25 mUI/mL) y β-hCG sérica cuantificada de 351 mUI/mL (CMIA Abbott).

Se amplía estudio de marcadores tumorales con los siguientes resultados:

Magnitud	Resultado	Valor de referencia
β-hCG	316.72 mUI/mL	hasta 5.0 mUI/mL
AFP	3.44 ng/mL	0 – 9 ng/mL
CA125	11.4 U/mL	0 – 35 U/mL
HE4	23.40 pmol/L	Premenopausia: hasta 80 pmol/L Postmenopausia: hasta 120 pmol/L
CA19.9	9.4 U/mL	0 – 35 U/mL

Tratamiento: se lleva a cabo cirugía laparoscópica de anexectomía derecha con exéresis de nódulo subperitoneal izquierdo realizando biopsia diferida de ambos. El resultado del análisis anatomopatológico resulta compatible con disgerminoma limitado al ovario derecho y nódulo con características de quiste epidermoide.

La omentectomía infracólica realizada para valorar la estadificación del cáncer revela ausencia de infiltración neoplásica a nivel peritoneal.

Seguimiento evolutivo: se obtienen niveles de β-hCG indetectables (<1,20 mUI/mL) un mes después de la cirugía, manteniéndose esta cifra en el siguiente control evolutivo. Sin embargo, el TAC de control revela presencia de tejido de naturaleza indeterminada en área anexial derecha, desvelando una posible recidiva estructural pendiente de confirmación con prueba de imagen alternativa en el momento actual.

Discusión: La hormona gonadotrofina coriónica humana es una proteína constituida por 2 cadenas de aminoácidos (alfa y beta), sintetizada principalmente por los tejidos embrionarios.

El incremento de su secreción en orina y/o en suero/plasma, en ausencia de gestación, obliga a plantear el diagnóstico diferencial con tumores ováricos y testiculares benignos y malignos.

Aproximadamente un 5% de los disgerminomas elevan la β-hCG en relación con la existencia de células gigantes nucleadas del sincitiotrofoblasto, como ocurrió en nuestro caso.

El pronóstico de estos tumores malignos depende de su extensión, volumen, histología, grado de diferenciación y posibilidad de siembra peritoneal por ruptura capsular.

En nuestra paciente se logró la extirpación de un disgerminoma ovárico (confirmado histológicamente por biopsia), sin hallarse infiltración neoplásica peritoneal.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática y bajo estrecha vigilancia por posible recidiva estructural (no bioquímica) según los datos recogidos en la última prueba de imagen realizada.

829
EL LABORATORIO, PRIMER ESLABÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE ADENOCARCINOMA DE PULMÓN ENMASCARADO POR NEUMONÍA POR SARS-COV-2

M. García Corbalán, R.D.F. Heredia Molina, L.D.M. Rivas Chacón, G. Pastor Lomo, A. Carrasco Mora, C. Cubero Cabañas, V. Cámara Hernández.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: El derrame pleural puede estar causado por un amplio espectro de patologías, siendo secundarios a malignidad entre el 42-77% de ellos. En ocasiones la etiología resulta evidente desde el punto de vista clínico, pero a veces es incierta. El análisis del líquido pleural permite establecer una causa presuntiva, incluso definitiva, en el 70% de los casos. La presencia de linfocitosis en el líquido, el cumplimiento de criterios de exudado, y la observación de células atípicas, orientan hacia un origen neoplásico del derrame.

Exposición del caso: Varón de 60 años, fumador de un paquete al día, que acude en febrero de 2022 a urgencias por presentar un episodio de dolor torácico en el hemitórax izquierdo, que aumentaba con la tos, con expectoración blanquecina y disnea de moderados esfuerzos. Se ingresó al paciente al presentar empeoramiento radiológico con presencia de derrame pleural izquierdo (dos meses antes acudió por neumonía basal izquierda por SARS-CoV-2, realizándose una radiografía de tórax donde se describe afectación alveolointersticial, sin precisar en ese momento ingreso). Se realiza una toracocentesis diagnóstica, obteniéndose líquido purulento, enviando muestras al laboratorio de Bioquímica clínica, Microbiología y Anatomía patológica. En el angioTAC realizado el mismo día describen "afectación intersticial compatible con infiltrado parenquimatoso, a valorar etiología infecciosa como primera posibilidad".

En el laboratorio de Bioquímica se lleva a cabo el estudio del líquido pleural en el equipo Sysmex XN-1000, obteniendo un recuento de 2789 leucocitos/µL, con un 75% de linfocitos, por lo que se revisó al microscopio óptico cuidadosamente teniendo en consideración los antecedentes del paciente (edad, hábito tabáquico, neumonía no resuelta en un mes), pese a no haber criterio de revisión de células de alta fluorescencia (21,0 HFBL/µL). La mayoría de la celularidad observada se correspondió con linfocitos y además, se informó la presencia de células atípicas de tamaño mediano-grande con citoplasma intensamente basófilo, alta relación núcleo-citoplasma y nucléolo visible, algunas de ellas formando sincitios celulares. El cociente LDH líquido pleural/suero resultó de 3,3, cumpliendo criterios de exudado según los criterios de Light. En cuanto a la muestra recibida por Anatomía Patológica, se describe como "muestra hemática con aisladas células mesoteliales no atípicas y frecuentes polimorfonucleares neutrófilos y linfocitos. Diagnóstico anatomopatológico: inflamación mixta".

Dado los hallazgos de atipias por parte del laboratorio de Bioquímica, se valora con neumología y se decide realizar una biopsia pleural en la que se informó finalmente "pleura parietal infiltrada por adenocarcinoma de patrón pobremente diferenciado con fenotipo congruente con adenocarcinoma de origen pulmonar", además de ampliarse marcadores tumorales en suero (Cobas 8000 Roche), resultando ligeramente elevados:

	Resultados	Valores normales
CEA	10,3 ng/ml	<5
CA 125	36,6 U/ml	<35
CYFRA 21.1	14,20 ng/µL	<2,08

Discusión: En este caso clínico, se aprecia la importancia de realizar una buena revisión microscópica de los líquidos biológicos, siempre considerando la historia clínica del paciente. En este caso el papel del laboratorio como única prueba complementaria, supuso un giro en la sospecha diagnóstica (en principio enfocada hacia proceso infeccioso) evitando así una demora en el diagnóstico de adenonocarcinoma pulmonar.

Bibliografía:

- Merino, A. Citología y bioquímica de los líquidos biológicos, Ed *Cont Lab Clín*, 28, 2016-2017, 112-135.
- Porcel, J.M. ABC del líquido pleural. *Semin de la Fund Española de Reumatol,* 2010;11(2):77-82.

830
EOSINOFILIA EN LÍQUIDO ASCÍTICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

R. Tejel Puisac, A. Mora Herranz, D. Aparicio Pelaz, M.V. Barra Pardos.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: El líquido ascítico es un ultrafiltrado del plasma que lubrica la superficie del tejido que recubre la pared abdominal y cubre la mayoría de los órganos del abdomen. Su volumen puede verse aumentado en diversas patologías, provocando la acumulación de líquido libre en la cavidad peritoneal. La abundante celularidad es sugestiva de peritonitis secundaria a una lesión en el mesotelio/endotelio vascular de origen inflamatorio, neoplásico o autoinmune, mientras que un recuento bajo de células orienta a un desequilibrio de las presiones hidrostática y coloidosmótica del plasma. El estudio de los líquidos por parte del Laboratorio Clínico aporta información fundamental a la hora de establecer el proceso patológico subyacente.

Exposición: Varón de 60 años acude a Urgencias por ascitis, astenia progresiva y síndrome constitucional (pérdida de 15 kg de peso). Describe además episodios de sudoración nocturnas, escalofríos y tos seca. No disnea. No edemas en extremidades inferiores. No hemoptisis. Antecedentes personales: Hipertensión arterial, dislipemia y Diabetes tipo II. Fumador activo (15 cigarros/día).

En la exploración física se observa abdomen distendido con ascitis no a tensión, molesto a la palpación en hipocondrio derecho.

Los análisis de sangre revelaron:

- Glucosa: 127 mg/dL, creatinina: 0.83 mg/dL, LDH: 275 U/L y PCR: 59.4 mg/L.
- Leucocitos: 20.4 mil/µL (Neutrófilos: 75.4% ; Linfocitos: 5.7%, Eosinófilos: 8.5%).

Radiografía de tórax: índice cardiotorácico dentro de la normalidad. Pequeños focos alveolares perihiliares derechos y, más dudoso en hilio izquierdo. Derrame pleural izquierdo.

Ecografía abdominal: abundante ascitis, con hígado de contornos ligeramente lobulados con aumento difuso de la ecorrefrigencia que sugieren esteatosis/hepatopatía crónica, sin identificar lesiones focales.

Se realiza una paracentesis diagnóstica obteniendo un líquido ascítico de aspecto amarillo y turbio, pH: 7.43, hematíes: 1000 /mm3, leucocitos: 1795 /mm3 (Segmentados: 20% - Eosinófilos: 46%), glucosa: 132 mg/dl, proteínas: 4.25 g/dl. ADA: 30 UI/L. Albúmina: 2.43 UI/L.

Biopsia del epiplon realizada por Anatomía Patológica compatible con un adenocarcinoma.

Se realizó un TAC observándose:

- Afectación alveolointersticial y condensaciones parcheadas que se irradian desde los hilios, fundamentalmente en lóbulo superior derecho y ambos lóbulos inferiores. Derrames pleural izquierdo y pericárdico (5 mm de grosor).
- Adenopatías mediastínicas e hiliares bilaterales de aspecto necrosado. (paratraqueal inferior derecho, hiliares y subcarinales).
- Ascitis con engrosamiento peritoneal difuso. Engrosamiento omental con imágenes micronodulares y nódulo necrosado de 36 x 25 mm en localización subgástrica anterior (probablemente peritoneal).

El diagnóstico fue de adenocarcinoma de pulmón estadio IV.

Discusión: La presencia de eosinofilia ascítica es un hallazgo infrecuente que nos debe conducir al diagnóstico diferencial de los infiltrados eosinofilicos del tubo digestivo: parasitosis intestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome hipereosinofílico primario, afectación intestinal por enfermedades reumáticas, linfomas, adenocarcinomas, pólipo fibroide inflamatorio, alergias farmacológicas y gastroenteritis eosinofílica.

Por ello, cabe destacar la importancia del laboratorio en el estudio de la etiología de la ascitis, donde la diferenciación celular y los parámetros bioquímicos son fundamentales para que estos hallazgos no pasen desapercibidos, apoyando el diagnóstico correcto del paciente y dándole un valor añadido al informe de laboratorio.

Bibliografía:

- S. Agrawal, S. Vohra, S. Rawat, V. Kashyap. Eosinophilic ascites: A diagnostic and therapeutic challenge. World J Gastrointest Surg, 8, 2016, pp. 656-659.

831
EOSINOFILIA PERIFÉRICA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN PARANEOPLÁSICA. A PROPÓSITO DE DOS CASOS CLÍNICOS

P. Martín Audera, B.A. Lavín Gómez, S. Álvarez Villalobos, A. Maiztegi Azpitarte, M. Ortíz Espejo.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: El síndrome paraneoplásico (SP) es un conjunto de manifestaciones clínicas asociadas a un tumor, pero no relacionadas directamente con él, cuya presencia se encuentra en menos del 1% de los pacientes diagnosticados con cáncer. Las manifestaciones más frecuentes son las endocrinopatías y los síntomas neurológicos.

La eosinofilia periférica suele ser una manifestación frecuente en enfermedades alérgicas (como la rinitis alérgica, el asma etc.) y en infecciones fundamentalmente producidas por parásitos. La eosinofilia periférica paraneoplásica es una manifestación aún más infrecuente, que se observa mayoritariamente en neoplasias hematológicas, aunque puede observarse raramente en tumores sólidos.

Exposición de los casos clínicos: Primer caso: Paciente de 66 años, acude a urgencias por dolor pleurítico derecho, disnea y astenia. Se le realiza placa de tórax que pone de manifiesto un derrame pleural derecho. Se realiza punción y extracción de líquido, negativo para células malignas. En la analítica de sangre se observa: leucocitosis 67.1x10^3/µL (VR: 3.0-10.0) a expensas de eosinófilos 32.7x10^3/µL (VR: 0.0-1.0), un 48.8% (VR: 0.0-8.0%) resto del hemograma anodino, GGT 214 U/l (VR: 10-49), ALP 142U/l (VR: 46-116) y una LDH 500 (VR: 120-246).

Durante el ingreso, sufre un rápido deterioro clínico, consistente en disnea de reposo, desorientación y desasosiego, falleciendo finalmente tres días tras acudir a urgencias. En la autopsia post-mortem, es diagnosticada finalmente de un mesotelioma con múltiples metástasis en grasa mesentérica, pleura y hepáticas.

Segundo caso: Paciente de 67 años que es derivada por su médico de cabecera a urgencias por hepatopatía y síndrome constitucional con cuadro de dolor que no cede tras tratamiento y vómitos tras ingesta. Pérdida de 11 kilos de peso en los últimos meses.

En la analítica destaca: leucocitosis 76.5x10^3/µL (VR: 3.0-10.0) a expensas de eosinófilos 45.9x10^3/µL (VR: 0.0-1.0), un 40.1% (VR: 0.0-8.0%) resto del hemograma anodino, GGT 742 U/l (VR: 10-49), ALP 415U/l (VR: 46-116), LDH 472 (VR: 120-246), PCR 16.9 mg/dL (VR: <0,4), bilirrubina total 1.1 mg/dL (VR 0,3-1,2) a expensas de directa. Se le realiza un TAC que pone de manifiesto un colangiocarcinoma vesicular irresecable, falleciendo finalmente a los 6 meses del diagnóstico.

Discusión: Los primeros signos y síntomas de un tumor suelen ser inespecíficos y la presencia de un SP puede facilitar el diagnóstico precoz, aunque es cierto que estos síntomas suelen indicar un peor pronóstico.

La eosinofilia periférica como hemos comentado, suele ser una manifestación frecuente en enfermedades alérgicas o infecciones, pero una vez descartadas estas patologías (mediante estudio de parásitos en heces, IgA e IgE total...), es indispensable sospechar un SP ante hipereosinofilias masivas, y sobre todo ante la presencia de clínica sugestiva de malignidad, como puede ser la pérdida de peso o la disnea súbita.

El diagnóstico diferencial debe realizarse no sólo con las neoplasias hematológicas, sino también con otros tumores sólidos como se pone de manifiesto en los casos descritos aquí, y es crucial para agilizar el posible tratamiento del paciente, la rapidez del laboratorio clínico como colaborador indispensable con el clínico.

Bibliografía:

- Roufosse F, et al; Practical approach to the patient with hypereosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul; 126(1):39-44.
- Zalewska E, et al. Hypereosinophilia in Solid Tumors-Case Report and Clinical Review. Front Oncol. 2021 Mar 24;11:639395.
- Ozaki M et al. Multiple cerebral infarctions associated with lung cancer-induced hypereosinophilia: a case report. BMC Neurol. 2021 Oct 13;21(1):397.

832
ESTABLECIMIENTO DE PUNTO DE CORTE PARA CROMOGRANINA A EN PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS

J. Tortosa Carreres, M. Piqueras Rodríguez, R. Andreu Escrivà, A. Marínez Cerezuela, C. Navarro Morante, M. Martínez Triguero, A. Alba Redondo, B. Laiz Marro.

Hopital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia.

Introducción: Los tumores Neuroendrocrios (NET) son una compleja familia de neoplasias que pueden ser originadas en diferentes tejidos y secretar péptidos con actividad endocrina, produciendo una sintomatología característica. Su incidencia ha aumentado en los últimos años. El biomarcador para su diagnóstico y seguimiento es la cromogranina A (CgA), cuya determinación se realiza mediante técnicas inmunológicas con diferencias en cuanto a sensibilidad y especificidad.

Objetivos: Evaluar la sensibilidad y especificidad del punto de corte propuesto por el fabricante (105 ng/mL) para el diagnóstico e intentar establecer uno para valorar la presencia de metástasis.

Materiales y métodos: Se determinaron los niveles de CgA mediante fluoroinmunoensayo (Bramhs CgA II Kryptor) en 540 pacientes con sospecha clínica de NET. Posteriormente, se excluyeron 285 atendiéndose a los criterios de exclusión (falta de un diagnóstico exacto, padecer insuficiencia cardíaca o renal, estar en tratamiento antitumoral y/o inhibidores de la bomba de protones). Se realizó una curva ROC con el correspondiente cálculo de sensibilidad y especificidad para varios puntos de corte los pacientes incluidos (255, 127 casos y 128 controles).

Para el estudio de metástasis se excluyeron 27 pacientes por falta de información o tener un NET del tipo MEN-1 o feocromocitoma. Se realizó una curva ROC en un grupo de 68 casos y 33 controles. A continuación, se realizó el mismo procedimiento excluyéndose, además, aquellos pacientes con tumores primarios pancreáticos, dada su gran capacidad de metastatizar (51 casos y 23 controles). Finalmente, se compararon ambas curvas ROC mediante un test de DeLong.

Los datos se recogieron en el software Microsoft Excel; mientras que el tratamiento estadístico se realizó mediante RStudio (Versión 3.3.0).

Resultados: El AUC para la curva ROC diagnóstica fue de 0.952 (CI: 0.9211-0.9809), el punto de corte que mejor sensibilidad y especificidad ofrecía fue de 115 ng/mL. Las sensibilidades y especificidades para algunos puntos de corte interesantes figuran en la siguiente tabla:

	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)
95 ng/mL	92	93
100 ng/mL	94	92
105 ng/mL	95	92
115 ng/mL	96	92
123 ng/mL	96	91

Las curvas que evaluaron las metástasis ofrecieron un AUC de 0.693 (CI: 0.585-0.8009) para la cohorte de pacientes con NET que incluían los tumores panceáticos y de 0.8039 (CI: 0.6933-0.9146) para los que no los incluían. Asímismo, la sensibilidad y especificidad de los puntos de mayor conveniencia se muestran en la siguiente tabla:

Cohorte	Punto de corte (ng/mL)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)
Con pancreáticos	477.55	79	56
Sin pancreáticos	385	87	73

El test de De Long comparando ambas curvas ofreció un p-valor de 0.162, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Conclusión: El punto de corte óptimo de CgA mediante fluoroinmunoensayo para nuestra población de NET fue de 115 ng/mL, ajustado respecto al indicado por el fabricante nos permitió un ligero aumento en la especificidad, manteniéndose la sensibilidad. No obstante, el uso de este biomarcador como para cribar CgA ofrece unas sensibilidades insuficientes. Asímismo, podría resultar interesante ampliar estudios para establecer una posible relación entre la mortalidad y sus niveles séricos.

Bibliografía:

- Corti A, Marcucci F, Bachetti T. Circulating chromogranin A and its fragments as diagnostic and prognostic disease markers. Pflugers Arch. 2018 Jan;470(1):199-210. doi: 10.1007/s00424-017-2030-y. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29018988.
- Marotta V, Zatelli MC, Sciammarella C, Ambrosio MR, Bondanelli M, Colao A, Faggiano A. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame. Endocr Relat Cancer. 2018 Jan;25(1):R11-R29. doi: 10.1530/ERC-17-0269. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29066503.

833
ESTUDIO DE ADN LIBRE TUMORAL EN PLASMA POR SECUENCIACIÓN MASIVA: UTILIDAD CLÍNICA EN UNA SERIE DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

F. Illana, P. Riera, D. Paez, A. Virgili, A. Mozos, J. Mora, A. Lasa, F. Blanco.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Introducción: El tratamiento estándar para el cáncer colorrectal metastásico (CCRm) incluye como mínimo la determinación de mutaciones puntuales en los exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS, predictores negativos de beneficio a teràpies anti-EGFR (Cetuximab y Panitumumab).

Los análisis de ADN tumoral circulante (ADNtc) permiten realizar una caracterización molecular del tumor y seguimiento de la enfermedad, con el objetivo de dirigir tratamientos y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Este estudio pretende explorar cómo el análisis molecular en plasma de un panel específico de genes permite seleccionar y/o dirigir nuevas líneas de tratamiento en pacientes con CCRm.

Objetivo: Evaluar la utilidad clínica del análisis de un panel de genes para detección de ADNtc en plasma de pacientes con CCRm.

Material y métodos: Se han analizado muestras de plasma de pacientes con CCRm refractario a tratamiento estándar o que han progresado a dos líneas terapéuticas. Entre los 11 pacientes analizados, 9 pacientes no presentaban resistencia primaria a tratamiento EGFR (KRAS/NRAS/BRAF nativos) y 2 presentaban mutaciones de KRAS en tejido.

El análisis se realizó con el kit ctDNA Avenio Targeted (Roche) y la secuenciación con cartuchos HighOutput en equipo NextSeq 500 (Illumina). La mediana de profundidad de lectura única por base fue de 4100X.

Resultados: De manera global, las muestras analizadas muestran alteraciones genéticas en un 91% (10/11) de los plasmas de pacientes analizados.

Entre los pacientes con resultados nativos para KRAS/NRAS/BRAF en tejido, un 67% (6/9) muestran mutaciones de resistencia en los genes KRAS y NRAS en plasma, lo que permite anticipar una peor respuesta al retratamiento anti-EGFR en tercera línea. Adicionalmente, se detectan otras variantes de resistencia secundaria en los genes EGFR y MET (ver tabla). En este grupo, solamente un paciente se mantiene nativo en plasma para todas las mutaciones de resistencia analizadas, el cual podría beneficiarse de una buena respuesta con una nueva línea de tratamiento basado en anticuerpos monoclonales anti-EGFR.

Los dos pacientes con mutaciones de resistencia primaria de KRAS en tejido presentaban las mismas mutaciones en plasma, por lo que no se encuentra aplicabilidad clínica para estos pacientes.

Resistencia primaria en tejido	Resistencia secundaria en plasma
NO	SI, KRAS
NO	SI, KRAS/NRAS/EGFR
NO	SI, KRAS/EGFR
NO	SI, KRAS
NO	NO
NO	SI, KRAS
NO	SI, KRAS
NO	SI, EGFR/MET
NO	SI, EGFR/MET
SI, KRAS	SI, KRAS
SI, KRAS	SI, KRAS

Conclusiones: De manera global, los resultados del análisis de ADN libre circulante en plasma muestran utilidad clínica en el 82% (9/11) de los pacientes analizados.

Para pacientes con NRAS/KRAS/BRAF nativo en tejido tumoral, el análisis de mutaciones de resistencia y el mantenimiento del estado nativo de estos genes en ADN libre en plasma, permite introducir selectivamente una nueva línea de tratamiento basada en anticuerpos monoclonales anti-EGFR. La detección en estos pacientes de mutaciones de resistencia hace que la elección de esta nueva línea de tratamiento sea inapropiada para ellos, con la consiguiente reducción de los costes asociados al tratamiento en estos pacientes.

Bibliografía:

- Cremolini, C. Rechallenge for Patients with RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer with Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncology*, *5*(3), 2019, 343–350.
- Montagut, C. Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nature Medicine*, *18*(2), 2012, 221–223.
- Montagut C.. Efficacy of Sym004 in patients with metastatic colorectal cancer with acquired resistance to anti-EGFR therapy and molecularly selected by circulating tumor DNA analyses a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 2018 *4*(4).

834
ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LA CALPROTECTINA EN MUESTRAS DE LÍQUIDO PLEURAL

P. Casado Rey[1], L. Vázquez Iglesias[2], M. Botana Rial[3], A. Fernández Villar[3], B. Cabrera Sánchez[1], J. Tamarit López[1], M. Fernández López[1], A. Pérez Fuertes[1].

[1]Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Arquitecto Marcide, EOXI de Ferrol, Ferrol; [2]Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (Grupo de Investigación en Química Coloidal). SERGAS-UVIGO, Vigo; [3]Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, EOXI de Vigo, Vigo.

Introducción: Los niveles de calprotectina en líquido pleural (LP) han demostrado una elevada precisión diagnóstica para descartar la etiología maligna del derrame pleural, por lo que podrían ser de utilidad para guiar la indicación urgente de procedimientos invasivos[1-2]. Actualmente el principal uso de la calprotectina en clínica es su análisis en heces para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Se sabe que la calprotectina en heces es estable una semana a temperatura ambiente. Sin embargo, su estabilidad en LP es desconocida.

Objetivo: Evaluar la estabilidad de la calprotectina en muestras de LP destinadas a su análisis urgente.

Material y métodos: Se elaboraron dos pooles de muestras de LP con concentraciones de calprotectina alta y baja y se almacenaron durante 72 horas a 4 ºC, -20 ºC y -80 ºC. Se determinaron los niveles de calprotectina utilizando el método Quantum Blue sCAL MRP8/14® (Bühlmann Laboratories)[3] a las 0, 24, 48 y 72 horas. Las muestras almacenadas bajo condiciones de congelación fueron sometidas a sucesivos ciclos de congelación/descongelación a cada tiempo de análisis. Se calculó el porcentaje de recuperación en la concentración de calprotectina en cada punto y para cada una de las condiciones de almacenamiento tomando como referencia la concentración de la muestra inicial (tiempo 0 horas).

Resultados:

Tabla 1. Porcentaje de recuperación de las concentraciones de calprotectina en LP.

	Basal		24H		48H		72H	
Tª almac	Conc	%Rec	Conc	%Rec	Conc	%Rec	Conc	%Rec
Pool 1								
4 ºC	9.300	100	10.500	112,9	7.200	77,4	8.900	95,6
-20 ºC	9.300	100	10.500	112,9	8.200	88,2	7.400	79,6
-80 ºC	9.300	100	13.700	141,3	11.400	122,6	17.000	182,8
Pool 2								
4 ºC	81.900	100	100.000	122,1	100.000	122,1	100.000	122,1
-20 ºC	81.900	100	100.000	122,1	83.300	101,7	73.600	89,8

Abreviaturas: Tª almac: temperatura de almacenamiento; Conc: concentración en ng/mL; %Rec: porcentaje de recuperación.

El porcentaje de recuperación de la concentración calprotectina en muestras de LP después de 72 horas almacenadas refrigeradas a 4 ºC fue de 95,6 y 122,1 %. En el caso de las muestras congeladas a -20 ºC fue de 79,6 y 89,8% y en las muestras conservadas a -80 ºC el porcentaje de recuperación fue del 182,8%.

Discusión: En este estudio la calprotectina en muestras de LP mostró una buena estabilidad tras 72 horas almacenada refrigerada a una temperatura entre 2 y 8 ºC. Su conservación congelada a -20 ºC fue igualmente aceptable, mientras que a menores temperaturas parece que pierde la estabilidad. Probablemente, los sucesivos ciclos de congelación/descongelación a las que fueron sometidas las muestras congeladas hayan influido en la menor estabilidad de la calprotectina en estas condiciones de almacenamiento, especialmente en aquellas conservadas a menores temperaturas (-80ºC). Sin embargo, teniendo en cuenta que se trata de buscar condiciones de conservación adecuadas en el contexto de la urgencia, que permitan la toma de decisiones clínicas inmediatas, parece razonable pensar que las condiciones de refrigeración entre 2 y 8 ºC serían suficientes para asegurar la estabilidad de la muestra hasta el momento de su análisis.

Bibliografía:

1. Botana-Rial M, Vázquez-Iglesias L, Casado-Rey P, Cadena MP, Andrade-Olivié MA, Abal-Arca J, et al. Validation of Calprotectin As a Novel Biomarker For The Diagnosis of Pleural Effusion: a Multicentre Trial. Sci Rep. 2020;10(1):5679.
2. Casado-Rey P, Vázquez-Iglesias L, Botana-Rial M, Andrade-Olivié MA, Ferreiro-Fernández L, San-José ME, Nuñez-Ares A, Bollode Miguel E, Pajares-Ruiz V, Fernández-Villar A. A rapid calprotectin test for the diagnosis of pleural effusion. PLoS One. 2021;16(6):e0252714.
3. Vázquez-Iglesias L, Casado-Rey P, Botana-Rial M, Andrade-Olivié MA, Rodríguez-Berrocal FJ, Páez de la Cadena M, et al. Evaluation of an automated commercial ELISA method for calprotectin determination in pleural fluid. Clin Chem Lab Med. 2017;55(8):e172-e4.

835
EVALUACIÓN DE RESULTADOS DEL CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL

J.M. Blasco Mata[1], E. Ferreira Alonso[1], D. Miguel Fernández[2], L. Jiménez Mendiguchía[1].

[1]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; [2]Hospital del Oriente de Asturias Francisco Grande Covián, Arriondas.

Introducción: El carcinoma colorrectal (CCR)[1] representa la segunda causa de muerte por cáncer en España. Cada año se diagnostican entre 20.000-30.000 nuevos casos. Su incidencia va en aumento y si bien en algunos casos existe un componente hereditario, la edad y los hábitos dietéticos se consideran factores predisponentes significativos. El conocimiento de la historia natural de la enfermedad y de los factores patogénicos implicados ha permitido el establecimiento de programas de prevención, apoyados esencialmente en estrategias de cribado que tienen como objetivo identificar sujetos asintomáticos con lesiones precancerosas o en una fase inicial de la progresión tumoral. Actualmente se dispone de diversas estrategias que han confirmado su eficacia, entre las que destacan la detección de sangre oculta en heces (SOH) y las pruebas endoscópicas (sigmoidoscopia y colonoscopia completa). Desde el año 2.019 se lleva a cabo un programa para la prevención de CCR en nuestra Comunidad Autónoma, dirigido a individuos entre 50-69 años para la confirmación de casos positivos de la prueba de SOH.

Objetivo: Analizar los resultados obtenidos en nuestro laboratorio dentro del programa de cribado poblacional de SOH en 2019 para la detección precoz de CCR en pacientes asintomáticos como prueba de priorización de colonoscopias.

Material y método: Se realizó la determinación de SOH en 14.339 muestras de heces aisladas de pacientes de edades comprendidas entre 50 y 60 años a lo largo de 2.019, en el analizador OC-Sensor PLEDIA[2] (Palex Medical SA) por medio de inmunoturbidimetría por aglutinación de látex, previa extracción de la muestra con los colectores OC-Sensor. Las concentraciones de SOH se expresaron en μg de hemoglobina (Hb)/g de heces, aplicando los factores de conversión correspondientes, según el volumen de buffer del tubo colector (ng/mL x 0,2). El análisis se realizó utilizando el punto de corte indicado por el fabricante (100 ng/mL). Los resultados se informaron como negativos o positivos. Posteriormente revisamos las historias clínicas de todos los pacientes con resultado positivo para SOH, así como los resultados de las colonoscopias y de anatomía patológica.

Resultados: De las pruebas de SOH realizadas, 1.000 peticiones (7,0%) presentaron valores positivos en el programa de cribado poblacional (mujeres 43,1% y hombres 56,9%). De los cribados positivos se practicó la colonoscopia a un total de 910 (91,0%). Los hallazgos de las colonoscopias fueron los siguientes: colonoscopia normal (285; 31,3%), adenomas (568; 62,4%) y adenocarcinomas (57; 6,3%).

Conclusiones: La incidencia de CCR está aumentado de forma notable en los países desarrollados, entre los que se encuentra España. La modificación de los hábitos dietéticos y el estilo de vida son importantes para su prevención. El programa de cribado de CCR, permite la detección y tratamiento precoz de un gran número de pacientes

asintomáticos, con un buen cociente riesgo-beneficio para el paciente y coste-efectividad para el sistema sanitario.

Bibliografía:

1. McPherson RA. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 24.ª ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division; 2021.
2. Piggott C. Analytical evaluation of four faecal immunochemistry tests for haemoglobin. Clin Chem Lab Med 2020;59:173-8.

836
FEOCROMOCITOMA METASTÁSICO RECIDIVANTE: A PROPÓSITO DE UN CASO

D. Acevedo León, M. Ruiz Luque, N. Estañ Capell, V. Maroto Chacón, J. Murado Pardo, P. Mediavilla Pérez.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Introducción: Los feocromocitomas son tumores poco frecuentes derivados de la cresta neural; en la clasificación más reciente de la OMS se utiliza el término feocromocitoma exclusivamente para los tumores que surgen de la médula suprarrenal. Su incidencia es de 2 a 8/millón de habitantes/año, suponiendo el 0,1-1 % de los pacientes con hipertensión.

Clínicamente, las crisis hipertensivas pueden conducir a arritmias cardíacas, infartos de miocardio y hasta muerte.

Descripción del caso: Paciente de sexo femenino, de 67 años, intervenida en julio de 2018 de un feocromocitoma de 8 cm de médula adrenal derecha (T_2 Nx M_0).

Como antecedentes había tenido varios episodios de crisis paroxísticas hipertensivas y distintos eventos coronarios (anginas de repetición y un IAM). Estudios de extensión posteriores a la intervención con gammagrafía de receptores y con ^{123}I-MIBG (metayodobencilguanidina) resultaron negativos.

En agosto de 2019 presenta episodios de palpitaciones e hipersudoración con aumento severo de Normetanefrina en orina (30.100 µg/mL), evidenciándose en el TAC adenopatías retroperitoneales e hiliomediastínicas. Recibe varias líneas de tratamiento quimioterápico.

Actualmente se halla en estado de progresión de la enfermedad e ingresa por cardiopatía isquémica con insuficiencia cardiaca, hipertensión sostenida y miocardiopatía hipertrófica obstructiva. El PET/TAC con análogos de somatostatina radiomarcados (68Ga-DOTATOC) muestra metástasis hepáticas y múltiples adenopatías supra e infradiafragmáticas ($T_2N_2M_1$).

Valorado el caso en sesión clínica del Comité de tumores por la mala tolerancia a la quimioterapia (aplasia hematológica), se inicia el tratamiento con 177Lu-oxodotreótide (análogo de somatostatina modificado acoplado al radionúclido 177 Lutecio, que permite la gammagrafía y posterior dosimetría con el mismo compuesto terapéutico), en febrero de 2022. Dada la posible aparición de crisis catecolaminérgica por el propio fenómeno de destrucción tumoral, durante las 48-72 horas posteriores es monitorizada por el Servicio de UCI, no evidenciándos alteraciones de constantes ni crisis de flushing facial, diaforesis, cefalea, taquicardia ni crisis hipertensivas.

Laboratorio

Periodo	Cromogranina A suero, ng/mL (VR <100)	Normetanefrina orina, µg/24h (VR 30-440)	Metanefrina orina, µg/24h (VR 20-345)
Pre-177-Lu-oxodotreótide			
Febrero 2022	53.490	23.936	106
Post-177-Lu-oxodotreótide			
Marzo 2022	46.020	7.480	149
Abril 2022	33.740	4.996	144

Discusión: Aunque los feocromocitomas localizados se consideran aparentemente benigos, un pequeño porcentaje (6,5-16,5 %) presentarán recidiva, habitualmente entre 5 y a 15 años después de la cirugía inicial. Aproximadamente el 50 % de los pacientes con enfermedad recidivante presentan metástasis a distancia, siendo la tasa de supervivencia a los 5 años del 40-45 %. Por ello, después de la resección de un feocromocitoma esporádico solitario, los pacientes se deben someter a exámenes bioquímicos basales posoperatorios seguidos de análisis bioquímicos anuales de por vida, mientras que las técnicas de imagen serían necesarias para los pacientes sometidos a resección de un tumor que no produce catecolaminas.

La paciente evoluciona en la actualidad bien y se mantiene estable clínicamente, y aunque el descenso de Cromogranina A y de las Normetanefrinas es lento, su determinación es necesaria en el seguimiento de la enfermedad para detectar nuevas recidivas, evitando o restrasando las técnicas de imagen que utilizan radionúclidos, y por ende, sus efectos secundarios.

Bibliografía:

1-. Bury R, Leon Roman J, Casteras A, Vergara A, Biagetti B, García-Carro C, et al. Malignant hypertension and pheochromocytoma: a case report. Hipertens Riesgo Vasc. 2021;38(4):201-205. Spanish. doi: 10.1016/j.hipert.2021.05.003.
2. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, de Herder WW, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled Somatostatin analogs. Neuroendocrinology. 2009;90(2):220-6. doi: 10.1159/000225951.
3. INH-Instituto Nacional del Cáncer. https://www.cancer.gov/espanol/tipos /feocromocitoma/pro/tratamiento-feocromocitoma-pdq (accedido el 18 de abril de 2022).

837
GINECOMASTIA Y ELEVACIÓN DE BETA-HCG COMO PRIMERAS MANIFESTACIONES DE CORIOCARCINOMA DE ESÓFAGO

N. Antoranz Alvarez, C.J. Martinez Martinez, R. Iglesias Garcia, S.M. Martin Liras, M.M. Sanchez Recio.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: El coriocarcinoma es un tumor maligno derivado de células germinales, que se caracteriza por la proliferación de células sincitiales y citotrofoblásticas y por la secreción de beta-HCG. El coriocarcinoma de esófago es extremadamente infrecuente.

Exposición del caso: Varón de 59 años que acude a su médico de Atención Primaria por ginecomastia y nódulo mamario detectado hace 2 meses. Se realiza ecografía de mama observándose signos de ginecomastia asimétrica compatible con patología inflamatoria local.

Es remitido a la Unidad de Cirugía de Mama de nuestro hospital que solicita analítica hormonal obteniéndose un valor de beta-HCG de 39.410 mUI/mL (0-5 mUI/mL), prolactina 17.3 ng/mL (4.04-15.2 ng/mL), FSH, LS, estradiol, testosterona y alfa fetoproteina normales.

Ante el resultado tan elevado de beta-HCG se informa al médico solicitante que cita al paciente para la realización de ecografía testicular, en la que no se observan lesiones focales ni alteraciones de la ecoestructura testicular.

El paciente es remitido a la consulta de diagnóstico rápido de Medicina Interna. Se le realiza radiografía de tórax donde se observa imagen “en suelta de globos”. Se realiza TAC toraco-abdominal en el que se informan masa renal, masa esofágica, metástasis hepáticas, esplénicas y pulmonares.

Se solicita gastroscopia donde se observa neoformación de esófago. La histología fue informada como carcinoma infiltrante epidermoide de esófago moderadamente diferenciado.

El paciente se remite a Oncología que ante la extensión de la enfermedad y antes de pautar tratamiento decide realizar biopsia de las metástasis pulmonares y hepáticas y repetir la determinación de beta-HCG. Después de un mes la beta-HCG había aumentado a 114.467 mUI/mL por lo que desde el laboratorio se comenta el caso con el patólogo responsable. La anatomía patológica concluye que son metástasis por coriocarninoma (positividad para beta-HCG, Glipican 3, GATA 3, CK 7, CK20 y negatividad para p40, p63 y TTF1) por lo que se amplía la inmuhistoquímica de la biopsia inicial obteniéndose positividad para beta-HCG y p40 siendo el diagnóstico definitivo coriocarcinoma de esófago.

Se inicia tratamiento de quimioterapia con sulfato de bleomicina, fosfato de etopósido y cisplatino. Una semana después del primer ciclo de tratamiento la concentración de beta-HCG ha disminuido a 22.436 mUI/mL. El paciente permanece ingresado por neutropenia y leucopenia secundaria al tratamiento a la espera de su resolución para recibir segundo ciclo.

Discusión: Se presenta un caso de coriocarcinoma de esófago estadio IV en un paciente que acude a su médico de atención primaria por ginecomastia.

En cuanto a los resultados bioquímicos destacar la importancia de los marcadores tumorales como ayuda al diagnóstico. El elevado valor de beta-HCG y la comunicación del laboratorio con los distintos servicios implicados orientó el diagnóstico del paciente. También presenta gran utilidad en el seguimiento, desde el inicio del estudio el paciente presenta cifras muy elevadas de beta-HCG que han ido disminuyendo con el tratamiento pero sin llegar a normalizarse.

Bibliografía:

- Trillo A., Choriocarcinoma of esophagus: histologic and cytologic findings. A case report. Acta Cytol. Jan-Feb 1979,23(1):69-74.
- Corral E. Primary esophageal choriocarcinoma: an unusual cause of myocardial infarction. Gastrointestinal Endoscopy. Col 89, No 2:2019:432-433.
- Widespread choriocarcinomaq metastases from de-diferectiated gastroesophageal junction primary adenocarcinoma: A case with literature review. Schrader E. Gynecologic Oncology Reports 31 (2020)

838
HALLAZGO DE CÉLULAS DE ANILLO DE SELLO EN LÍQUIDO PLEURAL

A. Romero Gómez, N. González Pereira, I. Molero Vilches, J. Granado León, R.M. Lillo Rodríguez, C. Sánchez Hernández.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Introducción: Las células en anillo de sello son células mucosecretoras que sobre todo aparecen en adenocarcinomas gástricos o en carcinoma de mama. Este tipo de carcinomas son de comportamientos agresivos que necesitan el estudio de perfil inmunohistoquímico para su diagnóstico diferencial.

Exposición del caso: Varón de 73 años con antecedentes de hipertensión, diabetes, dislipemia y con exposición laboral indirecta a amianto durante años. Estudiado por disnea de un mes y medio de evolución que ingresa para estudio de derrame pleural izquierdo, a descartar diagnostico tumoral.

Pruebas imagen

TAC: Moderado derrame pleural izquierdo que se extiende ligeramente por la cisura mayor, densidad baja y homogénea sin evidencia de lesión neoplásica subyacente.

Pruebas laboratorio

Estudio de líquido pleural exudado amarillo claro con pH 7,4.

Citobioquímica: recuento de hematíes 200 células/mm^3, recuento de leucocitos 70 células/mm^3 mononucleares 97.2%, polimorfonucleares 2,8%, glucosa 113 mg/dL, proteínas totales 4,6 g/dL, albumina 3,4 g/dL, LDH 527 g/dL.

Estudio citológico: Células de mediano tamaño que se presentan en nidos celulares intensamente basófilas con uno o más núcleos fuertemente visibles, se presencia canibalismo y mitosis, abundantes macrófagos y algunas células mesoteliales de aspecto reactivo. Además, se observan algunas células con un núcleo desplazado completamente contra la cara interna de la membrana citoplasmática debido a una gran vacuola transparente. Este tipo de célula se denomina células en anillo de sello.

Ampliación del estudio:

Marcador tumoral	Suero	Valores de Referencia	Líquido pleural	Ratio
CEA (ng/mL)	2,1	0-6,3	1,3	0,72
CA 15.3 (U/mL)	16	0-32	120	8,82
CA 19.9 (U/mL)	9	0-35	1,1	0,144

En nuestro laboratorio el punto de corte establecido para el ratio de los marcadores tumorales como sugestivo de malignidad es mayor a 1,2.

Discusión: Diagnóstico: Tras el estudio bioquímico donde se presenta un aumento del ratio CA 15.3 y el estudio citológico que sugiere infiltración de células de estirpe tumoral, se realiza el informe clínico de laboratorio donde se describen los hallazgos anteriormente citados y se recomienda realizar estudio en Anatomía Patológica.

Anatomía patológica diagnostica mesotelioma maligno epiteloide de patrón tubular, grado nuclear I. Muestra serosa con proliferación neoplásica maligna de células de habito epiteloide, se disponen formando pequeñas estructuras tubulares en un estroma desmoplásico. Las células tumorales muestran una leve atipia nuclear. El estudio inmunohistoquímico muestra expresión por las células neoplásicas de calretinina y WT1, con pérdida de la expresión nuclear de BAP1 y negatividad para BerEp4 y claudina-4.

Evolución: El paciente al ser mayor de 70 años la opción quirúrgica a priori no es la más idónea y por ello, se sometió a tratamiento oncológico sistémico.

El mesotelioma maligno es un tumor agresivo cuyo principal factor de riesgo es la exposición al asbesto. Los pacientes suelen cursar con disnea y dolor torácico asociado a derrame pleural. La incidencia de esta enfermedad está en aumento y se espera un pico para los próximos 10-20 años.

El estudio citológico celular, de marcadores tumorales y de anatomía patológica son fundamentales en el laboratorio de urgencias para favorecer una adecuada orientación diagnóstica de esta enfermedad.

Bibliografía:

1. García Atienza E.M et al. Mesotelioma pleural maligno. Medicina Paliativa. Vol. 24n.1, 2017, pp. 47-50.
2. Trapé Pujol, J. Marcadores tumorales en los derrames serosos. Curso de educación continuada en el Laboratorio Clínico SEQC ML. 20182019. Ed. Cont. Lab. Clin 38: 45 – 56.

839
IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN RECURRENTE EN RAD51D EN POBLACIÓN CANARIA

T. Hernández Lemes, A.M. Sánchez De Abajo, N. Andrés Miguel, C. Tapia Artiles, E. Juárez López, J. Paco Ferreira, H. Cabrera Valido, M. Kassih Ibrahim.

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

Introducción: Variantes patogénicas (VP) en los genes *RAD51C* y *RAD51D* se asocian a cáncer de mama (CM) y ovario (CO) hereditario. Estos genes participan en la reparación del ADN por recombinación homóloga (RH). La disfunción de este mecanismo desencadena inestabilidad genómica, pudiendo ocasionar traslocación cromosómica, deleción, amplificación o pérdida de heterocigocidad. Estas alteraciones suponen un factor de susceptibilidad para desarrollo del cáncer.

Objetivo: Conocer la frecuencia y espectro de mutaciones en los genes *RAD51C* y *RAD51D* en familias con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario en población canaria.

Material y métodos: El estudio de *RAD51C* y *RAD51D* se realizó en 500 probandos pertenecientes a familias de población canaria con antecedentes oncológicos de cáncer de mama y/o cáncer de ovario. El estudio se realizó mediante captura de las regiones exónicas de interés utilizando el OncoKitDx (IDT), generación de librerías y posterior ultrasecuenciación en la plataforma Miseq sequencing system (Illumina). El análisis bioinformático se hizo con Data Genomics Exome Pipeline y el análisis de las CNVs (Copy Number Variation) se realizó con VarSeq de GoldenHelix. Una vez identificadas las variantes, se confirmaron mediante secuenciación Sanger (Genetic Analyzer 3130Xlb, Applied Biosystem).

Resultados: Se han identificado variantes patogénicas en 10 de las 500 familias estudiadas, 8 en *RAD51D* (1 variante común en las 8 familias), con una frecuencia mutacional del 1,6% y 2 en *RAD51C* (2 variantes distintas) con una frecuencia del 0,4%.

En *RAD51C* las variantes patogénicas encontradas fueron c.657T>C (p.L219S) de tipo missense (ocasiona un cambio de aminoácido) y c.709C>T (p.Arg237*) de tipo *nonsense* (produce un codón de parada) ambas ya descritas en otras poblaciones. De las variantes detectadas en RAD51C, una fue en una familia con cáncer de mama y ovario mientras que la otra fue en una familia con cáncer de mama exclusivamente.

De las 8 familias con mutación en *RAD51D,* todas compartían la misma variante patogénica c.694C>T (pR232*), esta mutación es del tipo *nonsense,* previamente descrita en otras poblaciones. De estas familias, 4 de ellas eran familias con cáncer de mama y ovario, 2 de ellas solo presentaban cáncer de mama y en las otras 2 solo cáncer de ovario.

Conclusión: La prevalencia mutacional encontrada en *RAD51C* y *RAD51D* fue del 0,4% y 1,6% respectivamente en nuestra población, lo que se asemeja a lo encontrado en la bibliografía para otras poblaciones, oscilando entre un 0% y 2,9% para el RAD51C y entre 0,2% y 2,1% para el *RAD51D*

La identificación de la variante recurrente de *RAD51D* en las 8 familias nos sugirió la posibilidad de un efecto fundador al proceder todas las familias de la isla de Gran Canaria, lo que podría reforzar dicha hipótesis. Para confirmar el efecto fundador será necesario un estudio de haplotipos.

Bibliografía:

- Sánchez Bermúdez. A. RAD51C y RAD51D en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Medicina de Laboratorio 2020;1(3):108-119
- Madriaga L, Alexandra. Mutaciones en el gen RAD51 en el cáncer de ovario familiar: una revisión de la literatura. *Revista chilena de ginecología y obstetricia,* 2015, vol.80, pp.166-174.

840
IMPLANTACIÓN DE LA CITOMETRIA DE FLUJO PARA EL ESTUDIO DE LAS CÉLULAS DE ALTA FLUORESCENCIA EN DERRAMES SEROSOS MALIGNOS

M.D.C. Esteban De Celis, R. Rubio Sánchez, M. Giménez Blanco, M. Zárate Bertolini, M.D.M. Viloria Peñas.

Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Introducción: En la investigación diagnóstica de muchos pacientes es fundamental el análisis de los fluidos biológicos y requiere un abordaje multidisciplinar por parte de los laboratorios bioquímicos, microbiológicos y anatomopatológicos.

La citometría de flujo empleada en el Laboratorio de Urgencias permite identificar las células de alta fluorescencia

(HF), entre las que se incluyen las células mesoteliales, las reactivas, los macrófagos y las células neoplásicas. Estas células se caracterizan por poseer una elevada relación núcleo-citoplasma y un alto contenido en ácidos nucleicos. Los derrames malignos se caracterizan por ser líquidos de tipo exudativo con presencia de células neoplásicas malignas.

Objetivo: Evaluar la utilidad del recuento de células de HF en el diagnóstico de derrames serosos malignos.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de los líquidos ascíticos (LA) y pleurales (LP) analizados en el analizador Sysmex XN (Roche Diagnostics) durante 16 meses (septiembre 2020 - diciembre 2021). Se incluyeron los líquidos con más de 50 células/mm3 y un porcentaje de células de HF igual o superior al 5%, quedándonos con el primero analizado de cada paciente. La etiología neoplásica de los líquidos se estableció mediante la identificación de células neoplásicas en el estudio anatomopatológico. La sensibilidad se analizó mediante la curva de la Característica Operativa del Receptor (ROC), utilizando para ello el programa estadístico MedCalc v.18.9.

Resultados: Se incluyeron 229 líquidos biológicos, siendo 114 LA y 115 LP. Del total de líquidos analizados, 92 (40,2%) correspondían a derrames de origen neoplásico; 8 pacientes oncológicos no tenían estudio anatomopatológico del líquido y fueron diagnosticados con posterioridad al análisis del líquido en el Laboratorio de Urgencias.

Los 137 (59,8%) pacientes no oncológicos con un porcentaje de células de HF superior al 10% presentaron los siguientes diagnósticos principales: 73 cirrosis alcohólica, 39 insuficiencia cardíaca congestiva y 25 patologías variadas.

Según el análisis estadístico realizado, el punto de corte del 10% en las células de HF, el más utilizado por los laboratorios, presenta una sensibilidad del 54,4%, mientras que el punto de corte del 5% tiene una sensibilidad del 87,0%.

Conclusión: El análisis de los líquidos biológicos en el Laboratorio de Urgencias proporciona información relevante y complementaria a los resultados de las pruebas de imagen y al estudio anatomopatológico permitiendo una rápida orientación diagnóstica inicial.

La identificación de células neoplásicas mediante la implantación de la citometría de flujo en el manejo de derrames serosos es útil como herramienta de apoyo a la hora de priorizar el estudio anatomopatológico de los líquidos.

La falta de consenso respecto a qué porcentaje de células de HF debe ser considerado como criterio para la comunicación de la presencia de las mismas hace necesario que cada centro hospitalario diseñe algoritmos propios con puntos de corte específicos que permitan optimizar el flujo de trabajo.

Un informe de laboratorio con el porcentaje de células de HF hubiera permitido sospechar una etiología neoplásica en los 8 pacientes anteriores, enviando el líquido al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio y permitiendo un diagnóstico más rápido.

Bibliografía:

- Merino A et al. (2017): Citología y bioquímica de los líquidos biológicos. Ed Cont Lab Clín; 28: 112-135.
- Labaere D et al. (2015): Detection of malignant cells in serous body fluids by counting high-fluorescent cells on the Sysmex XN-2000 hematology analyzer. Int J Lab Hematol. 37(5):715.
- Xu W et al. (2016): Evaluation of Sysmex XN-1000 hematology analyzer for cell count and screening of malignant cells of serous cavity effusion. Medicine (Baltimore). 96(27):e7433.

841
IMPLICACIÓN CLÍNICA DEL CAMBIO DE MÉTODO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE TIROGLOBULINA Y ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA

S. Deza Casquero, A. Sandúa Condado, S. Calleja Aznárez, P. Fernández Tomás, J. Maroto García, E. Alegre Martínez, Á. González Hernández.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción: La tiroglobulina (Tg) es el principal marcador tumoral de seguimiento del cáncer de tiroides. La American Thyroid Association[2] clasifica a los pacientes según la Tg en respuesta excelente (≤0,2 ng/mL), indeterminada (0,2-1 ng/mL) y bioquímica incompleta (>1 ng/mL). Alrededor de un 20% de los pacientes presentan anticuerpos antitiroglobulina (Ac anti-Tg) causando interferencias analíticas que impiden su correcta cuantificación.

Objetivos: Evaluar cómo un cambio de método podría afectar a la clasificación de pacientes con cáncer de tiroides.

Material y método: Se cuantificaron los niveles de Tg y Ac anti-Tg en muestras de suero de 82 pacientes con cáncer de tiroides en los autoanalizadores Access (Beckman Coulter) y Cobas 8000 (Roche Diagnostics). Se utilizaron los puntos de corte de Ac anti-Tg de 4 UI/mL para Beckman y 115 UI/mL para Roche, en este último adicionalmente otro de 43,49 UI/mL según se describe en la bibliografía[3].

Se realizó un análisis de regresión, análisis de diferencias mediante Bland-Altman y de la concordancia mediante el índice kappa de Cohen. Los límites de cuantificación de Tg se estudiaron utilizando Liquichek Tumor Marker (BIO-RAD) con un límite del 20% de coeficiente de variación.

Resultados: Se obtuvo un límite de cuantificación de Tg por el método Roche de 0,05 ng/mL, inferior al propuesto (0,1 ng/mL). La recta de regresión para la Tg presentó una R^2 de 0,947 ($p<0,01$), muy superior a la de los Ac anti-Tg, de 0,366 ($p<0,01$). Se detectó un error sistemático proporcional en ambas magnitudes, observándose niveles mayores con Roche.

Se observó una concordancia casi perfecta para la Tg (índice kappa=0,901, Tabla 1), aunque implicó un cambio de clasificación del 6% de los pacientes. Dos pacientes con respuesta indeterminada mediante Beckman, se reclasificaron como incompleta con Roche. Dos pacientes con respuesta excelente con Roche resultaron en incompleta con Beckman. Estos pacientes tenían anticuerpos positivos por ambos métodos. Para los Ac anti-Tg, empleando el punto de corte de 115 UI/mL, la concordancia fue sustancial (índice kappa=0,631, Tabla 2). Con el punto de corte de 43,69 UI/mL, la concordancia mejoró ligeramente (índice kappa=0,650, Tabla 2). No obstante, el 17 y 15% de los pacientes, respectivamente, eran positivos solamente por un método de detección de Ac y la reclasificación fue del 16%.

Conclusión: El cambio de metodología en la cuantificación de Tg puede suponer una reclasificación de los pacientes con cáncer de tiroides, aunque exista una alta concordancia y correlación entre métodos. Para los Ac

anti-Tg los métodos no son intercambiables y su presencia puede afectar a la cuantificación de Tg por cada método de manera diferencial.

Tabla 1. Clasificación de muestras de Tg.

Tg (ng/mL)		Roche			
		≤0,2	0,2-1	>1	Total
Access	≤0,2	28	0	0	28
	0,2-1	1	12	2	15
	>1	2	0	37	39
	Total	31	12	39	82

Tabla 2. Clasificación de muestras de Ac anti-Tg.

Ac- Tg (UI/mL)		Roche				
		Negativo (<115)	Positivo (>115)	Negativo (<43,69)	Positivo (>43,69)	Total
Access	Negativo (<4)	49	5	47	7	54
	Positivo (>4)	9	19	6	22	28
	Total	58	24	53	29	82

Bibliografía:
- Van Kinschot. "Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies: assay-dependent management consequences in patients with differentiated thyroid carcinoma" Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), vol. 60, no. 5, 2022, pp. 756-765.
- Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.
- D'Aurizio, Definition of the upper reference limit for thyroglobulin antibodies according to the National Academy of Clinical Biochemistry guidelines: comparison of eleven different automated methods. Autoimmun Highlights 8, 8 (2017). https://doi.org/10.1007/s13317-017-0096-3.

842
IMPORTANCIA DE INFORMAR LOS MARCADORES TUMORALES

D. Nava Cedeño, N.F. Pascual Gomez, P. Sanz Martin, E. Gómez Palacios, C. Núñez De Arenas Liberos, M.A. Sanz De Benito.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: Los marcadores tumorales (MT) son un amplio espectro de moléculas (antígenos asociados a tumores, inmunoglobulinas, enzimas, proteínas específicas, metabolitos) producidas o inducidas por las células neoplásicas, las cuales son susceptibles de ser detectadas y medidas cuantitativamente por métodos inmunoquímicos, en tejidos y fluidos corporales con la finalidad de indicar o revelar la presencia de un cáncer. Adicionalmente es importante resaltar que la mayoría de los MT no son sintetizados sólo por las células neoplásicas, sino también por células normales, debido a que los MT no son altamente específicos, un resultado dentro de los rangos de referencia, no excluye el diagnóstico de neoplasia, igualmente la elevación de estos, no confirma el diagnóstico de un proceso neoplásico. Uno de los fundamentos para determinar si la elevación de un MT se debe a un proceso neoplásico o no, es excluir las principales causas de falsos positivos.

Caso clínico: Paciente femenina de 70 años de edad quien ingresa a Medicina Interna en Junio 2022 por síndrome asteniforme y pancitopenia por lo que le solicitan marcadores tumorales. Se le realiza un frotis en SP y ante la elevada sospecha de origen carencial, se amplia niveles de vitamina B12, evidenciándose:

Determinaciones	Junio 2021	Julio 2021	Septiembre 2021
Hemoglobina (gr/dl)	8.9	13.0	15
VCM (fL)	117.6	112.3	85.8
Plaquetas (miles/mm³)	62	100	177
Leucocitos (miles/mm³)	3.73	4.74	4.81
Creatinina (mg/dl)	0.48	0.58	0.92
Bilirrubina total (mg/dl)	1.14	0.55	0.40
AST (U/L)	31	25	23
ALT(U/L)	19	34	28
GGT(U/L)	51	133	
Fosfatasa Alcalina (U/L)	38	57	
CEA (ng/ml)	2.72		
Ca 15.3(U/ml)	**99.9**	**50.2**	**26.1**
Vitamina B12 (pg/ml)	<187	283	439
Ac. APCA (triple tejido)		Positivo (1/320)	
Ac. Anti APCA y FI (Inmunoblot)		Positivo	

Informe del laboratorio Junio 2021: Elevaciones del Ca 15.3 se pueden deber a enfermedades autoinmunes, déficit de cianocobalamina, entre otros. Se recomienda tratar el déficit y realizar control evolutivo del marcador y niveles de vitamina B12 en un mes.

Informe del laboratorio Julio 2021: Se evidencia una disminución significativa del Ca 15.3 con respecto a la determinación anterior, se podría deber al tratamiento del déficit de cianocobalamina. Se sugiere control evolutivo en un mes.

Informe del laboratorio Septiembre 2021: Se evidencia una cinética dentada del Ca 15.3 sugestiva de procesos benignos.

Diagnóstico:
- Anemia perniciosa con ingreso por pancitopenia.
- Falso positivo de Ca 15.3 debido a déficit de vitamina B12.

Discusión: Los marcadores tumorales no son específicos y puede ser sintetizados por células normales, de ahí la importancia de no solamente sean informados, si no interpretados por un facultativo que conozca las posibles causas de falsos positivos según cada MT, los umbrales de probabilidad de neoplasia y que pueda ampliar pruebas pertinentes en base a los resultados que van obteniéndose. La principal vía de eliminación de los MT es la renal y de

metabolización hepática, por lo que no deben interpretarse de manera aislada, si no asociados a determinaciones de la función renal y hepática para su adecuada valoración.

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, R., et al. "Principales causas de falsos positivos en los resultados de marcadores tumorales en suero." (2013).
- 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).

843
IMPORTANCIA DEL INFORME DE LABORATORIO DE MARCADORES TUMORALES

J. Luaces Puente, S.M. Lorenzo Hernández, M. García De Burgos, V. Villalta Robles, F.J. Ruiz Cosano, B. Gálvez Heredia, R. Caro Narros, P. Tajada Alegre.

Hospital General, Segovia.

Introducción: El mesotelioma peritoneal es una entidad de escasa incidencia. Está asociado a la exposición crónica a tóxicos y contaminantes. Constituye la neoplasia primaria más común de la serosa peritoneal, manifestándose de forma localmente agresiva con un difícil manejo terapéutico.

Exposición del caso: Varón de 79 años, exfumador (60 cigarrillos/día), enolismo, hipertenso, sin exposiciones a asbesto conocidas. Antecedentes neoplásicos: adenocarcinoma de próstata tratado en 2014. Acude a Urgencias por cuadro diarreico de tres semanas de evolución, malestar general, vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso y oliguria con episodios de anuria. La analítica manifiesta acidosis metabólica (*pH*: 7.13; HCO_3^-: 5 mmol/L; *lactato*: 3,8 mmol/L) con deterioro de la función renal (*creatinina*: 10,94 mg/dL; *urea*: 264 mg/dL; *estimación filtrado glomerular (CKD-EPI)*: 4 mL/min/1,73 m^2) y cuadro compatible con sepsis abdominal (*procalcitonina*: 1,84 ng/mL; *PCR*: 13,33 mg/dL; *leucocitos*: 22,73·10^3/µL, 94% *neutrófilos*). Ingreso en UCI durante 4 días. Diagnóstico: shock séptico de origen abdominal. Se inicia tratamiento antibiótico empírico.

Ante persistencia de síndrome febril, con todos los cultivos negativos salvo cultivo de punta de catéter (*S. epidermidis* >15 UFC/placa, en tratamiento con daptomicina-meropenem), se decide la realización de pruebas de imagen y marcadores tumorales (MT) para descartar origen no infeccioso. En TAC abdominal se objetivan lesiones compatibles con peritonitis versus carcinomatosis peritoneal. MT: elevación moderada de CA 15.3 e incremento importante de CYFRA 21.1 (*Tabla 1*). Informe del Laboratorio: MT indicativos de neoplasia avanzada de posible origen mesotelial o urotelial. El caso se presenta en el Comité de Tumores, en el que se prioriza la causa infecciosa. Desde el Laboratorio se insiste en la correlación de los marcadores con neoplasia avanzada, por lo que se realiza una punción aspiración con aguja fina de nódulo peritoneal. Informe de Anatomía Patológica: citología sin evidencia de malignidad. Dado el informe de Laboratorio, se realiza una biopsia con aguja gruesa (BAG) y se repite el CYFRA 21.1. Se observa un incremento significativo de éste respecto a previo (282.3 ng/mL), lo que descarta que se trate de un falso positivo. La BAG se informa como biopsia compatible histológica e inmunofenotípicamente con mesotelioma maligno.

Discusión: Este patrón con incremento leve de CA 15.3 e importante de CYFRA 21.1 nos podría orientar a un origen mamario o pulmonar tipo adenocarcinoma. No obstante, la elevación tan marcada de CYFRA 21.1 respecto a los otros marcadores es típica de neoplasias uroteliales y mesoteliales. Teniendo en cuenta el contexto clínico con nodularidad y engrosamiento del peritoneo, la principal sospecha debe ser origen mesotelial. En caso de duda, siempre es recomendable repetir el marcador pasadas 2-3 semanas para valorar evolución y descartar un falso positivo. Ante un resultado de marcadores tumorales indicativos de neoplasia es muy importante que el informe de laboratorio sea contundente y siempre en concordancia con la clínica del paciente.

Tabla 1.

MT	CEA (ng/mL)	CA 19.9 (UI/mL)	CA 72.4 (UI/mL)	AFP (UI/mL)	CA 15.3 (UI/mL)	CYFRA 21.1 (ng/mL)	SCC (ng/mL)	NSE (ng/mL)	proGRP (pg/mL)
Valor	1,60	6,47	5,42	0,62	110,30	103,30	1,46	11,95	56,08

Bibliografía:

- Richard H *et al*. *Malignant peritoneal mesothelioma:* **Epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, and staging**. *UpToDate*. 2021.
- Molina R *et al*. **Utilidad clinica de los marcadores tumorales. Estado actual y perspectivas de futuro III**. Unidad de Oncobiología. Hospital Clínic de Barcelona. Editado por Roche Diagnostics S.L. 2011.

844
MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL, CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS Y CORRELACIÓN CON MARCADORES TUMORALES E INFLAMATORIOS

D. Acevedo León, C. Bañuls Morant, N. Estañ Capell, R. Arroyo Montañés, E. Naranjo Morillo, G. Sáez Tormo.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de muerte por cáncer en los países industrializados, según datos de Globocan 2020. En España supone la segunda causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres tras los tumores de pulmón y mama, respectivamente. Las especies reactivas del oxígeno pueden causar estrés oxidativo (EO) a nivel celular, produciendo modificación del ADN, alteración de proteínas y peroxidación lipídica. Se sabe que el EO y la inflamación juegan un papel importante en las enfermedades crónicas, incluido el cáncer y específicamente el CRC. Ningún marcador tumoral identificado hasta el momento es suficientemente sensible o específico para que pueda usarse únicamente

como examen para su detección. Por ello, la identificación de nuevos biomarcadores que permitan reconocer fases tempranas de la enfermedad, es de gran importancia para su diagnóstico precoz.

Objetivos: Estudiar marcadores de EO en pacientes con CCR, sus características diagnósticas y correlación con marcadores tumorales e inflamatorios.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo que incluyó 80 pacientes y 60 controles sanos, determinando en ambos grupos los marcadores de EO catalasa (CAT) y sistema glutatión en suero (GSH o glutatión reducido, GSSG o glutatión oxidativo y su relación GSSG/GSH); 8-oxo-7'8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxodG) y F2-isoprotanos (F2-IsoPs) en orina, los marcadores tumorales CEA y CA 19.9 e inflamatorios (leucocitos, neutrófilos, índice N/L, plaquetas, fibrinógeno, PCR e IL-6).

Resultados:

Marcador (Unidades)	Controles n=60	Pacientes n=80	p*ajustada
CAT (mU/mL)[a]	229,7±45,6	149,4±54,2	<0,001
GSH (µmol/mL)[a]	5,94±0,79	2,69±0,96	<0,001
GSSG (µmol/mL)[a]	0,45±0,16	1,10±0,47	<0,001
GSSG/GSH (%)[a]	8,17±2,74	51,3±31,4	<0,001
8-oxodG (nmol/mmol crea)[b]	2,84±1,44	12,9±5,48	<0,001
F2-IsoPs (pg/mg crea)[b]	18,4±9,12	109,7±51,0	<0,001
CEA (ng/mL)[a]	2,35±1,15	7,51±11,0	0,004
CA 19.9 (UI/mL)[a]	9,03±6,53	23,0±30,4	0,011

Marcadores basales de estrés oxidativo y tumorales en suero (a) y orina (b); *p ajustada por edad e Índice de masa corporal; n: número de casos.

Marcador	Cut-off	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exactitud (%)
CEA (ng/mL)	4,95	26,3	100	100	50,4	57,8
CA 19.9 (UI/mL)	40	17,5	100	100	47,6	52,9
CAT (mU/mL)[a]	191*	80,0	91,7	92,8	77,5	85,0
GSH (µmol/mL)[a]	3,17*	78,8	100	100	77,9	87,9
GSSG (µmol/mL)[a]	0,73	75,0	98,3	98,4	74,7	85,0
GSSG/GSH (%)[a]	14,3	98,8	98,3	92,8	98,3	98,6
8-oxodG (nmol/mmol crea)[b]	5,87	92,5	98,3	98,7	90,8	95,0
F2-IsoPs (pg/mg crea)[b]	94,5	78,8	100	100	77,9	87,9

Pruebas diagnósticas de los marcadores de tumorales y de estrés oxidativo en suero (a) y orina (b). *Prueba positiva por debajo del cut-off; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

La comparación de medias entre pacientes y controles presentó diferencias altamente significativas en todos los marcadores de EO, con alta sensibilidad y especificidad, a diferencia de CEA y CA 19.9. Los marcadores inflamatorios correlacionaron con todos los marcadores de EO, excepto la PCR.

Conclusiones: A la vista de los resultados obtenidos, los marcadores de EO pueden constituir una herramienta de apoyo útil en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Bibliografía:

1. GLOBOCAN 2020: Colorectal Cancer. Available online: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact sheet.pdf
2. Guo C, Li X, Wang R, Yu J, Ye M, Mao L, et al. Association between oxidative DNA damage and risk of colorectal cancer: Sensitive determination of urinary 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine by UPLC-MS/ MS analysis. Sci Rep. 2016 Sep 2;6:32581. doi:10.1038/srep32581
3. Chang D, Wang F, Zhao YS, Pan HZ. Evaluation of oxidative stress in colorectal cancer patients. Biomed Environ Sci. 2008 Aug;21(4): 286-9.doi: https://doi.org/10.1016/s0895-3988(08)60043-4.

845
PACIENTE DIAGNOSTICADO CON CARCINOMA PULMONAR GRACIAS AL USO DE MARCADORES TUMORALES EN DERRAME PLEURAL

D. Núñez Jurado, J. Montenegro Martínez, M. Santana Morales, J.M. Guerrero Montávez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: El derrame pleural maligno se define como la acumulación de una cantidad significativa de exudado en el espacio pleural, acompañada de la presencia de células malignas o tejido tumoral. Esta entidad afecta aproximadamente al 15% de los pacientes con enfermedades neoplásicas durante el curso de su enfermedad y es el diagnóstico más importante a excluir en los derrames pleurales unilaterales.

Exposición del caso: Varón de 84 años exfumador con consumo durante más de 30 años con un índice de paquetes de cigarrillos anuales (IPA) de 90 y sigmoidectomía en 2010 sin evidencias de recidiva actualmente, ingresa por disnea de 10 días de evolución con fatiga, astenia y tos ocasional escasamente productiva con expectoración amarillenta. No refiere dolor centrotorácico, síndrome constitucional asociado, fiebre ni hemoptisis. Durante la exploración llamó la atención una abolición del murmullo vesicular en el hemitórax derecho hasta campos medio-alto. En la radiografía de tórax se apreció un voluminoso derrame pleural derecho y una atelectasia laminar pasiva con características radiológicas sugestivas de adenopatías subcarinales-paratraqueales. Se realizó una toracocentesis diagnóstica y evacuadora con extracción de 840 mL cuyo líquido presentaba características serohemáticas. Los resultados del análisis de líquido pleural y de sangre se muestran en la siguiente tabla:

	Líquido	***Sangre***
Leucocitos (x10³/µL)	1,74	8,92
Mononucleares (%)	99	23,9
Polimorfonucleares (%)	1	76,1
Glucosa (mg/dL)	123	144
Proteínas (g/dL)	4,2	7,2
LDH (U/L)	361	215

Según los criterios de Light, se clasificó como un exudado con predominio mononuclear linfocítico. Además, se analizó

la adenosina desaminasa y el pro-péptido natriurético N-terminal (NT-proBNP) cuyos valores se encontraban dentro de la normalidad. Dado que el citómetro detectó un 5% de células de alta fluorescencia, se llevó a cabo un examen microscópico del líquido pleural, observándose células de gran tamaño con una relación núcleo/citoplasma aumentada e intensa basofilia. En base a las características de estas células, se decidió desde el laboratorio de urgencias medir el marcador tumoral antígeno carcinoembrionario (CEA) tanto en líquido pleural como en suero obteniéndose un valor de 152 y 22,9 ng/mL respectivamente. Esto permitió diagnosticar desde el laboratorio el derrame pleural como maligno al existir un elevado ratio liquido/suero de CEA indicando una producción local de este marcador tumoral. Una semana más tarde, el servicio de anatomía patológica confirmó la presencia de un carcinoma pulmonar no microcítico poco diferenciado.

Discusión: El derrame pleural es una complicación frecuente de la neoplasia maligna avanzada con una importante morbilidad y mortalidad asociadas. El correcto análisis del líquido pleural a través de parámetros bioquímicos constituye una importante fuente de información que permite determinar su etiología y tratamiento adecuado. En este caso, al realizar el examen microscópico del líquido pleural y ampliar desde el laboratorio la determinación del CEA, se pudo comprobar a través del ratio líquido/suero que se trataba de un derrame pleural maligno secundario a un adenocarcinoma de pulmón.

Bibliografía:

- Dixit R et al. Diagnosis and management options in malignant pleural effusions. Lung India. 2017 Mar-Apr;34(2):160-166.

846
PROPUESTA DE MEJORAS DEL PROGRAMA DE CRIBADO DE CANCER COLORECTAL (CCR)

F.J. Ruiz Cosano, B. Heredia Galvez, M. García De Burgos, J. Esteban López, S.M. Lorenzo Hernández, M.V. Villalta Robles, P. Tajada Alegre, M.R. Caro Narros.

Hospital General, Segovia.

Introducción: Los marcadores tumorales son de gran utilidad para el seguimiento y en ocasiones para el diagnóstico de neoplasias, definición NIC:

"Sustancia que se encuentra en tejidos, sangre, médula ósea u otros líquidos del cuerpo, y que a veces es un signo de cáncer o determinadas afecciones benignas (no cancerosas)."

El actual cribado de CCR de las CCAA se basa en test sangre oculta en heces (SOH) y si esta resulta positiva se realiza una colonoscopia. Aunque observamos un tiempo de demora de hasta dos meses para realizar la colonoscopia. El antígeno carcinoembrionario (CEA) es un marcador de seguimiento del tratamiento de cáncer de colon, su uso combinado o apoyado con SOH puede resultar una estrategia complementaria como herramienta de cribado.

Objetivo: Valorar la realización de CEA en los pacientes con test de CCR (SOH) positivo, con el objetivo de realizar un cribado más completo, puesto que:

- Un positivo de CEA podría agilizar los trámites para la realización de colonoscopia preferente, ya la sensibilidad del CEA para cáncer colon es del 25 % en estadios tempranos y en el 75 % en estadios avanzados.
- Además, las nuevas guías clínicas recomiendan tener un valor de CEA previo a la cirugía o tratamiento como nivel de base a partir del cual valorar progresiones o recidivas.

Materiales y métodos: A los pacientes provenientes del programa CCR cuya determinación de SOH (OC-Sensor Mini/Menarini) es positiva > 100 ng/ml, hemos añadido la determinación de marcador tumoral CEA (Inmunoanálisis ADVIA ***Centaur XP***/Siemens), durante los últimos 8 meses en nuestra área de salud.

Resultados: Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

35 CEA añadidos a pacientes con SOH > 100 (ng/ml)	2 pacientes con CEA > 5 ng/ml	**2 presentan carcinoma colon infiltrante.**
	33 pacientes CEA < 5ng/ml	**1 paciente presenta carcinoma colon infiltrante**
		6 pacientes presentan pólipos o micro-pólipos que han requerido extirpación asa fría.
		23 pacientes no presentan patología.
		3 pacientes sin endoscopia por causa desconocida

Conclusiones: Basándonos en los resultados, estos no son concordantes y no justifican la realización del MT CEA a los pacientes que presentan SOH positiva, además los 2 casos positivos que presentan cáncer son de CEA mayor de 20 ng/ml (22 y 25 ng/ml); valores muy altos que ya son indicativos de cáncer y que desvirtuan los resultados. A pesar de esto, proponermos realizar el CEA a estos pacientes como propuesta de mejora del CCR por dos motivos:

- Priorizar y adelantar la colonoscopia a pacientes con CEA > VN, y asi no retrasar un posible diagnóstico precoz.
- En base a las recomendaciones de sociedades científicas y actuales oncoguías* recomiendan medir el CEA previo a la cirugía, como marcador pronóstico, para plantear el abordaje terapéutico (junto con otros parámetros) y durante el seguimiento como marcador precoz de recidiva.

Los resultados nos indican que son necesarios más datos para extraer y confirmar aseveraciones, con una "n" mayor aportaríamos más consistencia y mejores conclusiones.

Bibliografía:

- Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. SANIDAD 2010. MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL.
- CÁNCER COLORRECTAL Guía para la gestión integrada de procesos asistenciales relacionados con el Cáncer: "PROYECTO ONCOGUÍAS".
- Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? M J Duffy [1].

847
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR COMO DEBUT DE UN TUMOR GERMINAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Aldana Garzón[1], B. Lara Del Río[2], A. Perojil Jiménez[1], M.D.S. López Vélez[1], T. De Haro Muñóz[1].

[1]Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada; [2]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con cáncer es cinco veces más alta que en la población general y siete veces más en los pacientes con cáncer activo. Es un factor pronóstico adverso que condiciona consecuencias negativas en cuanto a morbimortalidad, y constituye la segunda causa de muerte en estos pacientes. La incidencia se ve aumentada cuando el paciente presenta cáncer metastásico, teniendo esta situación mayor riesgo de ETV que el cáncer localizado. Entre la etiopatogenia, se encuentra la producción por parte de las células tumorales de determinados factores biológicos que promueven un estado de hipercoagulabilidad.

Exposición del caso: Paciente de 27 años que ingresa en Unidad de Cuidados Intensivos por tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral con sobrecarga de cavidades derechas. Se realizó trombectomía mecánica por aspiración de arteria pulmonar izquierda, extrayéndose gran carga trombótica.

Se realiza un TAC donde se evidencian nódulos pulmonares múltiples compatibles con metástasis "en suelta de globos" y adenopatías retroperitoneales probablemente secundarios a neoplasia no visible por la exploración realizada.

En la valoración por parte de Urología se sospecha de que los hallazgos encontrados sean secundarios a un cáncer testicular, por lo que se solicita ecografía testicular y analítica con marcadores tumorales.

Los resultados de los marcadores fueron los siguientes:

Coriogonadotropina (β total)	α-fetoproteína	Lactato deshidrogenasa
308 mUI/mL	232,4 ng/mL	1262 U/L

Desde el laboratorio, se contactó con el clínico que llevaba al paciente para comunicar los resultados obtenidos, indicando el elevado riesgo que tenía el paciente de tener un tumor germinal. Además, los resultados de los marcadores permitían obtener otro tipo de información: el hecho de que la α-fetoproteína esté elevada, y no solo la lactato deshidrogenasa y la coriogonadotropina, indica que se trataba de un tumor germinal no seminomatoso, hallazgo que se confirmó posteriormente por parte de Anatomía Patológica.

Finalmente, la ecografía testicular permitió obtener el diagnóstico definitivo de tumor testicular izquierdo con metástasis pulmonar.

Discusión: La determinación de marcadores tumorales permite acortar el proceso diagnóstico, reforzando la sospecha de tumor. Una correcta interpretación de los mismos por parte del laboratorio aporta al clínico información esencial acerca de la estratificación y el pronóstico de la enfermedad de forma precoz.

Bibliografía

- Pachón Olmos V., et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. Med Clin, 2015; 144 (Supl 1): 3-15.
- Grogan KM, Wong C, Nutescu EA, Shord SS. Examining differences in weekly warfarin dose in patients with and without cancer. Ther Drug Monit. 2007;29:638-43.
- Saif MW et al. Interaction between capecitabine and gemcitabine with warfarin in a patient with pancreatic cancer. JOP, 9. 2008.739-43.
- Benedito Pérez de Inestrosa T., et al. Un paciente con tumor testicular. Rev Clin Med Fam, 5-3, 2012, 198-201.

848
TUMOR DESMOPLÁSICO INTRAABDOMINAL DE CÉLULAS PEQUEÑAS Y REDONDAS: A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Rodríguez Albo, S. Gundín Menéndez, J. Núñez Rodríguez, M. Mujika Martikorena, D. Sánchez Ospina, Á. Arrabal Alonso, R. Sáez De La Maleta Úbeda, M. Martín Palencia.

Hospital Universitario, Burgos.

Introducción: El tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas es un cáncer agresivo de reciente aparición. Suele presentarse en las superficies serosas del peritoneo abdominal, pudiendo diseminarse por vía hematógena con especial afinidad por el hígado.

Afecta principalmente a jóvenes y niños varones y se considera un tumor raro, ya que se han descrito aproximadamente unos 300 casos en todo el mundo. Tiene mal pronóstico, la supervivencia global a cinco años está estimada en solo un 15%.

Exposición del caso: Paciente de 7 años que acude a su pediatra de atención primaria por dolor abdominal intermitente de un año de duración. Tras realizar una analítica de control se observa elevación de enzimas hepáticas, por lo que es citada para consulta de gastroenterología pediátrica.

En consulta, los padres de la paciente aportan dos controles analíticos previos. A destacar:

	GOT (5-51 UI/L)	GPT (5-39 UI/L)	ALP (35-300 UI/L)	GGT (5-39 UI/L)
1er control		102 UI/L	376 UI/L	492 UI/L
2º control (tras dos meses)	131 UI/L	195 UI/L	392 UI/L	590 UI/L

Se realiza ecografía abdominal donde se observa hepatomegalia y se decide citar de nuevo a la paciente para valorar posible hepatopatía.

Pasados unos días, la paciente acude a urgencias pediátricas por persistencia del dolor abdominal. Se solicita una nueva analítica donde se mantiene la alteración del perfil hepático que presentaba en informes anteriores. Además, se realiza de nuevo una ecografía abdominal en la que se visualizan hallazgos sospechosos de neoplasia; por lo que se decide ingresar a la paciente y ampliar el estudio.

Se realizó estudio de marcadores tumorales que resultó

normal y el análisis hematológico concluyó que no había datos de infiltración en médula ósea por lo que se descartó un síndrome linfoproliferativo.

Para completar el estudio, se enviaron muestras de biopsia hepática a anatomía patológica que confirmaron la presencia de un tumor de células redondas pequeñas con características morfológicas e inmunohistoquímicas concordantes con "Tumor Desmoplásico de Células Pequeñas Intraabdominal".

Se estableció como tratamiento: cirugía asociada a quimioterapia intensiva y radioterapia. A pesar de esto, la supervivencia de la paciente no alcanzó los 4 años.

Discusión: Ante enfermedades tan agresivas como la de este caso, es importante establecer un diagnóstico temprano para poder iniciar el tratamiento lo antes posible.

El hallazgo de hipertransaminemia y elevación de otras enzimas hepáticas fue clave en la derivación de la paciente al hospital, ya que fue el único signo anómalo que presentó la paciente en la consulta con su pediatra. Esto permitió que se realizase un seguimiento exhaustivo de la menor desde la consulta de pediatría y, por tanto, que se descubriese y abordase el tumor de forma temprana.

En el diagnóstico diferencial de masa abdominal de origen maligno en paciente pediátrico, el manejo de los marcadores clásicos puede ser de utilidad en nefro y neuroblastomas, hepatoblastomas o en tumores germinales, comúnmente positivos para NSE, alfa-fetoproteína y HCG-beta en distinta combinación. Por contra, el tumor desmoplásico se caracteriza por la negatividad de todos ellos, marcando exclusivamente para desminas en tejido.

Bibliografía:

- Jayakrishnan T. Desmoplastic Small Round-cell Tumor: Retrospective Review of Institutional Data and Literature Review. Anticancer Res. 2021 Aug; 41(8):3859-3866.

849
UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE HE4 EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ASCITIS

S. Bérgamo Vázquez, C. González Fernández, L. González García, M. Sala Grau, J. Trapé Pujol.

ALTHAIA Xarxa Assistencial de Manresa - Fundació Privada, Manresa.

Introducción: Existen pocos estudios que analicen el uso en líquido ascítico (LA) del MT denominado proteína epididimal humana (HE4). La concentración podría ser útil para diferenciar entre pacientes con ascitis y cáncer u otros orígenes. Otras patologías diferentes a cáncer provocan en suero su aumento. Para determinar los posibles falsos positivos (FP) de HE4 se usan pruebas de laboratorio, filtrado glomerular (FG), adenosina desaminasa (ADA), proteína C reactiva (PCR), %polimorfonucleares (%PN).

Objetivos: Evaluar la utilidad diagnóstica de HE4 en neoplasias ginecológicas, comparando las concentraciones de este marcador entre ascitis de origen benigno y maligno, teniendo en cuenta los posibles FP.

Métodos: Se analizan de forma retrospectiva 114 líquidos ascíticos en los que se determina la concentración de HE4, ADA, %PN, PCR, FG.

El análisis de las curvas de eficacia diagnóstica (ROC) permitió buscar puntos de corte con especificidad del 100%. El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante *MedCalc® Statistical Software.*

Resultados: El único parámetro con diferencias estadísticamente significativas ($p<0.01$) entre neoplasias de origen ginecológico (media 5726 pmol/L) y otros tumores (media 811 pmol/L) fue el HE4.

Se observaron diferencias significativas entre el grupo con FG<29 mL/min (media HE4:700 pmol/L) y el grupo FG>30 mL/min (media HE4:500 pmol/L) por lo que se valora el FG como fuente de FP.

Para comprobar si la inflamación tiene algún efecto en la concentración de HE4 se dividen los líquidos en dos grupos según los parámetros de benignidad (ADA>45U/L, PCR>50mg/mL y % de polinucleares >90%). Se observó mayor concentración de HE4 en los pacientes con biomarcadores de benignidad positivos que en los pacientes con biomarcadores de benignidad negativos.

Se usan curvas ROC con E:100% por la implicación de pruebas invasivas posteriores si resultado positivo. Para todo el grupo de ascitis malignas se obtuvo un valor discriminante de 2660 pmol/L con una sensibilidad del 21.2%.

Se clasifican las ascitis malignas de origen ginecológico para cut-off de 3030 pmol/L con S:67%. Ascitis sin FP mostraron S:37.5% para un cut-off de 1041 pmol/L y ascitis con FP S:33.3% un cut-off de 2660 pmol/L.

Si aplicamos cut off específicos de grupo se incrementa la sensibilidad del 21.2% al 36.4% para todo el grupo de ascitis malignas.

Conclusiones:

- Las concentraciones de HE4 en LA están aumentadas en tumores de origen maligno, sobre todo en el caso de que el tumor sea de origen ginecológico.
- Nos permite identificar los tumores ginecológicos vs otro tipo de tumores utilizando un cut off 3030 pmol/L con una S 66.7% y E 100%.
- Además, teniendo en cuenta los FP (FG, ADA, PCR, %PN) podemos clasificar en tres grupos los LA: cut off de 1041 pmol/L para los pacientes sin complicaciones, cut off de 2060 pmol/L para el grupo que puede presentar FP (FG<30 y biomarcadores de benignidad positivos) y cut off 3030 pmol/L para ascitis malignas de origen ginecológico.
- Utilizando cut off específicos de grupo, aumentamos la sensibilidad un 15% mejorando la capacidad diagnóstica de nuestro marcador.

Bibliografía:

- Trapé J, Molina R, Sant F, et al. Diagnostic accuracy of tumour markers in serous effusions: A validation study. Tumor Biol. 2012;33(5):1661-1668.
- Chudecka-Głaz A, Cymbaluk-Płoska A, Menkiszak J, Sompolska-Rzechuła A, Byra E, Rzepka-Górska I. HE4 tumor marker concentration in neoplastic peritoneal effusion and in peritoneal fluid associated with benign gynecological diseases. J Ovarian Res. 2014;7(1):1-10.
- Trapé J, Molina R, Sant F. Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions. Tumor Biol. 2004;25(5-6):276-281.

850
UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA RATIO CYFRA 21.1/CEA EN EL MESOTELIOMA MALIGNO

M. Palomino Alonso, I. González Martínez, F. Calvo Boyero.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El mesotelioma es una neoplasia derivada de la superficie mesodérmica del celoma embrionario, pudiendo originarse en la pleura y otras regiones relacionadas. Es un tumor altamente agresivo, el 80% de los casos se relacionan con exposición al asbesto y su incidencia está aumentando en los últimos años.

El derrame pleural subyacente se vincula al aumento de permeabilidad y obstrucción del drenaje linfático. El estudio del derrame proporciona información relevante para poder determinar la causa.

Exposición del caso: Varón 66 años, acude a urgencias por tos seca desde hace semanas. Refiere pérdida de peso en los últimos años. Carpintero ebanista, sin exposición al amianto conocida. No fumador y sin antecedentes de tuberculosis.

En urgencias presenta buena saturación de oxígeno y en la radiografía de tórax se objetiva derrame pleural izquierdo. Mediante toracocentesis se extrae líquido de aspecto seroso enviándose a analizar.

Bioquímicamente el líquido cumple los tres criterios de Light, compatible con exudado de predominio mononuclear (Tabla 1). Además, mediante citocentrifugación y tinción Wright-Giemsa, se detectan células atípicas al microscopio. Presentan gran tamaño, intensa basofilia, vacuolas grandes, gránulos secretores y formación de nidos celulares. Se informa al servicio peticionario, proponiéndose estudio por Anatomía Patológica (AP).

	LP	Suero	LP/Suero
Proteínas totales(g/dL)	4,2	7,3	**0,57***
LDH(U/L)	187	171	**1,09***
Glucosa(mg/dL)	68	98	
Ca15.3(U/mL)	46		
Ca72.4(U/mL)	<1,5		
CEA(ng/mL)	**0.49**	CYFRA21.1/CEA = **159,37**	
CYFRA21.1(ng/mL)	**77,60**		
Interferón-Gamma(pg/mL)	0		
Adenosina Deaminasa(U/L)	17,10		

Tabla 1. Resultados destacables del estudio del líquido pleural(LP).
*Criterios de Light indicativos de exudado: proteínas LP/suero>0,5, LDH LP/suero>0,6 y LDH>2/3 límite superior en suero (225U/L).

Tras segunda toracocentesis se envía nueva muestra a Bioquímica y AP. Los marcadores tumorales solicitados (CEA, Ca15.3 y Ca72.4) resultan negativos, y los resultados de interferón-gamma y Adenosina Deaminasa descartan tuberculosis (Tabla 1). La citología de AP no resulta concluyente, informa de una proliferación mesotelial atípica florida sin poder distinguir naturaleza benigna o maligna. Requiere estudio adicional histopatológico en biopsia pleural.

Mientras, desde el laboratorio, tras búsqueda bibliográfica se halla relación entre CYFRA21.1 y CEA con mesotelioma. Concretamente, es útil la ratio CYFRA21.1/CEA, con punto de corte en 19,1 para sospechar de mesotelioma[1].

Se amplía el marcador CYFRA21.1 en el líquido (77,6ng/mL), obteniendo una ratio CYFRA21.1/CEA de 159,37 que orienta hacia mesotelioma maligno. Se informa al servicio de neumología de los hallazgos. Comienzan a valorar opciones terapéuticas y citan al paciente a la espera de los resultados histopatológicos confirmatorios.

Finalmente se diagnostica de mesotelioma epitelioide IIIB izquierdo. El paciente comienza con ciclos quimioterápicos de Cisplatino-Pemetrexed.

Discusión: Resulta imprescindible el papel del laboratorio en el estudio de derrames neoplásicos. La observación citológica tras citocentrífugación permite detectar células atípicas. Además, el correcto manejo de los marcadores tumorales orienta el diagnóstico.

Es interesante en la sospecha de mesotelioma (siendo una neoplasia cada vez más frecuente) la determinación de la ratio CYFRA21.1/CEA en el derrame pleural. En concreto, un resultado superior a 19,1 orienta a mesotelioma maligno[1] (Sensibilidad: 87,5%, Especificidad: 74%) y permite un manejo precoz del paciente hasta su diagnóstico por AP, que generalmente no es sencillo de establecer.

Bibliografía:

- Otoshi T, Kataoka Y, Ikegaki S, et al. Pleural effusion biomarkers and computed tomography findings in diagnosing malignant pleural mesothelioma: A retrospective study in a single center. PLoS ONE. 2017;12(10) e0185850.
- Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. Diagnostic Value of CYFRA 21–1 Tumor Marker and CEA in Pleural Effusion Due to Mesothelioma. CHEST 2001; 119:1138–42.
- Wong Arteta J. Paciente que acude a urgencias con disnea y derrame pleural atípico. Ed. Cont. Lab. Clin 49: 65–79.

851
VALOR DIAGNÓSTICO DE ALFA-FETOPROTEÍNA EN HEPATOCARCINOMA PRIMARIO: EXPOSICIÓN DE UN CASO

P. Izquierdo Sayed, R. Cerdá Sevilla, M. Santamaría López, M.D.C. Velázquez De Castro Del Pino.

Hospital Torrecárdenas, Almería.

Introducción: Aunque el carcinoma hepatocelular es un tumor muy frecuente en Asia, donde las infecciones por virus hepatotropos y otros agentes cancerígenos son comunes, en España se diagnostican más de 3.000 casos anuales. Si bien no existen recomendaciones internacionales para el diagnóstico precoz, la mayoría de las sociedades científicas recomienda el cribado con alfa-fetoproteína (AFP) en pacientes de alto riesgo (cirrosis hepática secundaria a VHB o VHC, hepatitis alcohólica y autoinmune, antecedentes familiares de hepatocarcinoma…) junto con pruebas de imagen. La AFP tiene un elevado número de falsos positivos ya que puede elevarse moderadamente en situaciones no tumorales, como el embarazo, enfermedades hepáticas (hepatitis, cirrosis, abscesos) y en otras neoplasias, como

las metástasis hepáticas, adenocarcinoma de pulmón, estómago o páncreas, por lo que su utilidad es limitada.

Exposición del caso: Varón de 57 años que ingresa por nódulo pulmonar en LID. Cuenta con antecedentes de carcinoma de colon transverso intervenido en 2011, diabetes mellitus tipo 2, hepatopatía por VHC y coinfección por VHB en fase cirrótica, anemia de trastornos crónicos, infección por VIH C3 y lipodistrofia grave secundaria a tratamiento antirretroviral. En un control tras una transfusión refiere dolor de características pleuríticas en hemitórax derecho de una semana de evolución sin otra sintomatología respiratoria. La radiografía de tórax evidencia condensación subpleural de bordes bien definidos en LID, sin derrame asociado y en LSI una imagen pseudonodular de características similares. En la analítica destacan: bilirrubina total 2,4 mg/dL (0,3-1,2), AST 65 U/L (10-50), GGT 213 U/L (1-55), CA 125 36,4 U/mL (0,1-35), CA 19.9 44,6 U/mL (0,1-35) y AFP 9179 ng/mL (0,1-9). El TAC toracoabdominal muestra múltiples lesiones nodulares sólidas bilaterales fundamentalmente en LID y en el abdomen, una lesión heterogénea de 27 mm con áreas de captación en fase arterial e hipodensidad en fase portal. El diagnóstico es probable enfermedad metastásica en pulmón y posible hepatocarcinoma, quedando pendiente de confirmar el origen de este.

Discusión: Normalmente los marcadores tumorales no son útiles para el diagnóstico debido a su baja sensibilidad y especificidad, como sí lo son para el pronóstico y seguimiento. Lo importante en este caso es que una única determinación de MTs, AFP, permite asegurar que la imagen del TAC abdominal corresponde a un tumor maligno. La AFP es el MT de elección en el hepatocarcinoma (especialmente en pacientes con hepatopatías) y en tumores testiculares no seminomatosos, siendo estas las primeras sospechas ante una elevación de este marcador. Incrementos moderados pueden observarse en pacientes con hepatopatías crónicas, pero niveles de AFP > 75 ng/ml en pacientes hepatópatas o superiores a 40 ng/ml en pacientes no hepatópatas son sospechosos de neoplasia. Tan solo la tirosinemia hereditaria puede provocar incrementos superiores a dicho nivel en ausencia de cáncer. Valores de AFP >2000 ng/ml, además, descartarían el origen metastásico, siendo un hepatocarcinoma primario. Los incrementos moderados de CA 125 y CA 19.9 podrían explicarse por la hepatopatía en fase cirrótica del paciente o ser asociados a las metástasis en pulmón.

Bibliografía:

- Johnson PJ, Leung N, Cheng P, Welby C, Leung WT, Lau WY, et al. Hepatoma-specific alphafetoprotein may permit preclinical diagnosis of malignant change in patients with chronic liver diseases. Br J Cancer 1997; 75: 236-40.
- Johnson PJ. Role of alpha-fetoprotein in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 1999; 14 (Suppl): S32-6.
- Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P,et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disea-se:influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol. 2001;34(4):570-5.

852
VALOR PREDICTIVO DEL PROGRAMA INFORMÁTICO CLAUDIA EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN

C. Tapia Artiles, Á. Cabrera Argany, T. Hernández Lemes, N. Andrés Miguel, E. Juárez López, A.M. Sánchez De Abajo, T. Dorta Ramos, G.D. García Aguilar.

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

Introducción: El cáncer de pulmón (CP) en Europa es uno de los más agresivos (29% de las muertes por neoplasia). Los dos factores que más influyen son el diagnóstico tardío y el tipo histológico, que se clasifica en dos grandes tipos: microcítico (SCLC) (15.2%) y no microcítico, que incluye carcinoma escamoso (ESC) (19%), adenocarcinoma (AD) (63.6%) y carcinoma indiferenciado de células grandes (NSCLC).

Ante la sospecha de CP, se realiza la determinación de marcadores tumorales (MT): Antígeno de células escamosas (SCC), Enolasa específica neuronal (NSE), Antígeno carcinoembrionario (CEA), Cyfra21.1, CA19.9, CA15,3, CA125 y Propéptido liberador de gastrina (ProGRP).

El programa informático CLAUDIA es una herramienta que, partiendo de datos demográficos, clínicos y bioquímicos (principalmente niveles de MT) del paciente, indica un riesgo de malignidad así como el tipo de CP de que se trate.

Objetivos: Evaluar en nuestro laboratorio la capacidad predictiva del programa CLAUDIA en el diagnóstico del CP comparándola con el informe histológico de biopsia pulmonar.

Materiales y métodos: La determinación de MT se realiza en suero o plasma por inmunoanálisis quimioluminiscente en el equipo DxI 800 de *Beckman Coulter* (CEA, CA19.9, CA15.3 y CA125), y en el equipo Alinity-i de *Abbott* (SCC y ProGRP). Las determinaciones de Cyfra21.1 y NSE están externalizadas al laboratorio de otro hospital.

Se estudiaron 42 pacientes con sospecha de CP con resultados de MT alterados, introduciendo los datos en el *software* CLAUDIA que predice el tipo histológico de CP.

Se compararon los resultados con el informe de Anatomía Patológica (AP), exceptuando 6 de ellos que no fueron biopsiados.

Resultados: De los 36 pacientes que se comparan, la predicción del programa indica que 8 de ellos son de tipo SCLC, 13 ESC y 15 AD.

Comparando dichas predicciones con los estudios de AP se obtienen los siguientes resultados: para aquellos pacientes en los que el *software* CLAUDIA predijo como SCLC, en 5 de los 8 coincidió con el informe de AP (62.5%); de los 13 pacientes que se clasificaron como ESC, solo 5 de ellos tenían el mismo diagnóstico por parte de AP (38.5%). Para los asignados como AD, en 14 de los 15 casos coincidió con el de AP (93.3%).

Discusión: Los resultados parecen indicar una buena predicción por parte del *software* CLAUDIA cuando se trata de un AD. Sin embargo, para los ESC y SCLC los resultados no son tan prometedores.

No obstante los datos de los que disponemos son insuficientes para estimar el verdadero valor predictivo de CLAUDIA. Además las condiciones del estudio no son las idóneas ya que los MT utilizados en el algoritmo han

sido determinados mediante equipos, técnicas e incluso laboratorios diferentes.

Bibliografía:

- Molina R, Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Barcelona: Roche diagnostics S.L; 2011.

PROTEÍNAS Y PÉPTIDOS

853
¿AFECTA LA POLIMERIZACIÓN A LA CUANTIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS MONOCLONALES TIPO IGA?

B. Beteré Cubillo, F. Álvarez Castellanos, A. Pascual Fernández, A. Rodríguez Martín, J. López Vera, A. Ruiz Cifuentes, M.D. De La Torre Sánchez, J.M. Gasalla Herráiz.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: La inmunoglobulina A (IgA) es una glicoproteína sérica con estructura oligomérica; puede estar formada de 2 a 4 monómeros de IgA ligados con cadenas polipeptídicas adicionales (cadena J y componente secretor).

El grado de polimerización de la IgA afecta a su movilidad electroforética debido a la diferencia de tamaño entre los polímeros (dímeros o polímeros). Por ello, en el proteinograma de una gammapatía monoclonal tipo IgA, se pueden observar dos o más picos que corresponden al mismo componente monoclonal.

Objetivos: El objetivo principal fue evaluar si el grado de polimerización de la IgA afecta a la cuantificación del componente monoclonal en la electroforesis capilar.

Material y métodos: Se incluyeron 20 pacientes con componente monoclonal IgA polimerizada, 13 IgA kappa (65%) y 7 IgA lambda (35%). La mayoría mujeres (70%) con una edad media de 74,15 (±12,9) años.

Se realizó una primera electroforesis capilar en el Capillaris Sebia® y se cuantificó el componente monoclonal polimerizado (g/dL). En aquellos componentes compuestos por dos o más picos, se calculó un componente total mediante la suma de cada pico individual.

A continuación, se realizó un pretratamiento con un agente reductor para romper los puentes disulfuro (10uL de mercaptoetanol y 200uL de suero incubados 2 minutos a temperatura ambiente) y se cuantificó el componente monoclonal en un único pico. Al tratarse de una muestra pequeña (n<30) se realizó una comparación de medias con el test U-Mann Whitney. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa STATA® estableciendo un nivel de significación de p≤0,05.

Resultados: En la Tabla 1 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 1.

	CM sin tratamiento reductor (g/dL)				CM con tratamiento reductor (g/dL)
	Pico 1 g/dL	Pico 2 g/dL	Pico 3 g/dL	CM total g/dL	
1	1,9			1,9	1,86
2	0,77			0,77	0,95
3	0,64	0,12		0,76	0,79
4	0,4	0,46	0,05	0,91	1,1
5	0,24	0,1		0,34	0,55
6	0,25	0,2	0,03	0,48	0,51
7	0,99	0,11		1,1	1,31
8	0,78	0,12		0,9	0,84
9	0,22	0,14		0,36	0,58
10	1,73	0,32		2,05	2,03
11	0,55			0,55	0,59
12	0,52	0,11		0,63	0,62
13	0,32	0,11		0,43	0,37
14	0,54	0,11		0,65	0,67
15	0,74	0,13		0,87	0,91
16	0,56	0,07		0,63	0,71
17	0,28			0,28	0,3
18	1,75			1,75	1,87
19	0,59	0,2		0,79	0,85
20	0,68	0,09		0,77	0,82

El resultado del test U-Mann Whitney fue no significativo (p=0,5693) y permitió concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el componente monoclonal cuantificado con y sin tratamiento reductor.

Conclusión: El grado de polimerización de un componente monoclonal IgA no afecta significativamente a su cuantificación en la electroforesis capilar y permite hacer un diagnóstico y seguimiento correcto de las gammapatías monoclonales IgA polimerizadas.

Bibliografía:

- García Álvarez, J. L., Ortega Madueño, I., Cruz Cárdenas Fernández, M., & Arroyo Fernández, M. (2010). Falsos negativos en la detección de componentes monoclonales por electroforesis capilar. Revista Del Laboratorio Clinico, 3(4), 186–191. https://doi.org/10.1016/j.labcli.2010.07.001
- D.F. Keren, R. Gulbranson, J.L. Carey, J.C. Krauss. 2-Mercaptoethanol treatment improves measurement of an IgM K M-protein by capillary electrophoresis. Clin Chem, 47 (2001), pp. 1326-1327.
- Documento de Consenso AEHH y SEQC. “Recomendaciones para el estudio de las gammapatías monoclonales”. Martínez-Brú C, García-Sanz R, Martínez-López J. Monografía “Documentos de la SEQC”. ISSN: 2013-5750 (dep. Legal: B-33169/09). Octubre 2009. p. 30–40.

854
ALGORITMO PARA LA INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE BANDAS OLIGOCLONALES EN LCR BASADO EN EL ÍNDICE KAPPA

M. Lago Lorenzo, P. Fernández Fernández, M. Losada Iglesias, M.E. Domínguez Pérez, J.L. Hernández Domínguez.

Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense.

Introducción: El análisis de bandas oligoclonales de IgG (BOC) es el método cualitativo de referencia para demostrar la síntesis intratecal de IgG, pero es laborioso, lento, con sensibilidad variable, y con un alto grado de subjetividad en la interpretación.

El índice Kappa (i-KL) es un indicador rápido y reproducible que puede tener más sensibilidad que las BOC y valor pronóstico en el diagnóstico de la EM. En un estudio previo en nuestro laboratorio se comprobó que el i-KL es el mejor indicador cuantitativo de la síntesis intratecal de inmunoglobulina G en LCR.

Objetivos: Establecer dos algoritmos para la inclusión y exclusión del análisis de BOC en LCR basados en variables analíticas y demográficas.

Validar y comparar los dos algoritmos con muestras reales de nuestro laboratorio.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas en la que se consideró a las BOC como patrón áureo.

Se analizaron muestras de LCR y suero en paralelo de 333 pacientes (60% mujeres) entre 3 y 89 años (mediana 45), a los que se le solicitó BOC (30% positivas). Las 75% primeras muestras se utilizaron para el diseño de un algoritmo de alta sensibilidad para la exclusión y de alta especificidad para la inclusión del análisis de BOC. Se validó el algoritmo con el 25% restante.

Algoritmo A: basado en la curva ROC del i-KL; Algoritmo B: modelo logístico binario que incluye las variables demográficas edad y sexo, y el i-KL.

ANALÍTICOS:

Magnitud	Técnica	Equipo
Albúmina	Nefelometría	Immage-800 (Beckman-Coulter)
Cadenas ligeras libres Kappa	Turbidimetría	Optilite, The Binding Site
BOC	Isoelectroenfoque	G-26, Biometa-Sebia

Tabla 1.

ESTADÍSTICOS: análisis de curvas ROC y regresión logística binaria. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p<0,05$. Para los cálculos se utilizó el programa IBM-SPSS.25.

Resultados y discusión:

VD	Algoritmo A	Algoritmo B
Negativa (exclusión)	KL ≤ 0,3 mg/L o i-KL ≤ 3	P < 5%
Análisis de BOC (inclusión)	3 < i-KL ≤ 69	5 ≤ P ≤ 95
Positivas (exclusión)	i-KL > 69	P > 95%

Tabla 2. Valores de decisión (VD) para ambos algoritmos

$P = 100\ [e^{y}/(1+e^{y})]$, y $=-10,14+6,93\log(\text{i-KL})+0,047\cdot\text{Edad (años)}-1,126\cdot\text{sexo}(M=1/F=0)$

	n	Sexo (F)	Mediana Edad (IQR)	Algoritmo	BOC inclusión	Ahorro	S	E	VPP	VPN	FN(%)	FP(%)	Exactitud
Modelo	249	59%	45(28)	i-KL	66	73%	**0,950**	**1,000**	1,000	0,986	2 (0,8)	0 (0,0)	99%
				LOGÍSTICO	57	77%	**0,963**	**0,993**	0,981	0.986	2 (0,8)	1 (0,4)	98%
Validación	84	61%	45 (29)	i-KL	25	70%	1,000	0,981	**0,857**	**1,000**	0 (0,0)	1 (1,2)	98%
				LOGÍSTICO	19	77%	1,000	0,980	**0,933**	**1,000**	0 (0,0)	1 (1,2)	98%

Tabla 3. Resultados obtenidos aplicando los algoritmos.

Conclusiones

1. Ambos algoritmos presentan un elevado rendimiento diagnóstico y permitirían cribar más del 70% de las BOC solicitadas. El modelo logístico sugiere que los valores de corte i-KL pueden estratificarse por edad y sexo.
2. En la validación se obtuvo un VPN del 100% para ambos algoritmos, y un VPP del 85,6% y 93,3% para el algoritmo A y B, respectivamente. Ambos modelos proporcionan información relevante y rápida para la toma de las decisiones médicas.

Bibliografía:

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee 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.
2. Sanz Diaz CT, de las Heras Flórez S, Carretero Perez M, Hernández Pérez MÁ, Martín García V. Evaluation of Kappa Index as a Tool in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: Implementation in Routine Screening Procedure. Frontiers in Neurology [Internet]. 2021 [acceso el 3 de marzo de 2022];12. Disponible en: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2021.676527

855
ANÁLISIS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO DE ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE PROTEINOGRAMAS EN NUESTRO LABORATORIO

Y. Gamarra Morales[1], A. Jordano Montilla[1], M. Ruiz Artero[2], C. García Rabaneda[1], C. Fernández Pozuelo[1], F. Gascón Luna[1].

[1]Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco; [2]Hospital Alta Resolución Valle del Guadiato, Peñarroya.

Introducción: Las gammapatías monoclonales son un grupo de enfermedades con una edad media al diagnóstico de 65 años (tan sólo el 15% tienen menos de 50 años). El proteinograma es una prueba que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de las gammapatías monoclonales. Para el estudio de alteraciones proteicas de otra índole resulta más recomendable la determinación de proteínas específicas. Por ello, la solicitud del proteinograma debe dirigirse mayoritariamente a situaciones en las que exista sospecha de gammapatía monoclonal.

Objetivos: El objetivo de nuestro estudio fue analizar el impacto de la puesta en marcha de medidas de adecuación de la demanda de proteinogramas, dado que detectamos que esta prueba estaba siendo solicitada en nuestra área sanitaria como un perfil genérico, sin indicación específica.

Material y métodos: El procedimiento de adecuación se elaboró siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas internacionales y de las sociedades científicas de medicina

del laboratorio. Para llevarlo a cabo se pusieron unas reglas automáticas en nuestro sistema informático en noviembre del 2020. Estas reglas fueron las siguientes:

1. Rechazar todos los proteinogramas a pacientes menores de 40 años, exceptuando aquellos solicitados por los servicios de Hematología y Nefrología. Además, se añade el siguiente comentario: "Para evaluar alteraciones del perfil proteico que no sean gammapatías monoclonales, recomendamos solicitar las proteínas específicas disponibles en la cartera de servicios. En caso de alta sospecha clínica de gammapatía monoclonal, debe indicarse en la petición.
2. Rechazar todos lo proteinogramas realizados con una periodicidad inferior a 365 días exceptuando aquellos que tengan un componente monoclonal positivo previo. Además, se añade el siguiente comentario: "En la población general, sin sospecha de gammapatía monoclonal, no se recomienda la repetición de esta petición en un intervalo de tiempo inferior a un año. En caso de alta sospecha clínica, rogamos contacten con el laboratorio.".

Se comparó el número de proteinogramas hechos un año antes y un año después de la implementación del procedimiento.

Resultados: La media de proteinogramas realizados mensualmente antes de noviembre del 2020, fecha de la intervención, fue de 268 y la media mensual de proteinogramas realizados después de este periodo fue de 206, con un promedio de solicitudes mensuales de 244. Por lo tanto, después de noviembre 2020, se consiguió un descenso global del 23% en el promedio mensual de proteinogramas informados. Además, se obtuvo una disminución de la demanda del 9% y un rechazo del 16% de proteinogramas solicitados por no cumplir los criterios de adecuación de la demanda.

Conclusión: La puesta en marcha de esta medida de gestión de la demanda tuvo dos efectos, una disminución en las solicitudes de proteinogramas y una disminución en los proteinogramas realizados entre los solicitados, por lo que implementar un sistema de adecuación de la demanda es altamente recomendable ya que nos hace ahorrar un número considerable de proteinogramas, lo que ayuda a que la realización de esta prueba sea más coste-efectiva.

Bibliografía:

- Alonso-Cerezo MC, Laserna Mendieta EJ, Varo Sánchez GM, Molina Romero M, Orera Clemente M. El papel del laboratorio clínico en la medicina personalizada: situación actual y retos futuros. Laboratorio Clinico. 1 de octubre de 2018;11(4):202-8. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-articulo-el-papel-del-laboratorio-clinico-S1888400817301241
- AEBM-ML. Programa de Evaluación de la Adecuación de la Demanda en Medicina del Laboratorio. Proyecto PEAD-ML. Ed. 2019. Disponible en: https://www.aebm.org/images/activos/KPI/2019/Informe--PEAD-ML-2019_datos-2016-2018.pdf

856
ANGIOPATÍA AMILOIDE. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. El Moutawakil El Alami, R. Pérez Garay, E. Martínez De La Puente Molina, I. Peña Pérez, D. Jiménez González, A. García De Vicuña Meléndez, A. Belaustegui Foronda, J. Del Olmo Sedano.

Hospital de Cruces, Barakaldo.

Introducción: La angiopatía amiloide cerebral (AAC) engloba un fenómeno clínico-patológico caracterizado por el depósito de β-amiloide (fundamentalmente Amiloide β-40) en las capas media y adventicia de las arterias y arteriolas del córtex cerebral y las leptomeninges. Debido a estos depósitos, los vasos afectados son más susceptibles de sufrir hemorragias. Además, es una de lesión característica en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), pero también se encuentra en cerebros de pacientes ancianos cognitivamente intactos. El diagnóstico definitivo es anatomopatológico, aunque la presencia de cambios típicos en la RM cerebral, junto con la demostración de patología amiloide cerebral mediante PET o midiendo el descenso de Aβ-40 y Aβ-42 en LCR, permite obviar la histopatología.

Exposición del caso: Mujer de 65 años, con antecedentes personales: HTA, Meningioma dorsal D7-D8 intervenido, Meningioma en lámina cribosa en seguimiento, Aneurisma cerebral, Meningitis bacteriana, Osteoporosis con aplastamientos vertebrales secundarios.

La paciente es ingresada para la embolización de un aneurisma, donde se detectan por hallazgo radiológico casual en una RM de control, lesiones encefálicas de sustancia blanca, evanescentes (aparecen y desaparecen sin repercusión sintomática, trasgreden territorios vasculares y desaparecen sin dejar lesiones glióticas residuales). Por lo que se le realiza una punción lumbar que aporta unos resultados bioquímicos compatible con EA (Enfermedad de Alzheimer).

Aβ-42	Aβ-40	Ratio Aβ-42/ Aβ-40	TAU	Aβ-42/ TAU	Tau fosforilada	Aβ-42/TAU fosforilada	Informe Alzheimer
536 pg/mL	12 381 pg/mL	0,04	422 pg/mL	1,27	71,4 pg/ mL	7,51	Perfil BQ compatible con EA

Esta paciente presenta un perfil bioquímico en el LCR característico de la EA (como podemos ver en la tabla): Una disminución del ratio Aβ-42/Aβ-40 junto con aumento de la concentración de TAU y TAU fosforilada.

Aunque los datos radiológicos eran muy llamativos con el perfil bioquímico, la paciente estaba asintomática, sin datos clínicos de enfermedad neurodegenrativa.

Por todo ello, se planteó el diagnóstico diferencial entre una patología inflamatoria (desmielinizante, encefalitis...), enfermedad degenerativa (tipo angiopatía amiloide inflamatoria), fenómenos de stroke-like de los MELAS o encefalopatías mitocondriales-metabólicas.

Se realizó un estudio genético que no confirmó las sospechas clínicas.

Por lo que, ante la falta de un diagnóstico definitivo, se realizó una biopsia de cerebro y meninges, y se inició tratamiento empírico con pulso de corticoides. La paciente

presentó una mejoría del cuadro de forma gradual.

En el estudio anatomopatológico se encontraron hallazgos compatibles con angiopatía amiloide, con algunos vasos trombosados e inflamación agregada, y un extenso depósito de beta-amiloide vascular y en placas a nivel cortical.

Discusión: Ante un perfil bioquímico de LCR compatible con EA y un estudio radiológico también patológico, en pacientes asintomáticos sin clínica compatible con enfermedad neurodegenerativa, se deben realizar estudios complementarios que descarte patología menos frecuente.

La angiopatía inflamatoria amiloide, es una patología poco frecuente que se debe sospechar porque responde al tratamiento esteroideo, como fue nuestro caso.

Bibliografía:

- DAG Estévez, RM García-Dorrego, B Nieto-Baltar - Neurologia, 2017 - Elsevier
- SV de Neurología - academia.edu
- PL Verón, JE Doumic, ML Migliacci, C Rugilo- Neurología , 2015 - Elsevier

857
BIOMARCADORES CORE DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: ANÁLISIS DE LA MODIFICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO PREANALÍTICO Y ESTANDARIZACIÓN DE B-AMILOIDE 1-42

A. Garrido Chércoles, B. Nafría Jiménez, R. Cabezón Vicente, B. Álvarez Iturregui, C. La Llave Hernández, M. Echeverria Urroz, M.J. Izquierdo Vicente, J. Barado Hualde.

Hospital Donostia, San Sebastián.

Introducción: Diversas guías internacionales recomiendan la utilización de los biomarcadores Core en LCR, β-Amiloide 1-42 (βA 1-42), Proteína tau (T-Tau) y proteína tau fosforilada (p-Tau181), para detectar cambios patológicos in vivo de la Enfermedad de Alzheimer (EA). Por ello, desde el Laboratorio clínico es necesario trabajar en unificar criterios preanalíticos, valorar cambios en la estandarización de las metodologías y definir objetivos analíticos.

Objetivos: Analizar la repercusión en los resultados del cambio a la nueva estandarización IFCC (StIFCC) en el método βA 1-42 frente a ERM®-DA480/IFCC, ERM®-DA481/IFCC y ERM®-DA482/IFCC . Valorar si dicho cambio y el nuevo procedimiento preanalítico influyen en la interpretación clínica conjunta de los Biomarcadores EA.

Material y método: Metodología analítica: cuantificación de biomarcadores Core en LCR mediante la tecnología Elecsys en plataformas Cobas e-601 y Cobas e-801 (Roche®). Análisis estadístico con MedCalc.

Cambio de estandarización: se seleccionaron 37 pacientes de forma retrospectiva con sospecha clínica de EA y, de cada uno, se procesaron en paralelo dos alícuotas congeladas de LCR: una en Cobas e-601 con estandarización del fabricante (StF) y otra en Cobas e-801 con estandarización StIFCC.

Valoración interpretación clínica: se analizaron los tres biomarcadores Core solicitados a nuestro laboratorio en 289 muestras de LCR durante dos periodos con los siguientes procedimientos preanalíticos:

- *Periodo I: (n=164)* - Estandarización StF: extracción en tubo falcon Ref.62.554.502, traspaso y congelación en viales Ref.72.73.005.
- *Periodo II*: (n=125) - Estandarización StIFCC: extracción en tubo Ref.63.614.625, refrigeración a 2-8ºC y análisis en el mismo contenedor antes de 10 días.

Para definir los perfiles bioquímicos de orientación clínica se siguieron las recomendaciones de la literatura (1), utilizando los siguientes puntos de corte: Amiloidosis (A), p-Tau 181/βA 1-42 >0,022; taupatía (T), p-Tau >27 pg/mL y neurodegeneración (N), T-Tau >300 pg/mL.

Resultados: La comparación de las dos estandarizaciones, mediante el análisis de regresión Passing-Bablock, mostró una recta de regresión βA1-42-StIFCC = - 5,79 + 0,81xβA1-42-StF con un intervalo de confianza del 95% de [-60,1 a 51,7] para la ordenada en origen y [0,73 a 0,89] para la pendiente, indicando un sesgo proporcional entre ambas .

Los perfiles de orientación clínica obtenidos en cada periodo se recogen en la Tabla 1. La detección o exclusión de patología EA (definidas mediante la suma de los perfiles NNN, PPP PPN) muestra porcentajes similares en ambos periodos (74,9 vs 75,2).

A	T	N	Perfil/Orientación clínica	Periodo I	Periodo II
N	N	N	No compatible con EA	44,5	38,4
P	P	P	Compatible con EA	26,8	34,4
P	P	N	Atípico compatible con EA	3,6	2,4
P	N	N	Atípico compatible con amiloidopatía	20,7	22,4
N	N	P	No compatible EA. Compatible con otras enfermedades neurodegenerativas	4,2	1,6
N	P	P	Atípico no compatible con EA	-	0,8

Tabla 1. Distribución de frecuencias de interpretación clínica según biomarcadores Core.

Conclusión: La nueva estandarización IFCC presenta una diferencia significativa de tipo proporcional en los resultados de βA 1-42. No obstante, estos cambios junto con la aplicación del nuevo procedimiento preanalitico no modifica los perfiles de orientación clínica.

Bibliografía:

- Delaby C, Teunissen CE, Blennow K, Alcolea D, Arisi I, Amar EB, et al. Clinical reporting following the quantification of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: An international overview. Alzheimers Dement. 2021
- Shorena Janelidze S, Stomrud E, Brix B, Hansson O. Towards a unified protocol for handling of CSF before β-amyloid measurements. Alzheimers Res Ther . 2019;11(1):63.

858
C3 Y C4, POSIBLES BIOMARCADORES PREDICTIVOS EN COVID-19

E. Hernández Álvarez[1], I. Del Águila Barrado[1], M. Díez Blanco[1], M. Menacho Román[2], M.A. Martín García[1], S. Muñoz Herrero[1], F.A. Bernabeu Andreu[1], R.Á. Silvestre[1].

[1]Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid; [2]Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

El sistema del complemento actúa como puente entre la inmunidad innata y la adquirida. Su activación excesiva puede jugar un papel en la patogenia del síndrome respiratorio agudo grave que aparece en la infección por el virus SARS-Cov2. En un estudio preliminar, con un grupo pequeño de pacientes, observamos un aumento de C3 en COVID-19 leve y una disminución en COVID-19 grave.

Objetivos. Medir C3, C4 y otros marcadores- ferritina, proteína C reactiva, IL6, linfocitos y dímero D (DD), en pacientes COVID-19.

Material y métodos: Sueros de 222 pacientes COVID-19 - 98 graves (UCI/Exitus) y 124 leves (ingreso<10 días), 118 sujetos control (patología respiratoria, PCR negativa) y 129 sujetos POST-COVID-19 (PCR positiva previa y PCR negativa y/o serología IgG positiva) de los cuales 25 presentaron también serología IgM positiva (Post COVID-19 reciente) y 104 serología IgM negativa (Post COVID-19 no reciente). Las concentraciones de los marcadores se midieron por las técnicas habituales del laboratorio. El estudio estadístico se realizó mediante Anova y test de Tukey.

Resultados: Características de los pacientes y resultados de los marcadores:

Pacientes	COVID-19 leve	COVID-19 grave	Post COVID-19 reciente	Post COVID-19 no reciente	Control	
N	124	98	25	104	118	
Edad (Media±DE)	59±13	69±12	48±10	53±16	56±18	
Sexo (%mujer)	39,5	15,3	40	42,3	48	
PCR COVID-19	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	
Serología IgG a COVID-19	ND	ND	Positivo	Positivo	ND	
Serología IgM a COVID-19	ND	ND	Positivo	Negativo	ND	
Variables	**Media±DE**	**Media±DE**	**Media±DE**	**Media±DE**	**Media±DE**	**p (ANOVA)**
C3(mg/dL)	152±26	98±21	142±28	128±21	125±21	<0,001
C4(mg/dL)	32±11	20±9	27±6	27±6	27±8	<0,001
DD(ng/mL)	1002±1206	3508±6573	274±138	454±332	1014±1617	<0,001
Ferritina(ng/dL)	914±1355	1203±1625	276±423	307±680	378±680	<0,001
IL6(pg/mL)	131±575	550±2268	7,4±8,6	31±72	60±247	0,0218
Linfocitos	1,4±0.79	0,92±0.93	1,93±0,64	2,29±0,76	2,01±0,9	<0,001
Proteina C reactiva(mg/L)	60±60	78±239	6,3±8	6,3±10	130±969	<0,001

La estratificación de pacientes COVID-19 en función de la gravedad evidenció una respuesta dual significativa (p<0,001 vs. control) de C3 y C4, observándose aumento en pacientes leves y disminución en graves, especialmente evidente con el C3. En el grupo Post-COVID-19 los niveles de C4 fueron comparables a los del grupo control (p=0,99). En el caso de C3 se observaron diferencias entre los sujetos con IgG e IgM positivas (infección reciente) (p<0,05 vs. control) y los IgG positivos e IgM negativos (C3 comparable al grupo control: p=0,87).

En los pacientes COVID-19 se observaron aumentos significativos de ferritina, PCR,IL-6-y DD y una disminución de linfocitos, más marcados en los pacientes graves.

Conclusiones: En el COVID-19, concentraciones bajas de C3 y C4, que indican activación del complemento, están significativamente asociadas con mayor gravedad y mortalidad. C3 y C4 son útiles en la predicción de eventos clínicos adversos. Especialmente C3, proteína común a las tres vías de activación del complemento. En este sentido, recientemente se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor de C3 (AMY-101) se asocia a mejora clínica en pacientes COVID-19 graves.

Bibliografía:

- Java A et al., The complement system in COVID-1919: Friend and foe? JCI Insight 5, 2020, (15):140711
- Mastaglio S et al., The first case of COVID-19-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. Clin Immunol 215, 2020:108450

859
DETERMINACIÓN DE CADENAS PESADAS PARA IDENTIFICAR RECAÍDA EN MIELOMA MÚLTIPLE: A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Taleb[1], R. Jiménez Machado[1], A. Dayaldasani Khialani[1], M.R. Amiar[2].

[1]Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga; [2]Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Introducción: El Mieloma Múltiple (MM) es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas que producen bien inmunoglobulinas completas (Ig) o una parte de ellas (cadenas ligeras libres o cadenas pesadas). Esto provoca la aparición de un componente monoclonal (CM) en suero.

Las pruebas de laboratorio desempeñan un papel muy importante en las distintas etapas del manejo clínico de los pacientes con MM, tanto en el apoyo al diagnóstico diferencial o de sospecha, como en el pronóstico para predecir su evolución, y en la monitorización para evaluar la respuesta al tratamiento y posibles recidivas.

Las principales pruebas de laboratorio que se usan son el proteinograma, inmunofijación, inmunotipado, proteinuria de Bence-Jones, determinación de cadenas ligeras libres y de cadenas pesadas.

Las cadenas pesadas se determinan mediante un inmunoensayo nefeloturbidimétrico. Se han desarrollado ensayos para la IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ e IgMλ por separado, y también se calcula el cociente de cada par de Ig. Los cocientes nos van a dar indicaciones de monoclonalidad. Un cociente elevado κ/λ, nos indicaría monoclonalidad κ, y un cociente disminuido nos indicaría monoclonalidad λ.

Exposición del caso: Paciente de 70 años diagnosticado en marzo del 2019 de MM tipo IgAκ con un pico claramente cuantificado mediante electroforesis capilar en el Proteinograma (1,76 g/dL). En la inmunofijación, también se ve la banda IgAκ, y el cociente de IgAκ/IgAλ estaba muy aumentado (9,34), lo que nos confirma esa monoclonalidad Kappa.

El paciente consigue con el tratamiento, Dara-VMP, estabilizar la enfermedad, se normalizan los rangos de cadenas ligeras y pesadas, desaparece el pico del proteinograma y en la electroforesis tampoco se ve ninguna banda.

El paciente continúa estable hasta que, en febrero del 2021, el cociente IgAκ/IgAλ aumenta ligeramente: 3 (rango de normalidad hasta 2,42). El proteinograma era totalmente normal y en la inmunofijación no se vio ninguna banda.

En junio del 2021, en otro control rutinario, el cociente IgAκ/IgAλ seguía en aumento (4,82) y se vio una banda IgAκ en la inmunofijación. En el proteinograma aun no se veía ningún tipo de pico.

En el control siguiente, ya en septiembre 2021, si apareció un pico monoclonal en el proteinograma, apareció también la banda en la inmunofijación, y el ratio seguía en aumento (8,01).

Ante una recaída, lo primero que se altera es el ratio de cadenas pesadas. En este caso, empezó a alterarse 5 meses antes de que se alterasen otros parámetros de laboratorio como la inmunofijación y el proteinograma.

Discusión: La determinación de cadenas pesadas y del ratio de la inmunoglobulina implicada (monoclonal) y no implicada puedes ser un factor predictivo de recaída precoz preciso, identificando la progresión clínica antes de la recidiva sintomática.

Bibliografía:

- Greil C, Ihorst G, Gaiser F, Salzer U, Bisse E, Kastritis E, Ludwig H, Wäsch R, Engelhardt M. The serum heavy/light chain immunoassay: A valuable tool for sensitive paraprotein assessment, risk, and disease monitoring in monoclonal gammopathies. Eur J Haematol. 2017 Nov;99(5):449-458.
- Kraj M. Immunoglobulin heavy chain/light chain pairs (HLC, Hevylite™) assays for diagnosing and monitoring monoclonal gammopathies. Adv Clin Exp Med. 2014 Jan-Feb;23(1):127-33.

860
ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB: A PROPÓSITO DE UN CASO

G. García De La Rosa, S. De Las Heras Flórez, M. Carretero Pérez, M. Solé Sabater, B. González González.

Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Introducción: La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una encefalopatía espongiforme transmisible, causada por la transformación postranscripcional de la proteína priónica celular (PrPc) en una isoforma anormal llamada prión (PrPsc).

La ECJ se puede presentar por tres mecanismos distintos: de forma espontánea (esporádica), genética (hereditaria/familiar) o adquirida (infecciosa o yatrogénica), siendo las formas esporádicas las más frecuentes (85% de los casos).

Presentamos a continuación un caso clínico de una paciente con proceso neurodegenerativo, diagnosticada de ECJ esporádica mediante la detección en el laboratorio de la proteína 14.3.3. en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Exposición del caso: Mujer de 68 años que acude al Servicio de Urgencias por síndrome vertiginoso acompañado de cortejo vegetativo e inestabilidad de la marcha y alteración en la emisión del lenguaje. A la exploración neurológica destaca un discurso fluente con uso de parafasias fonémicas en el lenguaje espontáneo, alteración en la nominación de objetos de uso menos frecuente y clara afectación en la repetición.

Durante su ingreso hospitalario en el Servicio de Neurología, llama la atención la existencia de clínica progresiva, con empeoramiento del trastorno del lenguaje y dificultades en la nominación, repetición y comprensión; asociándose la existencia de ataxia, mioclonías y encefalopatía.

Se realiza RMN cerebral que muestra alteración de la señal cortical en secuencia de difusión, acompañada de alteración de la señal bilateral y simétrica de caudado y lenticular, planteando la posibilidad de ECJ.

Ante estos hallazgos se realiza punción lumbar con resultados citoquímicos, microbiológicos y de autoinmunidad dentro de la normalidad. Destaca resultado positivo para la proteína 14.3.3., que excluye de forma razonable otras entidades clínicas y dirige el diagnóstico hacia la ECJ.

Los estudios electroencefalográficos resultan compatibles con encefalopatía lenta difusa con actividad de escasa-moderada persistencia y existencia de complejos periódicos bifásicos.

Siguiendo los criterios de consenso del Consorcio Europeo y teniendo en cuenta los hallazgos descritos en la pruebas complementarias y la clínica neurodegenerativa, se considera el diagnóstico de probable ECJ.

Finalmente, mes y medio posterior al ingreso, la paciente fallece por empeoramiento clínico con disnea.

Discusión: El diagnóstico definitivo de ECJ requiere examen anatomopatológico de tejido cerebral. Sin embargo, también se puede realizar un diagnóstico probable de ECJ si deterioro cognitivo rápidamente progresivo, dos signos clínicos altamente sugestivos y positividad para la proteína 14.3.3. Además, también se incluye como criterio de diagnóstico probable la positividad de RT-QuiC en LCR, acompañada únicamente de deterioro neurológico rápidamente progresivo.

La detección de la proteína 14.3.3. muestra alta sensibilidad (90%) y especificidad (85%) para el diagnóstico de ECJ esporádica, aunque puede producir falsos positivos en situaciones de destrucción neuronal rápida y grave o en LCR hemáticos. La técnica RT-QuiC, prueba de laboratorio de aparición más reciente, alcanza cifras de sensibilidad y especificidad cercanas al 100% al detectar la proteína priónica.

Con la exposición de este caso destacamos la importancia de disponer en el laboratorio de un protocolo que incluya biomarcadores que orienten a un diagnóstico rápido y específico de ECJ ante una clínica de deterioro neurológico rápidamente progresivo.

Bibliografía:

- Sociedad Española de Neurología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018: Guía Oficial de práctica clínica en Demencia. 2018. https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_Demencias_2018.pdf
- Comité de Coordinación de EuroCJD. Sporadic CJD diagnostic criterio. 2017. https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria_0.pdf

861
ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDIDA DEL COMPONENTE MONOCLONAL POR DENSITOMETRÍA Y ESPECTOFOTOMETRÍA

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

Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz.

Introducción: Las Gammapatías Monoclonles son un conjunto de trastornos que tienen en común la proliferación de células B maduras, que se caracterizan por la producción de inmunoglobulinas (completas o fragmentos de ellas) de forma homogénea a nivel inmunoquímico y electroforético. Estas proteínas son lo que se conoce como Componente Monoclonal (CM).

La determinación y caracterización del CM en suero es una tarea habitual y relevante en los laboratorios clínicos ya que aporta una información valiosa para el correcto diagnóstico del paciente.

Objetivos: El CM en suero puede medirse por espectrofotometría directa en el proteinograma tras electroforesis capilar (200-214 nm zona de luz UV) a razón del valor de las proteínas totales en suero; o por densitometría en la inmunofijación a razón de la cuantificación de las distintas clases de inmunoglobulinas en suero. El propósito del estudio es comparar si ambos métodos de medida son intercambiables entre sí o si por el contrario existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Material y métodos: Para el estudio se utilizaron los datos recogidos de 152 pacientes, recopilados a lo largo de 12 meses. A cada muestra se le cuantificó el pico de aspecto monoclonal que aparecía en el proteinograma, en relación con las proteínas totales del suero; y la banda monoclonal de la inmunofijación, con respecto a la concentración de la inmunoglobulina que caracteriza el CM en cada caso. Los resultados se expresaron en g/dL y se compararon entre sí.

Para este estudio se utilizaron los equipos CAPILLARYS 2 e HYDRASYS 2 SCAN FOCUSING, ambos de Sebia; y un Cobas e-801 (Roche Diagnostic). El primero para electroforesis capilar y espectrofotometría directa, el segundo para electroforesis en gel de agarosa y densitometría; y el último para medir la concentración de inmunoglobulinas mediante quimioluminiscencia. La medida del CM a partir de la inmunofijación, se realiza calculando el porcentaje de la banda definida respecto al total del fondo policlonal de ese isotipo. La concentración se calcula a partir del porcentaje y la concentración del isotipo por quimioluminiscencia.

El programa informático utilizado fue el software Method-Validator (Versión: 1.19).

Resultados:

Componente Monoclonal		Passing-Bablok			Bland-Altman
	N	r	Pendiente [IC 95%]	Intersección [IC 95%]	Diferencia de medias [IC 95%]
	152	0,823	1,126 [1-1,316]	0,02 [(-0,011)-0,050]	0,0556 [0,0237-0,0874]

El IC de la pendiente contiene el valor 1 y el IC de la ordenada en el origen contiene el valor 0.

La diferencia de las medias presenta un valor positivo.

Conclusiones: Según los datos obtenidos por el estudio de regresión de Passing-Bablok, se puede concluir que no existen diferencias proporcionales ni sistémicas entre los dos procedimientos, siendo ambos métodos intercambiables. Sin embargo, del estudio por Bland-Altman podemos concluir que los valores de cuantificación son ligeramente superiores, sin ser clínicamente significativos.

Bibliografía:

- C. Martínez-Brú et al., Documento consenso: Recomendaciones para el estudio de las gammapatías monoclonales, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH), 2009, 30-35.

862
EVALUACIÓN DE LA INTEGRACIÓN DE BIOMARCADORES DE ALZHEIMER EN LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL

A.M. Fernandez Del Pozo, Y. Perez Arnaiz, F. Calvo Boyero, A. Villarejo Galende, C. Cueto-Felgueroso Ojeda, A. Lopez Jimenez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una trastorno neurodegenerativo cuya valoración clínica ha supuesto un reto durante décadas. La introducción de biomarcadores y técnicas de imagen en los algoritmos diagnósticos conlleva una transformación de los criterios más utilizados (NINCDS-ADRDA), distinguiéndose entre:

- Marcadores de amiloide: detección de depósitos β-amiloides del cerebro con elementos radiológicos a través de tomografía por emisión de positrones (PET) y medición en líquido cefalorraquídeo (LCR) de biomarcadores como el β-amiloide 1-42 (Aβ42) que, cuando está disminuido, refleja probablemente su acumulación en el cerebro.
- Marcadores de daño neuronal: hallazgo de atrofia cerebral en resonancia magnética (RM), hipometabolismo temporo-parietal en PET con 18F-fluorodexosiglucosa (FDG) y/o proteína Tau total (tTau) y Tau fosforilada (pTau) en LCR, cuyos niveles aumentan 2-3 veces en pacientes con EA leve a moderada.

Si bien no siempre se determinan estas alteraciones

en los niveles de biomarcadores y/o en sus ratios, ambos hallazgos generan un patrón clásico de EA que orienta al diagnóstico de esta patología:

Biomarcador	Niveles	Intervalo de referencia
Aβ42	**Disminuidos**	[>=1030 pg/mL]
tTau	**Aumentados**	[<=300 pg/mL]
pTau	**Aumentados**	[<=27 pg/mL]
pTau/Aβ42	**Aumentados**	[<=0.023]

Tabla 1. Patrón clásico EA.

Objetivos: Realizar la determinación de biomarcadores en LCR de pacientes con sospecha de EA, y compararlos con los hallazgos de las pruebas de imagen y el resto de los criterios clínicos para valorar su integración en la práctica asistencial.

Material y métodos: Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar con las distintas unidades susceptibles de recibir pacientes afectados por EA (Neurología, Neurocirugía, Geriatría…) y el Laboratorio de Análisis Clínicos.

Se elaboró el procedimiento para solicitud de muestras a través de la Historia Clínica Electrónica y se facilitó a las unidades el tubo de polipropileno, que evita la adhesión de la molécula de Aβ42 a su superficie, para la recolección del LCR.

Resultados: Se llevó a cabo el análisis de biomarcadores de EA en 10 pacientes y se comparó con los resultados de las pruebas de imagen:

	Resultados biomarcadores (pg/mL)	Pruebas de imagen	Comentarios
Paciente-1	Aβ42: 263.1* pTau:8 tTau: 219.1 ratio pTau/Aβ42: 0.030*	PET negativo	Sospecha de angiopatía amiloide
Paciente-2	Aβ42: 380.3* pTau:21.6 tTau: 282.9 ratio pTau/Aβ42: 0.057*	PET positivo	
Paciente-3	Aβ42: 677.5* pTau:8 tTau: 100.7 ratio pTau/Aβ42: 0.012	PET negativo	Posible fase inicial del proceso fisiopatológico
Paciente-4	Aβ42: 197.1* pTau:27.8* tTau: 415.4* ratio pTau/Aβ42: 0.141*	RM positiva	Atrofia cerebral difusa
Paciente-5	Aβ42: 748.8* pTau:39.2* tTau: 539.8* ratio pTau/Aβ42: 0.052*	RM positiva	Atrofia cerebral difusa
Paciente-6	Aβ42: 468.5* pTau:21.4 tTau: 305* ratio pTau/Aβ42: 0.046*	RM positiva	Atrofia cortical
Paciente-7	Aβ42: 1375 pTau:14 tTau: 221.6 ratio pTau/Aβ42: 0.010	RM negativa	Parkinsonismo atípico
Paciente-8	Aβ42: 1398 pTau:15.3 tTau: 309.5* ratio pTau/Aβ42: 0.011	PET negativo	
Paciente-9	Aβ42: 286.6* pTau:15.9 tTau: 316* ratio pTau/Aβ42: 0.056*	RM positiva	
Paciente-10	Aβ42: 803.8* pTau:66.3* tTau:1184* ratio pTau/Aβ42: 0.082*	PET positivo	

Conclusión: La buena correlación entre las pruebas de imagen y los biomarcadores anima a seguir trabajando con ellos e integrarlos en la práctica asistencial de nuestro centro para reforzar y afianzar el diagnóstico de aquellos pacientes con sospecha de EA.

Bibliografía:

- McKhann GM. The diagnosis of dementia due to 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):263-9.
- 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. Alzheimer's & Dementia. 2011 (7): 280-292.
- Barragán D. Enfermedad de Alzheimer. Medicine. 2019;12(74):4338-4346
- Roche. Elecsys β-Amyloide (1-42) CSF. [Internet]. Mannheim; 2019. Disponible en: https://pim-eservices.roche.com/eLD/api/downloads/bcede7d0-aceb-eb11-0b91-005056a71a5d?countryIsoCode=es

863
EVALUACIÓN DE UN PROTOCOLO DE SCREENING PARA EL DIAGNÓSTICO DE EM UTILIZANDO LAS CADENAS LIGERAS KAPPA LIBRES Y EL ÍNDICE KAPPA

A. Vericat Portolés, A. García García, R. Eguren Clemente, M. Solsona Martinez, B. Solano López, A.I. López Delgado, Á. Sanchez Herrero.

Hospital General Universitario de Castellón, Valencia.

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y desmielinizante que afecta al sistema nervioso central (SNC). Su diagnóstico se realiza mediante los criterios de McDonald, cuya última versión (2017) incluye entre ellos la presencia de dos o más bandas oligoclonales (BOC) en líquido cefalorraquídeo (LCR) que suero. Este criterio, combinado con la demostración de lesiones en el SNC diseminadas en el espacio, permite el establecimiento del diagnóstico de EM y diferenciarlo de un síndrome clínico aislado (CIS). La presencia de este patrón de bandas refleja una síntesis intratecal de inmunoglobulinas y, para su determinación, el isoelectroenfoque de bandas se considera el "gold standard". Sin embargo, recientemente se ha propuesto el uso de las cadenas ligeras kappa libres en LCR (κFLC) como nuevo biomarcador de síntesis intratecal junto con el índice kappa. Algunos autores han diseñado protocolos de screening basados en la determinación de

estos parámetros de forma previa al análisis de las BOC. Estos se basan en la exclusión de la posibilidad de patrón de síntesis intratecal si las κFLC en LCR y el índice kappa dan valores inferiores a ciertos puntos de corte establecidos.

Objetivos: Comprobar si la implementación de un protocolo de screening para el diagnóstico de EM podría haber contribuido a disminuir la carga de trabajo y acelerar los resultados, conservando la sensibilidad y la especificidad del procedimiento actual, en una serie de pacientes remitidos a nuestro laboratorio para el análisis de BOC.

Material y método: Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Para ello se incluyeron un total de 58 pacientes, consecutivos y no seleccionados, que fueron remitidos a nuestro laboratorio para el análisis BOC, entre septiembre de 2021 y abril del 2022. El grupo estuvo conformado por 30 mujeres con una edad media de 28 años (15 - 81) y 28 hombres con una media de 53 años (16-79). Las BOC se determinaron mediante isoelectroenfoque en un gel de agarosa casero con posterior blotting e inmunofijación. La albúmina y las κFLC en suero y LCR fueron determinadas por turbidimetría en un Optilite (The Binding Site). A partir de estas se calculó el índice kappa:

Índice kappa = (κFLC en LCR/κFLC en suero)/(Albúmina en LCR/Albúmina en suero)

Los puntos de corte utilizados para las κFLC en LCR y el índice kappa han sido 0.03 mg/dL y 6.6 respectivamente.

Resultados: De los 58 pacientes, 32 (55%) presentaron valores de κFLC en LCR < 0.03 mg/dL e índice kappa < 6.6, todos ellos con ausencia de patrón de síntesis intratecal. Del resto, 9 (16%) presentaron un índice kappa < 6.6, también evidenciando ausencia del patrón. De los 17 (29%) que presentaron índice kappa superior a 6.6, 15 dieron positivo en el patrón de síntesis intratecal.

Conclusión: La implementación de protocolos de screening basados en el uso de κFLC en LCR y el índice kappa podría ser beneficiosa, ahorrado costes y acelerando el diagnóstico de ciertos pacientes con sospecha de EM.

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, 12. (2021).
- Bernardi, G. The contribute of cerebrospinal fluid free light-chain assay in the diagnosis of multiple sclerosis and other neurological diseases in an Italian multicenter study. Multiple Sclerosis Journal 1-9. (2021).

864
EVALUACIÓN DEL PUNTO DE CORTE DEL ÍNDICE KAPPA Y SU CORRELACIÓN CON LAS BANDAS OLIGOCLONALES EN PACIENTES DE NUESTRO CENTRO DE TRABAJO

P. Egea, E. Fernández Morán, S. Martín Liras.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, siendo la condición neurológica discapacitante más común en adultos jóvenes. Los criterios diagnósticos son complejos debido a su alta heterogeneidad fisiopatológica. La alteración bioquímica más frecuente es la síntesis intratecal de IgG en líquido cefalorraquídeo (LCR), demostrable por la presencia de un patrón patológico de bandas oligoclonales (BOC) compatible con síntesis intratecal de IgG.

Un marcador novedoso son las cadenas ligeras libres (CLL) Kappa en LCR y el cálculo del índice kappa (IK). Cuando la concentración de CLL kappa >0.53 mg/L en LCR, apoya el diagnóstico de EM y sugiere la producción de síntesis intratecal de CLL. Además, un IK incrementado (> 10,62) predice la conversión de síndromes neurológicos aislados a EM y garantiza una elevada sensibilidad diagnóstica. Una de las principales ventajas que presenta su determinación mediante turbidimetría o nefelometría es que son métodos cuantitativos, automatizables y no dependen de la habilidad y experiencia del personal de laboratorio en su realización e interpretación, lo que permite que puedan estandarizarse y emplearse de forma rutinaria en la clínica.

Objetivos: Comprobar el punto de corte dado del índice Kappa elevado y compararlo con el patrón obtenido de bandas oligoclonales en pacientes con sospecha previa de EM.

Material y método: Se procesan un total de 83 muestras de suero y LCR de todos los pacientes con sospecha previa de esclerosis múltiple que llegan a nuestro laboratorio durante el último año, se cuantifica la albúmina (BNII System, *Siemens* Healthcare GmbH) y las cadenas ligeras Kappa (Freelite, Binding Site) en ambos especímenes, calculando el índice Kappa con estos datos. Además, se obtienen las bandas oligoclonales, realizándose esta determinación de forma paralela en LCR y suero y clasificándose en normales, patrón en espejo o patrón patológico compatible con síntesis intratecal de IgG.

Resultados: De los 16 pacientes que presentan el índice Kappa elevado, 16 (100%) presentan bandas oligoclonales compatibles con síntesis intratecal. Sin embargo, de los 41 pacientes que presentan bandas oligoclonales positivas, solo 16 (39%) presentan un índice Kappa elevado. Por ello, este punto de corte elevado nos garantiza una muy buena sensibilidad (100%), pero sacrificando la especificidad (62%).

	BOC patológicas	BOC no patológicas	
IK positivo	16	0	16
IK negativo	25	42	67
	41	42	83

Conclusión: El índice Kappa elevado en nuestra población se correlaciona con una presencia positiva de bandas oligoclonales, por lo que un valor por encima del punto de corte nos ahorraría la realización de pruebas adicionales. Esto llevado la práctica diaria nos permitiría dar resultados más rápidos, puesto que el estudio de BOC es una técnica manual y compleja, donde el analista debe de estar habituado a validar los resultados del isoelectroenfoque. Las BOC sigue siendo la técnica de referencia y que mejor se correlaciona con la clínica y otras pruebas complementarias.

Bibliografía:

- Alan J Thompson Prof. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurology, The, 2018-02-01, Volumen 17, Número 2, Páginas 162-173.
- Stangel M. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2013; 9: 267–76.

Menéndez-Valladares P. Free kappa light chains in cerebrospinal fluid as a biomarker to assess risk conversion to multiple sclerosis. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2015 Dec 16;1:2055217315620935.

865
GAMMAPATÍA TRICLONAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

I. Ortiz Zafra, V. Bello Rico, S. Muñoz Herrero, A. Plaza López, R. Ríos Tamayo, E. Hernández Álvarez, R.Á. Silvestre.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: Las gammapatías monoclonales (GM) engloban trastornos proliferativos de uno o más clones de linfocitos B. Se caracterizan, con alguna excepción (mieloma no secretor), por la presencia de componentes monoclonales (CM). La electroforesis (EF) de suero y orina y la inmunofijación (IFE) son esenciales para la caracterización y tipado de los CM. En función del número de bandas discretas (picos monoclonales) que aparezcan hablaríamos de gammapatías mono-, bi- o triclonales. En algún caso, se ha demostrado la aparición de un CM correspondiente a una inmunoglobulina completa y a cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas (CLL) clonales. Las CLL tienen importante efecto nefrotóxico, ya que por su menor tamaño pueden afectar en mayor medida el glomérulo y ocasionar un síndrome nefrótico.

Exposición del caso: Varón de 47 años sin AP de interés que acude a Urgencias con un importante dolor lumbar que ocasionalmente irradia a MMII. No hay edema, pérdida de fuerza ni incontinencia urinaria o fecal. Comenta astenia sin anorexia y ligera pérdida de peso. Refiere orina espumosa, sin clínica miccional.

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos, cronológicamente desde el ingreso, en el estudio del paciente.

Tras la primera analítica el paciente ingresa a cargo del Servicio de Nefrología por síndrome nefrótico. Posteriormente, tras la demostración de la GM, pasa a cargo del Servicio de Hematología y el día+13 empieza quimioterapia.

Discusión: En este caso concurren dos características clínicas poco frecuentes: el mieloma IgD kappa y las CLL biclonales kappa en un paciente <50 años con insuficiencia renal aguda y proteinuria franca NO asociada a hipercalcemia, anemia o presencia de lesiones osteolíticas (CRAB) e hipogammaglobulinemia (IgG, IgM e IgA) con proteinemia y albuminemia normales. La presencia de CLL, debido a su efecto nefrotóxico, puede ser especialmente relevante en el seguimiento del tratamiento quimioterápico.

Bibliografía:

• Okechukwu V Nwogbo, MD, Yulan Jin, MD, Taylor Sliker, MD, Dorian Wilhite, MD, Gurmukh Singh, MD,

Fecha	Bioquímica orina	Bioquímica suero	Proteinograma e Inmunofijación (IFE)	Pruebas complementarias
Ingreso	Proteína Total (PT): 9,95g/L	Creatinina: 1,36mg/dL; valor referencia (VR):0,6-1,2		Cultivo orina: Negativo Hemograma normal.
+1día		PT 6,8g/dL (VR:6-8) IgG: 390mg/dL (VR:700-1600) IgM: 16mg/dL (VR:40-230) IgA: 32mg/dL (VR:70-400) Ca^{2+}: 4,8mg/dL (VR:4.5-5.3)	Suero: Pico monoclonal β-gamma más banda adicional entre α2 y β1. CM: 0,48+0,3g/dL Se solicita IFE.	Se amplía IgD. Kappa/Lambda totales: 12,3.
+2días	PT: 4,20g/L Albúmina 63,3mg/L PT: 12,18g/24h Calcio: 406mg/24h (VR:100-300) Aclaramiento de fósforo 16,23 (VR:5,10-12,13)	Ca total: 8,8mg/dL (VR:8,7-10,3) Creatinina: 1,24mg/dL (VR:0,6-1,2) FG 69	Orina: Pico monoclonal β2 más picos α2 y β1	
+3días			IgD: 985mg/dL (<15)	Solicitud de MO. RX sin lesiones osteolíticas.
+11días			IFE: Banda triclonal cadenas ligeras kappa. BJ kappa. No aparece banda de cadena pesada G, M o A. CLL K: 15315,88mg/L (3,30-19,40) CLL L: 7,49mg/L (5,71-28,30) Ratio CLL K/L: 2044,84 (0,26-1,65)	
+15días				Biopsia MO: Perfil MM, 30-35% de células plasmáticas, restricción de cadenas kappa, Descartan: del 17p13.1 y reordenamientos IgH
+16días		Creatinina: 1,41mg/dl FG 59 Urato: 3,4mg/dL NT-pro-BNP: 241pg/mL (10-125)	EF suero: Confirmatorio. CM: 0,58+0,3g/dL . IgD: 1010mg/dL (<15) IFE: IgD y banda triclonal kappa, una de ellas coincidente con IgD.	Inicia quimioterapia: Lenalidomida/Bortezomib/ Dexametasona

(Comunicación 865)

PhD, MBA, Analysis of Multiple Bands on Serum Protein Immunofixation Electrophoresis: Challenge in Interpretation of Clonality in a Patient with Light Chain–Predominant Multiple Myeloma, *Laboratory Medicine*, Volume 52, Issue 5, September 2021, Pages 503–508, https://doi.org/10.1093/labmed/lmab001

866
INTERFERENCIA POR TOCILIZUMAB EN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE Y COVID19. A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Santana Morales, I. Rodriguez Martín, D. Nuñez Jurado, S. Delgado Macías, J.M. Guerrero Montávez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción: Las gammapatías monoclonales son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de células plasmáticas o linfocitos B produciendo un exceso de inmunoglobulinas. El laboratorio clínico juega un papel esencial tanto en el diagnóstico como en su seguimiento. El estudio de la proteína monoclonal se realiza principalmente mediante electroforesis (EPS) e inmunofijación en suero. El desarrollo de nuevas terapias farmacológicas de anticuerpos monoclonales utilizadas en diversas patologías supone un reto diagnóstico para el laboratorio clínico, al poderse presentarse resultados falsos positivos tanto en la electroforesis como en la inmunofijación. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 subclase kappa dirigido contra el receptor, tanto soluble como de membrana, de IL-6, que ha sido ampliamente utilizado en pacientes con infección grave por COVID-19.

Exposición del caso: Paciente diagnóstico en abril de 2012 de Mieloma múltiple (MM) Bence Jones Lambda estadio IIIB ISS3, Escala Osea: 3 y riñón de mieloma con enfermedad renal fase V, alcanzando respuesta parcial en 2015 tras tratamiento con lenalidomida-dexametasona. Recaida clínica en enero 2020 y actualmetente en tratamiento de rescate con esquema PomCyDex (pomalidomida , Ciclofosfamida ,dexametasona).

El paciente acude al servicio de urgencias por fiebre sin foco y síndrome diarreico. Se realiza radiografía de tórax siendo muy sugestiva de neumonía bilateral por SARS CoV2 que se confirma mediante PCR. El paciente ingresa con diagnóstico de neumonía grave SARS CoV2 en paciente inmunodeprimida por mieloma múltiple en 5ª línea de tratamiento.

Durante el ingreso el paciente muestra un empeoramiento clínico con necesidad creciente de oxigenoterapia, requiriendo tratamiento con corticoides y tocilizumab mostrando posteriormente evolución clínica favorable.

La posología de tocilizumab recomendada para el tratamiento de COVID-19 es una única perfusión intravenosa de 60 minutos de 8 mg/kg en pacientes que están recibiendo corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica.

Tras 5 días de la administación del fármaco monoclonal se solicita estudio de evaluación de MM realizandose proteinograma e inmunoifijación sérica.

El proteinograma mostró un pequeño pico en la región gamma de nueva aparición respecto al proteinograma anterior realizado. Se realizó inmunofijación mostrando una banda monoclonal frente a cadenas lambda y banda monoclonal IgG kappa en la zona más cercana al cátodo. Tras revisar la historia del paciente se informó la presencia de proteina monoclonal cadenas lambda y de posible interferencia IgG kappa en la inmunofijación por la administración de tocilizumab. Esta banda monoclonal IgG kappa no se visualizó en la siguiente revisión del paciente un mes mas tarde, confirmándose la interferencia por tocilizumab.

Discusión: En los últimos años el uso de anticuerpos monoclonales se ha extendido en diversas patologías. El laboratorio debe conocer el patrón de migración de estos fármacos en electroforesis e inmunofijación y realizar una correcta interpretación de los resultados, alertando de los posibles falsos positivos. Así mismo, la solicitud de laboratorio debe reflejar el tratamiento con anticuerpos monoclonales en aquellos pacientes que lo hayan recibido recientemente.

Bibliografía:

- Casáis Muñoz S. et al. "Interferencias por terapia con anticuerpos monoclonales en electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas". *Revista del Laboratorio Clinico. Vol 10 (1) 2017, 14-20.*
- Kumar, S. et al. “International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.” *The Lancet. Oncology Vol. 17(8) ,2016, 328-346*

867
INVERSIÓN DEL COCIENTE KAPPA/LAMBDA DEBIDA A TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE MIELOMA MÚLTIPLE. A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Núñez Rodríguez, M.D. Badía Carnicero, M. Rodríguez Albo, M. Mujika Marticorena, D. Sánchez Ospina, Á. Arrabal Alonso, S. Gundín Menéndez.

Hospital Universitario, Burgos.

Introducción: El seguimiento de los pacientes con mieloma múltiple (MM) se realiza habitualmente midiendo el componente monoclonal (CM) en proteinograma sérico. Si el paciente negativiza el CM sérico, se le monitoriza con inmunofijación (IF) en suero, y, si negativiza ésta, se realiza el seguimiento con el cociente cadenas ligeras libres kappa/lambda (CLLs).

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD38 utilizado en pacientes con MM en recaída y/o refractario a otros regímenes terapéuticos, que puede utilizarse en monoterapia o asociado a otros fármacos como pueden ser bortezomib, lenalidomida o dexametasona.

Presentamos un caso en el que, como consecuencia de la acción del daratumumab, se produce una inversión del ratio CLLs que imposibilita su empleo para el seguimiento de la paciente.

Exposición del caso: Paciente de 76 años afecta de MM IgG kappa que, tras fracaso terapéutico de regímenes farmacológicos anteriores, inicia tratamiento con daratumumab, lenalidomida y dexametasona con fecha 13/10/2021. Los datos de las CLL y el cociente a partir de dicha fecha se muestran en la tabla 1:

	20/10/21	12/11/21	9/12/21	7/1/22	4/2/22	7/3/22	31/3/22
Kappa	28.1*	6.9	2.6	3.1*	6.1	2.4*	1.2*
Lambda	9.9	5.3*	5.8	2.5*	6.6	7.8	6.0
Cociente	2.85*	1.30	0.45	1.23	0.92	0.31	0.20*

Tabla 1. Evolución temporal de las CLLs y su cociente.

En la evolución de los datos a lo largo del tiempo se evidencia que el cociente fluctúa, aun manteniéndose dentro de la normalidad, mientras que la cadena ligera implicada (kappa en este caso) sigue una tendencia descendente, con mínimos repuntes sin posterior transcendencia, hasta inversión del cociente kappa/lambda en la última analítica.

Discusión: En aquellos pacientes con CM indetectable e IF negativa se emplea el cociente de CLLs para el seguimiento y estadiaje del MM, además de permitir la evaluación de la eficacia del tratamiento. La normalización del cociente kappa/lambda es un requisito necesario para lograr la respuesta completa estricta, según los criterios del International Myeloma World Group (IMWG), y su monitorización periódica permite, adicionalmente, detectar fracasos terapéuticos que obligarían a un cambio de esquema quimioterápico.

Sin embargo, tras haber detectado la inversión del cociente expuesta, en este caso concreto proponemos determinar únicamente la cadena ligera implicada, puesto que consideramos que su medida correlaciona mejor con la situación real del paciente y con la eficacia del tratamiento quimioterápico que el cociente CLLs, el cual también puede verse afectado por la variabilidad intraindividual de la cadena no implicada, sobre todo en aquellos casos en los que la cadena implicada tiene un valor muy bajo. Por último, una ventaja añadida, además del mejor rendimiento terapéutico, sería cierto ahorro económico consecuencia de determinar únicamente la cadena implicada y no ambas.

En cualquier caso, en adelante monitorizaremos más estrechamente el seguimiento de nuestros pacientes tratados con daratumumab para esclarecer si se ha tratado de un caso aislado o, por el contrario, ocurre en otros pacientes como efecto colateral del tratamiento con este fármaco.

Bibliografía:

- Rosenberg AS, Bainbridge S, Pahwa R, Jialal I. Investigation into the interference of the monoclonal antibody daratumumab on the free light chain assay. Clinical Biochemistry 49 (2016) 1202–1204.

868
MARCADORES DE ALZHEIMER EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO: ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE PET-AMILOIDE

M. Marín Martínez, I. Ortiz Zafra, N.M. García Simón, E. Gamo González, P. Sánchez Alonso, A. Martín García, F.A. Bernabeu Andreu, R.Á. Silvestre.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: La realización de PET-amiloide es fundamental en el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (EA). La complejidad y el precio de estas técnicas ha llevado a buscar biomarcadores que simplifiquen este diagnóstico. En este sentido se ha descrito la importancia de la determinación de los péptidos amiloides β1-42 y β1-40, y las proteínas Tau totales (TauT) y Tau fosforiladas (TauP) en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Objetivo: Demostrar la validez diagnóstica de estos marcadores estudiando su concordancia con las pruebas de imagen.

Materiales y métodos: LCR de 66 pacientes: 13 controles (enfermedad neuroinflamatoria sin sospecha de EA) y 53 con sospecha de EA. Los marcadores de Alzheimer se cuantificaron por quimioluminiscencia (Lumipulse G600II, Fujirebio Inc.). Valores de referencia (VR):β1-40:7755-16751pg/mL;β1-42:>599pg/mL;Cociente 1-42/1-40:0,069;TauT <404pg/mL;TauP<56,5pg/mL. Estudio estadístico: U de Mann-Whitney (calculadora online socscistatistics.com).

Resultados: Criterios de clasificación utilizados:

	β1-42	Cociente β1-42/1-40	TauT	TauP
No compatible con EA.	VR	VR	VR	VR
Compatible con EA.	Disminución	Disminución	Aumento	Aumento
Compatible con EA. Alto productor amiloide.	Aumento	Disminución	Aumento	Aumento
No concluyente. Probable amiloidosis.	Disminución	Disminución	Disminución	Disminución
No sugestivo de EA. Si Tau>1300 apoya enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.	Aumento	Aumento	Aumento	Aumento
No concluyente	No concordante con los perfiles anteriores.			

Los resultados obtenidos, Mediana(Rango intercuartílico), son los siguientes:

	β1-42	Cociente β1-42/1-40	TauT	TauP
No compatible con EA.	745,5 (181)	0,0966 (0,0131)	224 (110,5)	28,25 (16,05)
Compatible con EA.	446 (227)	0,0422 (0,0085)	602 (337)	85,9 (47,1)
Compatible con EA. Alto productor amiloide.	648 (102)	0,0490 (0,0082)	838 (522)	141,6 (74,6)
No concluyente. Probable amiloidosis.	469 (175,5)	0,0674 (0,0084)	391 (110,5)	44,1 (5,72)
No sugestivo de EA. Si Tau>1300 apoya enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.	1173 (366)	0,0791 (0,0039)	605 (60)	73,3 (3,85)
No concluyente	537 (248,5)	0,0767 (0,0266)	177 (217,25)	23,2 (18,2)

En los pacientes clasificados como “Compatible con EA” el β1-42 fue significativamente menor ($p<0.01$) que en el grupo control. En los pacientes compatibles con EA el cociente β1-42/β1-40 fue significativamente menor que en el grupo control ($p<0.001$). En estos grupos de pacientes, Tau total y fosforilada, está aumentada vs el grupo control.

En el grupo de 53 pacientes con sospecha de EA, se

realizaron pruebas de imagen a 35 de ellos con resultados concordantes con los del estudio de marcadores en LCR. A los 18 restantes se decidió no realizarles PET-amiloide, siendo 4 de ellos descartados de la sospecha de EA mediante los marcadores en LCR y los 14 restantes clasificados como EA, ahorrando así una cantidad significativa de presupuesto hospitalario tanto en ellos como en los próximos pacientes, limitando la realización de pruebas de imagen a resultados de biomarcadores no concluyentes.

Conclusión: La determinación del cociente β1-42/1-40, TauT y TauP en LCR constituye una herramienta esencial en pacientes con sospecha de enfermedad de Alzheimer. La incorporación de estos marcadores en nuestro hospital ha servido para adecuar la demanda de PET-amiloide y el gasto sanitario asociado al diagnóstico de esta enfermedad. Finalmente, hay que destacar que estos marcadores de EA pueden tener más precisión diagnóstica que PET amiloide, ya que este es patológico en cualquier estado con depósito de amiloide y, por tanto, sería positivo en otras situaciones clínicas como ciertos traumatismos o infecciones de SNC.

Bibliografía:

- Jung, N. Y., Kim, E. S., Kim, H. S., Jeon, S., Lee, M. J., Pak, K., Lee, J. H., Lee, Y. M., Lee, K., Shin, J. H., Ko, J. K., Lee, J. M., Yoon, J. A., Hwang, C., Choi, K. U., Lee, E. C., Seong, J. K., Huh, G. Y., Kim, D. S., & Kim, E. J. (2020). Comparison of Diagnostic Performances Between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Amyloid PET in a Clinical Setting. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *74*(2), 473–490. https://doi.org/10.3233/JAD-191109

869
MARCADORES DE DETERIORO COGNITIVO EN LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO: RESULTADOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

L. Navarro-Casado, C. Serrano-Lopez, L. Zafrilla-Garcia, S. Lopez-Martinez, J. Torres-Hernandez, P. Juan-Garcia, P. Izquierdo-Martinez, O. Baixauli-Algilaga.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye un 60% del total de demencias seniles. La valoración conjunta de la proteína Beta amiloide 1-42 (BAM1-42) y la proteína TAU (TAU y pTAU) en líquido cefalorraquideo (LCR), permite discriminar la EA de otras patologías neurológicas. La incorporación de BAM1-40 permite diferenciar altos medios y bajos productores de BAM.

Objetivos: Evaluar los resultados obtenidos utilidad y correlación clínica. Revisar los tipos de perfil de pacientes. Repercusión de incorporar la BAM1-40 .

Material y métodos: Los biomarcadores se midieron en LCR mediante quimioluminiscencia en dos pasos en un LUMIIPULSE G (Fujirebio). Se extrajeron los resultados de las pruebas desde jun/18 a abr/22 del SIL Omega3000. La correlación clínica se valoró mediante las respuestas al siguiente cuestionario:

1. Evaluación en clínicas de la memoria (ECM) SI/NO.
2. Grado de deterioro (GDS) medido escala 1-2;3-5;6-7.
3. Sospecha de Alzheimer (S-EA) SI/NO.

Se ha utilizado SPSS18 para los análisis descriptivo y comparativo.

Resultados: Se han analizado los resultados de 811 pacientes 493 mujeres y 318 hombres. La distribución de la variables BAM1-40 se ajustó a la distribución normal (ks: p= 0. 076) el resto no.

Los resultados descriptivos están reflejados en la tabla 1:

	N	mediana	percen 2,5	percen 97,5	Mínimo	Maximo
EDAD (años)	811	74,0	50,0	84,0	24,0	88,0
TAU (pg/mL)	810	428,5	135,6	1428,6	22,0	3948,0
pTAU (pg/mL)	811	63,4	19,73	236,5	11,4	448
BAM1-40 (pg/mL)	467	10742	4706,1	20591	12	35730
INDICE	467	0,059	0,029	0,114	0,002	0,370
BAM1-42 (pg/mL)	811	660	276,3	1908,9	81	2340

Las mujeres tuvieron valores mayores en TAU (547/483pg/mL p=0.007) y pTAU (84.5/73.7pg/mL p=0.005).

Respecto a ECM fue SI(n=266) NO(n= 60). El grupo de SI tuvieron mayor pTAU (86.5/65.9pg/mL p=0.022) y BAM1-40 (12147/9004pg/mL p<0.001).

En relación a GDS 66 pacientes fueron (1-2) y 260 (3-5). pTAU y ratio presentaron diferencias casi significativas (p=0.065, 0.061)

Respecto a la S-EA 300 pacientes fue SI y 30 NO, pTAU presentó valores mas elevados (84/65pg/mL p=0.014) en el grupo SI.

Para establecer los patrones se transformaron las variables en dicotómicas según los siguientes criterios BAM1-42 <725 1, resto 0, TAU mayor a 392 1 resto 0, pTAU >56.5 1 resto 0 e índice <0.069 1 resto 0. También se comparó el patrón con y sin la magnitud BAM1-40.

El patrón más frecuente fue "111" (34.6%) seguido de "000" (22,1%) y " 011" (16.5%) taupatía. Para valorar la incorporación BAM1-40 se realizó tabla de contingencia comparando clasificación e interpretación con y sin índice. En el patrón "111" el 100% fue "1111". En el patrón "000" menos del 2% se reclasifico a "0001". En "011" cerca del 85% se reclasificaron como "0111" compatible con EA alto productor de BAM y en el 15% se confirmó taupatia.. En el caso de "100" el 63.6% fueron reclasificados a bajo productor de BAM "1000".

Conclusiones: TAU y pTAU fue superior en mujeres. Los pacientes evaluados en clinicas de memoria y/o los de sospecha Alzheimer presentaron pTAU superiores. En un elevado número de pacientes BAM1-40 puede modificar la interpretación de los resultados.

Bibliografía:

1) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Bruno Dubois, Howard H Feldman, Claudia Jacova, et al. www.thelancet.com/neurology Vol 13 June 2014
2) The Application of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Early Diagnosis of Alzheimer Disease. Kaj Blennow, MD, PhD*, Henrik Zetterberg, MD, PhD. Med Clin N Am 97 (2013) 369–376. http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2012.12.012

870
MEDICIÓN DE CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO CON LOS REACTIVOS FREELITE Y KLONEUS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

R.M. Lillo Rodríguez, L.J. Morales García, M.S. Pacheco Delgado.

Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada.

Introducción: La cuantificación de las cadenas ligeras libres (CLL) séricas forman parte de los criterios de diagnóstico, pronóstico y de seguimiento de las gammapatías monoclonales, y sus valores en pacientes con insuficiencia renal son diferentes a los de sujetos sanos lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo en estos pacientes (1).

Objetivo: Evaluar los ensayos Freelite y Kloneus en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

Material y métodos: En este estudio retrospectivo, se midieron muestras de suero de 226 pacientes con ERC de estadios 2-5 con el reactivo Freelite de The Binding Site en su sistema Optilite y con el reactivo Kloneus de Trimero Diagnostics en el sistema AU5800 de Beckman Coulter y se compararon con controles (N=249) sin insuficiencia renal de un estudio previo (2,3).

Los pacientes se clasificaron en estadios de ERC según la guía Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) utilizando la estimación del filtrado glomerular según la ecuación CKD-EPI que utiliza creatinina y cistatina C estandarizadas que fueron medidas en el AU5800.

Resultados: Las concentraciones de CLL kappa (CLL-K) y CLL lambda (CLL-L) aumentaron con los ensayos Kloneus y Freelite con cada incremento en los estadios de ERC. En pacientes con ERC, Kloneus detectó concentraciones más bajas de CLL-K (mediana: 20,4 mg/L) que Freelite (mediana: 36,5 mg/L) y concentraciones más altas de CLL-L (mediana: 32,2 mg/L) que Freelite (mediana: 25,4 mg/L). Esto resultó en cocientes de CLL kappa/lambda (K/L) significativamente diferentes en pacientes con ERC para las dos pruebas. Freelite K/L en el grupo ERC (mediana: 1,50) aumentó significativamente en comparación con los controles sanos (mediana: 1,26), y Kloneus K/L en el grupo ERC (mediana: 0,63) fue ligeramente inferior a los controles (mediana: 0,70). No se observaron diferencias significativas entre sexos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sanos y ERC para los dos reactivos.

Cambio: se refiere al porcentaje de variación entre la mediana de individuos sanos y la mediana de pacientes con ERC. RI: rango intercuartil. M: mujeres. H: hombres.

Conclusiones: Estos hallazgos demuestran que los ensayos Freelite y Kloneus proporcionan valores más altos pero no paralelos cuando se miden las CLL en pacientes con ERC. Por esta razón, se observó un aumento de K/L en el caso de Freelite, y encontramos una ligera disminución en la caso de Kloneus. Estos datos podrían ser utilizados como rangos de referencia para pacientes con ERC.

Bibliografía:

1. Hutchison CA. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(6):1684–90.
2. Morales-García LJ. Serum free light chains reference ranges from Trimero Diagnostic by turbidimetry. Are the guidelines´ cut-offs universal? Rev Med Lab 2021;2(1):11-20.
3. Morales-García LJ. Serum free light chain reference intervals in an Optilite and their influence on clinical guidelines. Clin Biochem 2021;92:54–60.

871
MEDIDA DE LA VISCOSIDAD SÉRICA RELATIVA CON UN MÉTODO SENCILLO PARA DESCARTAR EL SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD. A PROPÓSITO DE UN CASO

Á.C. López Regueiro, E.C. Tamayo Hernández, M.D.L.Á. Iglesias De La Puente, P. Puerta Fonollá.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El síndrome de hiperviscosidad (SHV) es una complicación debida al aumento excesivo de ciertas paraproteínas que se da en la macroglobulinemia de Waldenström o en el mieloma múltiple. El SHV produce alteraciones vasculares retinianas, insuficiencia renal, sangrado de mucosas y manifestaciones neurológicas debido a una mala microcirculación sanguínea al verse incrementada la viscosidad de la sangre. La viscosidad sérica se mide a través de métodos de viscosimetría capilar y rotatoria, instrumentación que no suele estar presente en los hospitales. Es posible realizar una aproximación midiendo la viscosidad relativa al agua, comparando el lapso de tiempo que requiere un volumen constante de suero con el tiempo

		Sanos				ERC			p		
		Mediana (RI)	percentil 2,5-97,5	Rango	Cambio (%)	Mediana (RI)	percentil 2,5-97,5	Rango	Sanos-ERC	Freelite-Kloneus	M-H ERC
Freelite	CLL-K	15,5 (5,3)	9,9-23,9	6,1-27,4	+135	36,4 (29,62)	16,5-137,7	13,0-189,5	<0,0001	<0,0001	0,5571
	CLL-L	12,2 (4,6)	6,3-21,8	5,4-24,8	+108	25,4 (18,04)	11,9-86,0	6,9-145,4	<0,0001	<0,0001	0,7859
	K/L	1,26 (0,39)	0,72-2,04	0,65-2,56	+19	1,50 (0,62)	0,81-2,89	0,66-3,45	<0,0001	<0,0001	0,3207
Kloneus	CLL-K	8,5 (2,6)	5,0-13,4	3,6-14,8	+141	20,4 (13,4)	9,8-57,2	6,7-70,5	<0,0001	<0,0001	0,6765
	CLL-L	11,7 (4,1)	6,6-20,4	5,8-28,2	+175	32,2 (21,4)	14,40-96,7	11,4-128,5	<0,0001	<0,0001	0,7340
	K/L	0,70 (0,18)	0,49-1,05	0,44-1,23	-10	0,63 (0,17)	0,42-0,92	0,34-1,01	<0,0001	<0,0001	0,4387

Tabla. Datos de CLL (mg/L) de sujetos sanos y pacientes con ERC. *(Comunicación 870)*

de demora de un volumen igual de agua a temperatura y presión constante.

Exposición del caso: Paciente de 63 años diagnosticado de macroglobulinemia de Waldenström comienza a presentar mareos en contexto de hipofunción vestibular lateral. Ante la ausencia de otras manifestaciones clínicas sugerentes de SHV, se plantea la posibilidad de medir la viscosidad sérica para descartar la existencia de este síndrome.

Al carecer de instrumentación para la medida de viscosidad absoluta, se decide aplicar un método sencillo y rápido para la determinación de la viscosidad relativa del suero. Para ello, se utilizó una pipeta de glóbulos rojos (pipeta de Thoma) a modo de viscosímetro y se cronometró el tiempo de goteo de 2 mL de suero del paciente que se relativizó con el tiempo de goteo de un volumen igual de agua. Tras realizar 10 mediciones de ambos líquidos, se obtuvo que el suero tardaba 2,5 veces más tiempo en fluir por completo de la pipeta que el agua, siendo este un valor superior al considerado normal, entre 1,4 y 1,8, pero que no se considera que sea patológico.

Discusión: El tratamiento del SHV consiste en plasmaféresis, transfusiones y quimioterapia, aunque es el tratamiento de la enfermedad de base la forma de corregir de manera definitiva el estado de hiperviscosidad. Los sujetos con viscosidad relativa de 2 a 4 casi nunca tienen problemas de SHV, pero sí aparecen en la mayoría con niveles de 5 a 8 y en casi todos cuando las cifras alcanzan de 8 a 10. Si los valores son superiores a 10 todos exhiben compromiso clínico. En este caso, se presenta una técnica sencilla y aproximada que puede ayudar al clínico a orientar su juicio para el inicio del tratamiento del SHV, aunque es recomendable el uso de técnicas más exactas y precisas para determinar el valor absoluto de viscosidad.

Bibliografía:

- Wright, D. Simplified method for estimation of serum and plasma viscosity in multiple myeloma and related disorders. *Blood*, 1970, vol. 36, no 4, p. 516522.
- Elblbesy, MA. Plasma viscosity and whole blood viscosity as diagnostic tools of blood abnormalities by using simple syringe method. *Medical Instrumentation*, 2014 *2*(1), 5.

872
NEUROFILAMENTO LIGHT (NFL) EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO COMO POTENCIAL BIOMARCADOR DE LA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA (ELA SOD1)

C.M. Reillo Sánchez, S. Obregón Muñoz, A. Alonso Prada, M. Pierna Álvarez.

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

Introducción: Los neurofilmentos son un tipo de filamentos intermedios que forman parte del citoesqueleto de las neuronas. Los neurofilamentos ligeros o light (NfL) forman la estructura a la que se ensamblan las cadenas más pesadas para formar la fibra de neurofilamentos en los axones. Tras una lesión o por procesos degenerativos, el contenido de estos neurofilamentos se liberan, lo que posibilita su determinación cuantitativa. Se han visto aumentos de NfL en LCR en enfermedades como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), Alzheimer o esclerosis múltiple.

Pacientes con ELA y mutaciones en el gen SOD1 producen una proteína SOD anormal que se acumula y se vuelve tóxica para las neuronas motoras provocando la enfermedad. Actualmente se está realizando un ensayo con un Oligonucleótido Antisentido SOD con el objetivo de bloquear la expresión del gen específicamente como posible tratamiento.

Exposición del caso: Paciente de 67 años diagnosticado de ELA SOD1 en 2018, comenzando con pérdida de movilidad en ambas manos, actualmente no presenta deambulación, empeoramiento motor y precisa de ventilación mecánica no invasiva las 24 horas.

El paciente es tratado con el fármaco de forma experimental desde diciembre de 2021 mediante una inyección intratecal cada mes y a la vez se cuantifican los niveles de NfL en LCR mediante enzimoinmunoanálsis de forma seriada para evaluar el tratamiento. Los resultados fueron los siguientes:

	3/12/21	17/12/21	21/01/22	18/02/22	18/03/22	12/04/22
NfL (pg/mL) [Hasta 1850 pg/mL]	>5000	>5000	4374	941	4129	4663

Tabla 1. Niveles de Neurofilamento Light en LCR.

Discusión: En los últimos años, la gran cantidad de trabajos de investigación han postulado a NfL como un biomarcador potencial para indicar que se ha producido daño en el sistema nervioso, es cierto que no específico para la ELA, pero si se combina con la existencia de mutaciones que causan la enfermedad puede constituir un posible marcador.

Nuestro paciente presenta al inicio del tratamiento unos niveles muy elevados de NfL y disminuyen ligeramente a lo largo del tiempo. Observamos un valor discordante en la 4ª determinación que podríamos explicar a una mala toma de la muestra, aunque las muestras se recogieron en el tubo de polipropileno recomendado en estos casos.

En octubre de 2021 el estudio en fase 3 no demostró significación estadística en las puntuaciones de la Escala de Calificación Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica Revisada (ALSFRS-R), pero sí demostró una reducción estadísticamente significativa en los niveles de NfL, en el deterioro funcional, la función respiratoria y la fuerza muscular.

Nuestro paciente en la actualidad no presenta ninguna mejoría clínica por el momento.

Sería necesario un mayor análisis de los datos y un número mayor de participantes para comprender mejor estos resultados y cómo se correlaciona el potencial efecto clínicamente significativo y los niveles de NfL en estos pacientes.

Bibliografía:

- A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Trial With a Longitudinal Natural History Run-In and Open-Label Extension to Evaluate BIIB067 Initiated in Clinically Presymptomatic Adults With a Confirmed Superoxide Dismutase 1 Mutation. ClinicalTrials.gov
- Lee Y, Lee BH, Yip W, Chou P, Yip BS. Neurofilament Proteins as Prognostic Biomarkers in Neurological Disorders.Curr Pharm Des. 2020;25(43):4560-4569

873
QUANTITATIVE IMMUNOPRECIPITATION MASS SPECTROMETRY FOR THE QUANTIFICATION OF MONOCLONAL PROTEINS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

C. Agulló Roca[1], T. Contreras Sanfeliciano[1], N.M. Barbosa De Carvalho[2], E.M. Algarín[2], N. Puig Morón[1], J.F. San-Miguel[3], J.J. Lahuerta[4], M.V. Mateos Manteca[1].

[1]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; [2]The Binding Site Group, Madrid; [3]Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; [4]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introduction: Serum protein electrophoresis (SPEP) and capillary zone electrophoresis (CZE) are the gold-standards for the quantification of monoclonal proteins (MPs) in serum from multiple myeloma (MM) patients. The introduction of quantitative immunoprecipitation mass spectrometry (QIP-MS) has provided an alternative.

Objetive: To evaluate the performance of QIP-MS for the quantification of MPs in MM patients.

Materials and methods: 104 diagnostic and 101 post-consolidation samples from 104 MM patients enrolled in the GEM12MENOS65 clinical trial were analyzed. The MP was quantified by QIP-MS using IgG/A/M and total κ/λ isotypic specific beads in the EXENT system and quantitative IgG, IgA and IgM values obtained in the Optilite® analyser (The Binding Site, UK). MPs were also measured by SPEP or CZE.

Results: The correlation between MP concentrations measured by QIP-MS and SPEP-CZE in samples with detectable MP by both techniques (n=126) was notable (R^2=0.84). In the 31 samples in which the MP was detectable by SPEP-CZE at concentrations <10 g/L, this correlation was moderate (R^2=0.62). The median MP concentration ([mMP]) of the 19 samples QIP-MS^{positive}/SPEP-CZE^{negative} was 0.227g/L (0.016-0.715). The [mMP] of the 4 samples SPEP-CZE^{positive}/QIP-MS^{negative} was 0.95g/L (0.4-3.0). Interestingly, 3 out of these 4 samples were negative for bone marrow minimal residual disease assessed by next generation flow. The limit of quantification of QIP-MS was 0.016g/L.

The [mMP] among QIP-MS^{positive} and SPEP-CZE^{positive} samples at baseline and post-consolidation was:

	[mMP] g/L (range) QIP-MS^{positive} samples by QIP-MS	[mMP] g/L (range) SPEP-CZE^{positive} samples by SPEP
DIAGNOSIS (n=104)	33.610 (0.715-134.786) (n=104)	32.8 (3.0-95.3) (n=103)
POST-CONSOLIDATION (n=101)	0.619 (0.016-8.628) (n=41)	2.7 (0.4-8.0) (n=27)

According to the response achieved post-consolidation, the [mMP] among QIP-MS^{positive} samples (n=41) was 0.25g/L for response complete or better (≥CR), 0.69g/L for very good partial response (VGPR), 4.62g/L for partial response (PR), according to QIP-MS quantification. The [mMP] among SPEP-CZE^{positive} samples (n=27) was 1.60g/L for VGPR and 5.25g/L for PR according to SPEP measurements.

	[mMP] g/L (range) QIP-MS^{positive} samples by QIP-MS	[mMP] g/L (range) SPEP-CZE^{positive} samples by SPEP
≥CR	0.25 (0.016-0.545) (n=10)	SPEP-CZE^{negative} by definition
VGPR	0.69 (0.072-4.631) (n=23)	1.60 (0.4-4.0) (n=19)
PR	4.62 (1.547-8.628) (n=8)	5.25 (2.8-8.0) (n=8)

After a median follow-up of 4.61 years 26 patients progressed. 13 of them were QIP-MS^{positive} post-consolidation, showing a [mMP]=0.848g/L. Non-progressing patients QIP-MS^{positive} (n=28) had a [mMP]=0.561g/L. On the other hand, from the progressing patients, 10 were SPEP-CZE^{positive} post-consolidation and they had a [mMP]=1.55g/L at that time. Non-progressing patients SPEP-CZE^{positive} (n=17) had a [mMP]=2.8g/L.

	[mMP] g/L (range) post-consolidation QIP-MS^{positive} samples by QIP-MS	[mMP] g/L (range) post-consolidation SPEP-CZE^{positive} samples by SPEP
Progressing patients (n=26)	0.848 (0.016-7.102) (n=13)	1.55 (0.6-6.9) (n=10)
Non-progressing patients (n=75)	0.561 (0.052-8.628) (n=28)	2.8 (0.4-8.0) (n=17)

Conclusion: These results demonstrate a good correlation between MP concentrations measured by QIP-MS and SPEP-CZE, however SPEP-CZE concentrations below 10g/L are unreliable. QIP-MS shows a superior sensitivity than SPEP-CZE in the quantification of MPs in patients with MM reaching a limit of quantification of 0.016g/L. This could result in an increase in the prognostic value of standard response criteria if SPEP-CZE were replaced by QIP-MS for MP quantification.

Bibliografía:

1. Murray DL, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma and related disorders: an International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. Blood Cancer J. 2021 Feb 1;11(2):24.
2. Puig N, et al. Mass spectrometry vs immunofixation for treatment monitoring in multiple myeloma. Blood Adv. 2022 Feb 14:bloodadvances.2021006762.

874
RANGOS DE REFERENCIA DE HEVYLITE IGA, IGG E IGM

L.J. Morales García[1], M.S. Pacheco Delgado[1], N. Barbosa[2].

[1]Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada; [2]The Binding Site, Fuenlabrada.

Introducción: Los ensayos Hevylite de The Binding Site (TBS) se utilizan para medir cada una de las inmunoglobulinas unidas a su cadena ligera. En las gammapatías monoclonales se produce un aumento de la inmunoglobulina con su cadena ligera involucrada y una disminución de la no involucrada. Además, el cálculo del cociente kappa/lambda para esa inmunoglobulina proporciona una elevada sensibilidad en la indicación de la clonalidad.

Los rangos de referencia (RR) de Hevylite proporcionados por el fabricante se obtuvieron de donantes británicos y de

Estados Unidos y se midieron en un nefelómetro BNII de Siemens y un turbidímetro SPA plus de TBS. Sabido es que los RR de cadenas ligeras libres varían mucho dependiendo del reactivo y el instrumento de medida utilizados.

Objetivo: Verificar si los resultados de Hevylite son dependientes del instrumento utilizado y obtener RR en un turbidímetro Optilite de TBS para nuestra población.

Material y métodos: Durante los meses de octubre a diciembre de 2019 se recolectaron sueros de 254 donantes. Los criterios de exclusión fueron haber padecido alguna infección reciente, enfermedad renal crónica, enfermedades hematológicas, enfermedades autoinmunes o diabetes mellitus. Se realizó proteinograma, inmunotipado, cadenas ligeras libres, creatinina y cistatina para identificar casos anormales. Se excluyeron 6 casos por detectarse componentes monoclonales (3 IgG, 2 IgM y 1 CLL tipo lambda).

Para establecer nuevos RR se aplicó el protocolo CLSI EP28-A3C a 248 muestras de donantes y se obtuvo la estimación del 95% central. Se excluyeron como outliers dos casos por IgA anormalmente elevada, uno por cociente IgG K/L muy elevado y tres casos de IgM, dos por cociente IgM K/L muy elevados y uno por IgM muy elevada. En todos estos casos, la estimación del filtrado glomerular fue >70 mL/min/1,73m^2.

Las Hevylite se midieron en un turbidímetro Optilite de TBS.

Resultados: Los RR obtenidos, así como otros valores estadísticos aparecen en la Tabla.

Se han obtenido cocientes K/L de IgA e IgM más bajos que los suministrados por TBS y de IgG más alto. Esto va a permitir ajustarlos un poco más a la población de la que proceden.

Tabla. Rangos de referencia de Hevylite IgA, IgG e IgM (mg/L). *(Comunicación 875)*

	IGAK	IGAL	IGAKL	IGGK	IGGL	IGGKL	IGMK	IGML	IGMKL
N	246	246	246	247	247	247	245	245	245
Media	1,43	1,05	1,41	7,11	3,45	2,11	0,79	0,49	1,65
Mediana	1,38	0,99	1,41	6,99	3,37	2,06	0,77	0,46	1,65
Mínimo	0,21	0,18	0,34	3,59	1,67	1,24	0,13	0,07	0,81
Máximo	3,2	2,95	2,54	11,3	6,07	3,52	2,29	1,25	3,27
Percentil 2,5%	**0,59**	**0,42**	**0,752**	**4,39**	**2,07**	**1,35**	**0,20**	**0,10**	**1,00**
Percentil 97,5%	**2,81**	**2,37**	**2,096**	**11,00**	**5,28**	**3,19**	**1,62**	**0,96**	**2,45**
RR TBS	0,59-2,98	0,43-2,03	0,91-2,42	4,03-9,78	1,97-5,71	0,98-2,75	0,19-1,63	0,12-1,01	1,18-2-74
Mediana TBS	1,29	0,91	1,40	6,85	3,81	1,87	0,63	0,35	1,81

Conclusiones: Los valores de Hevylite suministrados por el fabricante son similares, en general, a los obtenidos en nuestro estudio, si bien las diferencias encontradas nos permitirán ajustarlos a nuestra población para el correcto seguimiento de la gammapatía monoclonal.

875
REVISIÓN DEL MOTIVO DE CONSULTA INICIAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DIAGNOSTICADOS ANTES DE LOS 50 AÑOS

M.D.C. Esteban De Celis, M. Zárate Bertolini, M. Garcés Santos.

Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Introducción: El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna de las células plasmáticas. En España, se diagnostican unos 2.000 casos al año, cifra que representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las hemopatías malignas.

La edad mediana de presentación es de 65 años, siendo excepcional en individuos menores de 30 años (0.3% de todos los casos). El 12% y el 2% de los pacientes tienen menos de 50 años y 40 años, respectivamente.

Objetivo: Para la gestión de la demanda de pruebas, las sociedades científicas incluyendo las del laboratorio, están elaborando una serie de recomendaciones "no hacer". El objetivo de este trabajo fue conocer el impacto en nuestros pacientes si hubiésemos implantado la recomendación "no hacer determinación de proteinograma a menores de 50 años sin sospecha clínica de gammapatía monoclonal".

Material y método: Se incluyeron los pacientes diagnosticados de MM desde diciembre de 2008 hasta febrero de 2022. Se revisaron las historias clínicas para determinar los individuos cuyo diagnóstico se estableció con edad inferior a 50 años. De la base de datos del SIL se obtuvieron las solicitudes al laboratorio del momento del debut de la enfermedad y se revisó la sospecha clínica indicada. Los datos clínicos de sospecha de MM que se consideraron fueron: anemia, dolor óseo, lesiones radiológicas y deterioro de la función renal.

Resultados: Se diagnosticaron 127 pacientes con MM; 14 (11%) corresponden a individuos menores de 50 años, de los cuales 3 con edad menor o igual a 40 años y 2 fallecidos a causa de la rápida progresión de la enfermedad.

Se observó que para siete de los pacientes con edad menor de 50 años, cuyo diagnóstico de MM se estableció entre 2008 y 2016, no existía archivo de las peticiones en el sistema informático. Para los otros siete pacientes, diagnosticados desde 2017 en adelante, la sospecha clínica informada en las solicitudes al laboratorio fue: lumbalgia (2), lesión vertebral (2) y sin sospecha registrada (3). De estos 3 últimos pacientes habría que seguir investigando en su historia clínica para poder rechazar con más criterio la prueba.

Conclusión

Como informan las series epidemiológicas el MM no es una enfermedad exclusiva de personas en edad avanzada (un 12% de individuos tienen menos de 50 años).

La implicación del especialista de laboratorio es clave en el diagnóstico precoz de la enfermedad, lo que incluye la correcta revisión de los datos clínicos de sospecha en la solicitud al laboratorio y, si fuera necesario, en la historia clínica.

Consideramos fundamental que, previamente a la implantación de un criterio de rechazo como el analizado en este trabajo, se solicite a los clínicos una correcta cumplimentación de la sospecha clínica en la petición y, siendo conscientes, de que siempre podrá haber casos de falta de cumplimentación de los datos y, teniendo en cuenta que el proteinograma sérico por electroforesis capilar es una prueba simple, barata y rápida, nuestra recomendación sería bajar la edad a los 30 años para rechazar la prueba según el criterio mencionado arriba.

Bibliografía:

- Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiología, estadificación y manejo del mieloma múltiple. Med Sci (Basilea). 2021;9(1):3.
- Bladé J. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. Br J Haematol 1996a;93:345-351.
- Bladé J, Kyle RA, Greipp PR. Multiple myeloma in patients younger than 30 years. Report of 10 casos and review of the literature. Arch Intern Med 1996b; 156: 1463-1468.

876
VALORES DE REFERENCIA PARA INDICADORES CUANTITATIVOS DE LA SÍNTESIS INTRATECAL DE INMUNOGLOBULINAS EN LCR

M. Lago Lorenzo, P. Fernández Fernández, M. Losada Iglesias, M.E. Domínguez Pérez, J.L. Hernández Domínguez.

Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense.

Introducción: La elección de valores de referencia adecuados para la población y procedimientos de cada laboratorio es una labor dificultosa, en muchos casos por la escasez de muestras y/o condiciones de referencia, incompleta información del fabricante o por la dificultad para transferirlos.

Los indicadores cuantitativos de la síntesis intratecal de inmunoglobulinas proporcionan información complementaria, rápida y reproducible a la de las bandas oligoclonales (BOC) para el diagnóstico de la esclerosis múltiple (EM).

Los indicadores utilizados en nuestro laboratorio son las concentraciones en LCR de inmunoglobulina G (IgGL) y cadenas ligeras libres Kappa (KL), sus cocientes LCR/suero (c-IgG, c-KL) y la relación de éstos con el cociente de Albúmina (i-IgG, i-KL).

Objetivos: Obtener valores de referencia para los indicadores cuantitativos IgGL, KL, c-IgG, c-KL, i-KL en nuestro entorno, y la influencia de la edad, sexo e integridad de la barrera hemato-encefálica(BHE) en pacientes con ausencia de BOC en el LCR.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los resultados de los indicadores IgGL, KL, c-IgG, c-KL, i-KL en 234 muestras de pacientes (3-89 años, 56 % mujeres, 26% con la BHE alterada) cuyos resultados de BOC fueron negativas.

Se analizaron en paralelo suero y LCR según los métodos:

Magnitud	Método	Equipo
Albúmina	Nefelometría	Immage-800 (Beckman-Coulter)
Cadenas ligeras libres kappa	Turbidimetría	Optilite (The Binding Site)
BOC	Isoelectroenfoque	G-26 (Biometa-Sebia)

ESTADÍSTICOS: Se consideró [Albúmina-LCR/Albúmina-suero]≤9 indicativo de integridad de la BHE. Se utilizaron las pruebas de Kolmolgorov-Smirnov para evaluar la normalidad, y U-Mann-Whitney para la comparación de medianas y su estratificación. Para cada estrato se analizó la dependencia de la edad con 11 funciones de prueba. Se calculó el límite inferior(L-inf)/p2,5% y superior(L-sup)/97,5% de referencia y los límites de los intervalos (ic.:90%) mediante el método robusto de Horn-Pesce(2005) recomendado por la guía CLSI-C28-2A. Se utilizó remuestreo (bootstrapping-3000 ciclos) para el cálculo de los intervalos n<=60. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p<0,05. Para los cálculos se utilizaron los programas IBM-SPSS.25 y el paquete R-referenceIntervals-v1.2

Resultados y discusión: En la tabla siguiente se muestran los resultados obtenidos:

		BHE conservada n=174 (IC 90%)		BHE alterada n= 60 (IC 90%)		Valores del fabricante
Índice	Sexo	L-inf	L-Sup	L-inf	L-sup	
i-KL	M	0,8 (0,6-0,9)	19,4 (16,3-23,1)	0,5 (0,4-0,6)	9,7 (7,2-12,8)	nd
	F					
c-KL ($x10^{-3}$)	M	4 (4-5)	79 (67-92)	5 (3-7)	176 (126-245)	nd
	F					
KL (mg/L)	M	<0,3 (<0,3)	1,3 (1,1-11,3)	<0,3 (<0,3)	12,2 (7,5-19,5)	<1,96
	F					
i-IgG	M	0,37 (0,21-0,39)	0,78 (0,65-0,92)	0,36 (0,31-0,36)	1,49 (1,11 -2,15)	0,34-0,77
	F					
c-IgG	M	0,08 (0,07-0,09)	0,30 (0,2-0,7)	0,07 (0,05-0,07)	0,68 (0,47-1,01)	<0,25
	F					
IgGL (mg/dL)	M*	0,9 (0,9-0,9)	9,6 (9,4-12,8)	2,4 (1,6-2,6)	41 (29-60)	0,9-5,9
	F*	0,9 0,9-0,9)	5,4 (4,3-6,3)			

En todos los indicadores, se ha observado diferencia significativa entre los 2 grupos de BHE (p<0,0001) y para IgGL, diferencia por sexos (p<0,0001). No se ha observado asociación significativa con la edad para ningún estrato.

Conclusiones: Se ha obtenido una estimación indirecta de los valores de referencia para 6 indicadores cuantitativos de la síntesis intratecal de inmunoglobulinas en LCR con BOC negativas según la integridad de la BHE.

Bibliografía:

- CLSI. CLSI C28 A2: 2ed (2000) How to define an determine reference intervals in the clinical laboratory
- Finnegan D. Reference Intervals v1.3 (2020). R Foundation for Statistical Computing, Vienna,Austria. https://www.R-project.org/

NUTRICIÓN, VITAMINAS Y ELEMENTOS TRAZA

877
ACTUALIZACIÓN DE LOS INTERVALOS DE REFERENCIA PARA LOS NIVELES DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA

C. Amil Manjón, E.C. Tamayo Hernández, I. González Martínez, A. Delmiro Magdalena.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: Las aminoacidopatías constituyen un conjunto de trastornos caracterizados por la ausencia de alguna de las enzimas que participan en el metabolismo de los aminoácidos, provocando su acumulación y generando niveles elevados de metabolitos que acabarán causando efectos tóxicos en el organismo.

La determinación de los niveles plasmáticos de aminoácidos es esencial tanto en el diagnóstico de la enfermedad como en el seguimiento de estos pacientes, para asegurar un buen control metabólico.

Los niveles plasmáticos de los aminoácidos están sujetos a una gran variabilidad entre individuos y se ven influenciados por múltiples factores, por lo que es importante que cada laboratorio establezca unos rangos de referencia propios.

Objetivos: Realizar una revisión y ajuste de los intervalos de referencia para los niveles plasmáticos de aminoácidos empleados actualmente en nuestro laboratorio.

Material y método: Empleando el software O*mnium*, se obtuvieron todos los resultados de determinaciones de aminoácidos en plasma realizadas entre enero del 2016 y septiembre del 2021.

Para la selección de la población de referencia, se descartaron todas aquellas peticiones procedentes de hospitales externos, así como las peticiones pertenecientes a pacientes con nefropatías, insuficiencia hepática o enfermedades relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos.

Para realizar la revisión, se tomó como base el "Procedimiento para la transferencia y revisión de intervalos de referencia biológicos" de la SEQC. Se seleccionaron 25 muestras al azar de cada uno de los grupos de edad en los que se dividen los intervalos y se eliminaron los *outliers* mediante el test de Tukey. Se consideró que estos intervalos debían ser recalculados si más de cuatro muestras presentaban valores fuera de los rangos establecidos.

Para el cálculo de los nuevos intervalos se seleccionó una muestra de 120 resultados con la que se calculó el intervalo de referencia del 95%, empleando el test de Shapiro-Wilk para el estudio de la normalidad. Finalmente, aquellos intervalos que presentaron una variación de al menos un 20% respecto al previo fueron modificados e incorporados a la práctica clínica.

Todos los cálculos estadísticos fueron realizados con el software MedCalc.

Resultados: Tras realizar el estudio, fueron susceptibles de modificación 7 intervalos de referencia, pertenecientes a cuatro aminoácidos y a un total de tres rangos de edades diferentes. Se encuentran recogidos en la Tabla 1.

Edad	Aminoácido	Intervalo de referencia previo (µmol/L)	Número de resultados fuera del rango	Nuevo intervalo de referencia (µmol/L)
1-6 años	Fosfoserina	3 -10	5	5 - 14
7-13 años	Fosfoserina	3 - 10	8	3 - 15
	Fosfoetanolamina	30 -140	5	15 - 116
Adultos (>14 años)	Fosfoserina	3 - 10	6	3 - 13
	Fosfoetanolamina	30 - 100	11	13 - 80
	Cisteína	15 - 50	12	17 - 73
	Ornitina	30 - 100	9	34 - 170

Tabla 1. Intervalos de referencia modificados tras el estudio.

Conclusiones: La determinación de los niveles de aminoácidos es clave en el diagnóstico y seguimiento de numerosas enfermedades metabólicas. Por ello, resulta fundamental mantener unos rangos de normalidad actualizados y que se ajusten correctamente a la población de referencia de nuestro centro.

Bibliografía:

1. Aldámiz-Echevarría L. Análisis e interpretación del perfil de aminoácidos en errores innatos del metabolismo. Anales de Pediatría Continuada, vol 8-1, 2010, 26-32
2. González de la Presa B. Procedimiento para la transferencia y revisión de intervalos de referencia biológicos. Revista del Laboratorio Clínico, vol 10-2, 2017, 91-94

878
AUMENTO DE INTOXICACIONES POR VITAMINA D

R. Coca Zúñiga[1], A.B. García Ruano[2], A. Babinou El Khadari[3], J.J. Pérez Guerrero[1].

[1]Hospital de Baza, Baza; [2]Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén; [3]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: La principal función de la Vitamina D, junto a la hormona paratirina (PTH), es la regulación del metabolismo fosfo-cálcico. Recientes estudios han relacionado niveles bajos de esta vitamina con una mayor incidencia de alergias, enfermedades autoinmunes y determinados tipos de cáncer. La determinación de esta vitamina se ha convertido en los últimos años en una prueba muy demanda y ya es común que se incluya de forma habitual en las peticiones de laboratorio. La intoxicación por vitamina D siempre es el resultado de una ingestión excesiva de suplementos, nunca por la dieta o la exposición al sol. Las consecuencias de la intoxicación provocan un incremento de la resorción del hueso y la absorción intestinal de calcio, dando lugar a hipercalcemia que puede causar náuseas, vómitos, debilidad, dolor óseo y problemas renales por la formación de cálculos de calcio. El tratamiento de la intoxicación consiste en la suspensión de la ingesta de vitamina D, la restricción dietética de calcio, la restauración del déficit de volumen intravascular y, si la intoxicación es grave, la administración de corticosteroides o bifosfonatos.

Objetivos: Estudiar cómo han evolucionado las determinaciones de esta hormona, los casos de intoxicación

por vitamina D e identificar patrones.

Materiales y métodos: Los niveles de vitamina D se determinaron mediante el analito 25-hidroxi-Vitamina D (principal forma circulante) con la técnica de inmunoensayo quimioluminiscente de partículas paramagnéticas en un equipo DxI (Beckman Coulter). Se consideran valores elevados a partir de 80 ng/mL y el límite superior de seguridad, a partir del cual puede provocar toxicidad, por encima de 100 ng/mL. Los datos de los años 2018-2021 se obtuvieron de forma retrospectiva a través del SIL de laboratorio Modulab (Werfen).

Resultados:

Año	Determinaciones anuales	Casos de intoxicación (>100)
2018	1099	3
2019	2110	5
2020	2580	5
2021	4470	10

El número de determinaciones anuales ha aumentado desde 2018 llegando a las 4470 en 2021 (4 veces más que en 2018). También han aumentado los casos de intoxicación, pasando de 3 en 2018 hasta los 10 casos en 2021. El 78,2% de los casos de intoxicación ocurrieron en mujeres y por edad (rango 15-96) en el 91% de los casos fueron mayores de 43 años.

Conclusiones: En los últimos años se ha producido un importante incremento en las determinaciones de vitamina D sobre una población que no ha sufrido cambios demográficos al alza. Creemos que existe una inercia en la solicitud rutinaria de determinaciones de vitamina D sin justificación clínica aparente. Los resultados de deficiencia o insuficiencia desencadenan un tratamiento farmacológico que en casos de abuso provocan una intoxicación por esta vitamina. Actualmente se trabaja en un estudio para revisar las recomendaciones de vitamina D. Con respecto a los casos de intoxicación y a la espera de profundizar en ellos y disponer de datos adicionales como la presentación de vitamina D ingerida, otra medicación concomitante resulta llamativo que en casi el 80% de los casos ocurrieron en mujeres y en pacientes adultos (sólo un caso en una adolescente y ninguno en niños menores).

Bibliografía:

- https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-nutricionales/deficiencia-dependencia-e-intoxicaci%C3%B3n-vitam%C3%ADnica/intoxicaci%C3%B3n-por-vitamina-d

879
DÉFICIT TISULAR DE UNA VITAMINA ESENCIAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

I.M. Portell Rigo, S. Martínez Martín, M.B. Sanz Pinazo, M.D.R. Perez Moyano, M.A. Molina Arrebola, C. Avivar Oyonarte.

Hospital de Poniente, El Ejido.

Introducción: La vitamina B12 o cobalamina forma parte de las vitaminas del grupo B, es esencial para el organismo y debe ser aportada a través de la dieta. Tiene como principales funciones mantener un correcto funcionamiento de la hematopoyesis y el sistema nervioso. Su déficit puede deberse a una inadecuada ingesta o absorción, menor utilización o uso de ciertos fármacos, y éste ocasiona frecuentemente una anemia macrocítica y diferentes grados de neuropatía en los pacientes que lo padecen. La vitamina B12 en suero se encuentra unida a las proteínas transcobalamina I-II y haptocorrina, siendo el complejo formado por transcobalamina-vitamina B12 conocido como Holotranscobalamina. La transcobalamina II es la responsable de transportar la vitamina B12 a los tejidos (Holotranscobalamina II).

Exposición del caso: Se presenta el caso de una paciente mujer de 41 años de edad, en seguimiento por parte del servicio de Medicina Interna, por presentar enfermedad autoinmune y anemia desde hace unos meses. El laboratorio recibe una petición en la que se solicita el análisis de una bioquímica general, hemograma, análisis de orina y se contacta directamente con el servicio de Hematología para la realización de estudio de anemias completo y la visualización del frotis sanguíneo. El hemograma refleja los siguientes resultados destacables: recuento de hematíes 2.23 x10ˆ6/µl (Valor de referencia (VR): 3.9-5.2x10ˆ6/µl), hemoglobina 6.7 g/dl (VR: 12-16), hematocrito 20.1 % (VR: 35.5-45), volumen corpuscular medio 90.2 fL (VR: 80-101), hemoglobina corpuscular media 29.9 pg (VR:27-34), dispersión de hematíes 34.8% (VR 11.6-15.5). En cuanto a los parámetros estudiados en el estudio de anemia destacan: metabolismo férrico dentro de los valores de referencia, ácido fólico 22.28 ng/ml (VR: 3.1-19.9), vitamina B12 > 1500 pg/ml (VR: 115-513), haptoglobina< 30 mg/dl (VR: 30-200). El frotis sanguíneo refleja anisopoiquilocitosis muy destacable con aislados esquistocitos, macroovalocitos y algunos dacriocitos. Ante el resultado discordante de vitamina B12 y la sospecha clínica, el facultativo del laboratorio decide repetir su determinación y estudiar posibles interferencias de la técnica (equipo DXI 800 Beckman Coulter®) confirmándose el resultado. Se amplía la homocisteína para completar el estudio y presenta un resultado de 106 µmol/l (VR: 6-18). Dada la hiperhomocisteinemia y los resultados obtenidos tanto del estudio de anemia como en el frotis, se sospecha de déficit tisular de vitamina B12, aunque se presenten niveles elevados en suero. El profesional del laboratorio decide ampliar la determinación de holotranscobalamina II en suero para realizar el correcto diagnóstico diferencial y se obtiene un resultado de < 5 pmol/L (VR: 21-123 pmol/L) confirmándose así el déficit de vitamina B12.

Discusión: El déficit de holotranscobalamina II confirma la sospecha diagnóstica, aunque la paciente tenga niveles muy elevados en suero no puede ser utilizada por los tejidos debido al déficit de transportador.

El laboratorio clínico ha tenido un papel muy importante en la resolución del diagnóstico de esta paciente. Es nuestra labor informar al clínico y aconsejar las posibles determinaciones analíticas necesarias para llevar a cabo un correcto diagnóstico diferencial y trabajar de manera multidisciplinar.

Bibliografía:

- Green R, Datta Mitra A. Anemias megaloblásticas: nutricionales y otras causas. Med Clin North Am 2017; 101:297.
- Oberley MJ, Yang DT. Pruebas de laboratorio para la deficiencia de cobalamina en la anemia megaloblástica. Am J Hematol 2013; 88:522.

880
DETERMINACIÓN DE COBRE INTERCAMBIABLE: PROMETEDORA HERRAMIENTA DE APOYO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA EW

N. Goñi Ros, P. Sienes Bailo, C. Abadía Molina, T. García De Carellán Macia, M.Á. Arroyo Algarate, N. Herrero Blasco, E. García González, L. Rello Varas.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción: La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad autosómica-recesiva causada por mutaciones en el gen *ATP7B*, que codifica una ATPasa transportadora de cobre. Generalmente, cursa con manifestaciones hepáticas y trastornos del movimiento, que aparecen como consecuencia de la acumulación tóxica del cobre derivada de alteraciones en su metabolismo. La variabilidad de los síntomas entre individuos con EW dificulta el diagnóstico. Los procedimientos de cribado más útiles son: la determinación de cobre en orina de 24h (>50 mg/día), y la cuantificación de los niveles séricos de ceruloplasmina (<20 mg/dL). A pesar de que el *gold standard* para el diagnóstico de EW es la cuantificación de cobre en una biopsia hepática (>250 mg de peso seco de tejido), los estudios genéticos están adquiriendo cada vez más importancia. Hoy en día, la determinación de cobre intercambiable (Cu Exch) (cobre no unido a ceruloplasmina) se postula como una nueva posible herramienta diagnóstica, bastante prometedora, ya que parece permitir discriminar entre la EW y otras alteraciones hepáticas. 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 método: 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. Resultados de REC >18% se consideraron compatibles con EW.

Resultados: Se analizaron 25 muestras de suero. En prácticamente todas las muestras de pacientes con diagnóstico de EW (92,85%, 13/14), el REC superaba el 18%. Entre las muestras de pacientes con sospecha de padecer la enfermedad, la mitad de ellas (50%, 3/6) presentaron resultados de REC >18%, haciendo necesaria una evaluación genética para confirmar la presencia de mutaciones en genes relacionados con el metabolismo del cobre. En todos los casos en los que las muestras procedían de individuos con hepatopatías pero sin EW (100%, 2/2), el REC fue <18%. Por último, también se analizaron algunas muestras de individuos sanos. En todas ellas, (100%, 3/3), el REC fue <18%.

Conclusión: Dado que el retraso en el diagnóstico es clínicamente relevante en la EW, ya que los pacientes no tratados evolucionan hacia síntomas más graves que ocasionan, en algunos casos, la muerte, cabe destacar la importancia de la implantación de nuevas herramientas diagnósticas. La determinación del Cu Exch y el cálculo del REC, aún en investigación, parece ser una opción en aquellos casos en los que los resultados del cobre total y la ceruloplasmina no son concluyentes. 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. Son necesarios más estudios para terminar de evaluar la utilidad de este marcador.

Bibliografía:

- Lorincz MT. Neurologic Wilson's. Ann N Y Acad Sci. 2010;1184:173–87.
- Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. Ann Transl Med. 2019;7(S2):S63–S63.
- EASL. Guías de Práctica Clínica de la EASL : Enfermedad de Wilson European Association for the Study of the Liver * Guías de Práctica Clínica. J Hepatol. 2012;56:671–86.

881
DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE VITAMINA B12 PACIENTES SIN MACROCITOSIS

B. Luis Sánchez, N. Barceló Álvarez, M.M. Calero Ruiz, A. Sáez-Benito Godino.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: La deficiencia de B12 tiene una incidencia de 25/100000, existiendo poblaciones (veganos, embarazadas, ancianos…) más susceptibles donde aumenta la frecuencia.

Las causas más comunes son la ingestión deficiente, absorción inadecuada y ciertos fármacos.

Produce alteraciones neurológicas (desmielinización o neuropatías axónicas), hematológicas (anemia megaloblástica) o gastrointestinales. Así, es esencial diagnosticarlo precozmente, para prevenir y corregir estos efectos, debido a la latencia y al riesgo de lesión neurológica permanente.

La OMS establece como punto de corte sugestivo de déficit de B12 valores séricos < 200 pg/mL.

Según las guías de práctica clínica, el diagnóstico se basa en el hemograma y los niveles séricos, cuya determinación se solicita cuando se observa evidencia de síntomas, déficit de hemoglobina o macrocitosis, siendo un VCM >115 fl sugestivo de déficit de B12.

Sin embargo, hay ocasiones donde estos bajos niveles preceden a la sintomatología o macrocitosis, siendo en estos casos, donde la determinación de B12, normalmente no indicada, podría ser útil para detectar un déficit cuyos síntomas neurológicos a corto plazo se pueden prevenir con el tratamiento adecuado.

Objetivo: Comprobar el porcentaje de pacientes con déficit de B12 cuyos hematíes tienen VCM normal (<101fl), que podrían incluirse en la determinación de los niveles de esta vitamina.

Material y métodos: Se lleva a cabo un estudio retrospectivo de niveles de vitamina B12 y VCM realizados en nuestro centro durante los meses de enero a abril del año 2021.

El procesamiento de las muestras para el cálculo de la vitamina B12 fue realizado en el analizador Alinity i de Abbott®, que utiliza la quimioluminiscencia de micropartículas de factor intrínseco como técnica de medición cuantitativa en suero y plasma humanos.

El procesamiento de las muestras para el cálculo del VCM fue realizado en el citómetro Syxmex, por citometría de flujo.

Se extrajeron los datos analíticos del programa informático Modulab de Werfen®.

Resultados: Durante los meses de enero a abril del año 2021 se realizaron en nuestro centro 5473 determinaciones de B12, de las cuales 310 dieron valores inferiores al rango normal (187-883 pg/mL). De ellos, hubo 282 (90,97 %) pacientes con hematíes de VCM < 101, no macrocíticos.

Del total de pacientes con déficit de B12, 200 (64,52%) son mayores de 60 años y 192 (61,94%) son mujeres.

Conclusiones:

1. De los pacientes con déficit de vitamina B12 registrados en el periodo mencionado, un 90,97% presentan hematíes no macrocíticos, en los cuales no se recomienda su determinación sérica. Por ello, se plantea la posibilidad de que la medida de B12 en estos pacientes, contribuiría al diagnóstico, tratamiento precoz y prevención de las posibles consecuencias.
2. La deficiencia de B12 se detecta principalmente en pacientes mayores de 60 años (64,52%) y principalmente mujeres (61,94%).
3. En definitiva, la gestión de la demanda de vitamina B12 por el VCM no sería un método fiable para filtrar las solicitudes analíticas de esta determinación.

Bibliografía:

- Langan R. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. Am Fam Physician. Sep. 2017. Vol 96. Nún 6. Páginas 384-389.
- Bolaños-Barrantes K. Deficiencia de vitamina B 12: una presentación atípica. Acta méd. Costarric. Dec. 2019 Vol.61. Nún 4.

882
EL LABORATORIO EN LA ADECUACIÓN DE LA DEMANDA POR DEFECTO EN EL DÉFICIT SEVERO DE VITAMINA B12 MEDIANTE LA AMPLIACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-CÉLULAS PARIETALES

E. Cuadrado Galván, G. Pastor Lomo, M.L. Sánchez López, M. De Paula Ruiz.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: La vitamina B12, junto al folato, son esenciales para la síntesis normal del ADN. Además, la formación y el mantenimiento de la vaina de mielina también dependen de la vitamina B12. De modo que la síntesis defectuosa de ADN asociada a la deficiencia de vitamina B12 causa anemia macrocítica, y, por otra parte, el déficit de vitamina B12 también puede originar efectos adversos neurológicos y deterioro cognitivo irreversible.

La vitamina B12 necesita para su absorción factor intrínseco, una proteína secretada por las células parietales de la mucosa gástrica. El déficit de vitamina B12 está asociado a la anemia perniciosa, que es un trastorno autoinmune, cuya condición previa es con frecuencia la gastritis atrófica autoinmune. Ambas situaciones se asocian con el daño en la mucosa gástrica, la incapacidad de absorción de la vitamina B12 y la presencia de anticuerpos anti-células parietales (AACP) y anticuerpos bloqueadores del factor intrínseco (ABFI).

Es por todo esto, que parece interesante la realización de anticuerpos implicados en el déficit de B12 para descifrar la causa y plantear el abordaje terapéutico más adecuado.

Objetivos: Valorar la implantación de la adecuación de la demanda por defecto en el déficit severo de Vitamina B12 (100 pg/mL) mediante la ampliación de AACP.

Material y métodos: En mayo de 2021 se implantó en nuestro centro la adecuación de la demanda por defecto en el déficit severo de vitamina B12, definido como resultados < 100 pg/mL, ampliando AACP, siempre que no los tuviesen realizados en el último año.

La determinación de vitamina B12 se realizó por quimioluminiscencia en Cobas C 801 (Roche Diagnostics) con un intervalo de referencia de 197 – 771 pg/mL.

Los AACP se determinaron por ELISA, considerándose positivos a partir de 10 U/mL.

No se realizaron los ABFI debido a que no se encuentran en el catálogo de pruebas de nuestro centro y se derivan a laboratorios externos.

Resultados: Para la valoración de la estrategia de adecuación de la demanda por defecto, de un total de 232 muestras con déficit severo de vitamina B12 (< 100 pg/mL) a las que se ampliaron desde el Laboratorio los AACP, se obtuvieron los siguientes resultados:

	Nº de muestras
AACP positivos	113 (48.71 %)
AACP negativos	119 (51.29 %)

Conclusiones: La implantación de la estrategia de adecuación de la demanda por defecto en el déficit severo de vitamina B12 (< 100 pg/mL) supone la detección de implicación autoinmune en casi la mitad de pacientes, con sólo la ampliación de AACP.

Es posible que el porcentaje sea significativamente mayor con la realización de ABFI, y es una estrategia a tener en cuenta para el futuro.

También parecería interesante la realización de anticuerpos implicados en el déficit de B12 con niveles de vitamina B12 superiores a 100 pg/mL, aunque convendría la realización de un estudio de coste – efectividad.

El Laboratorio es fundamental en la gestión de pruebas y en su colaboración en el diagnóstico de patologías, agilizando y mejorando el seguimiento de las enfermedades y otros procesos médicos de la organización.

Bibliografía:

- Salinas M, Flores E, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. High frequency of anti-parietal cell antibody (APCA) and intrinsic factor blocking antibody (IFBA) in individuals with severe vitamin B12 deficiency - an observational study in primary care patients. Clin Chem Lab Med. 2020 Feb 25;58(3):424-429.
- Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies - diagnostic significance. Adv Med Sci. 2016 Sep;61(2):175-179.

883
ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE. A PROPÓSITO DE UN CASO

G. Pastor Lomo, L. García Díaz, L. Mayor García, R.D.F. Heredia Molina, C. Cubero Cabañas, Á.P. Pérez Arribas, A. Carrasco Mora, T.J. Pascual Durán.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: La Encefalopatía de Wernicke (EW) es una enfermedad poco frecuente pero de consecuencias muy graves, se distingue por la tríada de confusión, ataxia y oftalmoplejía. En su fisiopatolopía interviene el metabolismo de la glucosa y la tiamina.

Las anormalidades oculares consisten en nistagmo horizontal y/o vertical, parálisis y/o paresia de los músculos rectos externos y de la mirada conjugada, siendo común la diplopia y estrabismo convergente.

Aunque la EW es el resultado de la deficiencia de vitamina B1 relacionada con el alcoholismo, guarda correspondencia con otras causas no alcohólicas que no permiten la adecuada absorción de la tiamina. por ejemplo: el alcoholismo crónico, la cirugía gastrointestinal, los vómitos prolongados, la quimioterapia, las infecciones sistémicas, tumores malignos, sida, inflamación crónica, malabsorción y malnutrición.

Exposición del caso: Varón de 45 años sin antecedentes de interés que ingresa en UCI por trastornos hidroelectrolíticos graves. Desde el inicio de la pandemia ha permanecido confinado con abandono completo del autocuidado y según refiere con hábito enólico activo de 1 litro de licor de hierbas al dia con escasa ingesta oral.

La madre lo trae a urgencias porque lo encuentra ausente sin respuesta a estímulos durante unos 10 minutos y posteriormente recuperación paulatina del nivel de conciencia.

A su llegada a urgencias presenta GCS de 14 y nistagmo horizontal bidireccional como única focalidad. Se le solicita análisis bioquímico urgente en el que se objetiva creatinina 0,38 mg/dL, hiponatremia de 107 mEq/L con 224 de mmOsm/L, hipokalemia de 2,2 mEq/L, hipocloremia de 65mEq/dL, hipomagnesemia de 1,5 mg/dl y elevación de transaminasas (GT/AST 159 U/L, GPT/ALT: 92 U/L), tóxicos en orina negativos, niega consumo de sustancias nocivas y drogas de abuso (etanol a su llegada 0,18). Ante estos hallazgos por parte del laboratorio se solicita el envío de nueva muestra para descartar errores en la toma de muestra, repitiéndose de nuevo estos resultados.

Como diagnóstico diferencial del cuadro actual podría estar en relación con encefalopatía de Wernicke y las crisis comiciales ser secundarias a la hiponatremia grave debido al estado de malnutrición.

Ante estos hallazgos se inicia tratamiento farmacológico con tiamina y piridoxina, con clara mejoría, permaneciendo el paciente en UCI durante 48h para corrección de trastornos electrolíticos. Permanece en planta de hospitalización sin nuevas crisis, con franca mejoría clínica y neurológica, encontrándose al alta con todas las alteraciones iónicas corregidas.

Discusión: En cualquiera de las formas de presentación de la EW la falta de diagnóstico precoz conduce a la psicosis de Korsakoff e incluso a la muerte, por lo que, ante la detección de la enfermedad, debe considerarse una emergencia médica y se tiene que iniciar el tratamiento lo antes posible.

Los graves trastornos electrolíticos hallados durante el análisis bioquímico causado por el grave estado de malnutrición y habito enólico, conjuntamente a otras pruebas complementarias, así como, la presencia de confusión y nistagmo horizontal bidireccional orientaron al facultativo hacia un síndrome de Wernicke agudo permitiendo implementar de forma rápida y efectiva el tratamiento adecuado.

Bibliografía:

1. Karakonstantis S. Missing the early signs of thiamine deficiency. A case associated with a liquid-only diet. Nutr Neurosci. 2020 May;23(5):384-386.
2. Oudman E. Preventing Wernicke's encephalopathy in anorexia nervosa: A systematic review. Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Oct;72(10):774-779.
3. Shabbir S. Convergence Spasm in Wernicke Encephalopathy. Neurohospitalist. 2018 Jan;8(1):NP1-NP2.

884
ESTABLECIMIENTO DE INTERVALOS DE REFERENCIA PARA VITAMINA B12 EN POBLACIÓN ADULTA

J.A. Delgado Rodríguez, A. Regís Perelló, G. Costa Petit, N. Márquez Jiménez.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: El establecimiento de intervalos de referencia apropiados para la población asistida, es de vital importancia para la correcta interpretación de los resultados de laboratorio. En esta línea, los métodos indirectos pueden emplearse como una alternativa a los métodos tradicionales, que ofrece buenos resultados.

Con respecto a la vitamina B12, su déficit es frecuente en todos los grupos de edad (más acusado en edades avanzadas) y está estrechamente relacionado con una serie de enfermedades crónicas y sus problemas asociados: neuropatía y trastornos cognitivos, anemia, trastornos cardiovasculares… 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.

Objetivo: Nuestro objetivo principal fue obtener intervalos de referencia de población adulta (>15años) para vitamina B12, mediante el uso de minería de datos.

Material y métodos: Estudio prospectivo entre octubre-2021 y mayo-2022. Se consideraron todas las solicitudes procedentes de Atención Primaria de personas mayores de 15 años para los cuales se solicitó vitamina B12, junto con hemograma, creatinina, ALT, Bilirrubina Total, Folato, (resultados para todos los parámetros dentro de sus respectivos intervalos de referencia), proteínas en orina (tira reactiva) negativo y FG (CDK EPI2009) >90ml/min/1,73m^2. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes potencialmente incluibles y se excluyeron aquellos individuos cuya historia clínica reflejaba: suplementación con vitamina B12 o folato, cualquier patología que pudiera motivar trastornos en el metabolismo de cobalamina (alcoholismo,

hepatopatía, ERC, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, síndromes mieloproliferativos, cáncer diagnosticado, enfermedad gastrointestinal, acidemia metilmalónica, diabetes o síntomas de neuropatías/ discapacidad cognitiva), así como individuos en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o metformina y mujeres embarazadas.

Por otro lado, se excluyeron aquellos individuos cuyo resultado de vitamina B12 presentaba interferencia mediada por anticuerpos en el inmunoensayo de Alinity i (Abbot Diagnostics) (Recuperación de vitamina B12 tras precipitación PEG<70% del valor original).

Se realizó un test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) para la variable vitamina B12. Dada la no normalidad de la distribución, se procedió a realizar una transformación Box-Cox (MEDCALC software), comprobando posteriormente la normalidad de la nueva variable. Las solicitudes se agruparon por edad (15–29; 30–49; 50–69; >69) y sexo (H/M) con un total de 130 individuos por subgrupo. Las diferencias entre particiones se evaluaron mediante la prueba de Hrris-Boyd. Los intervalos de referencia se determinaron mediante cálculo paramétrico como $x\ \bar{x} \pm 1{,}96S$.

Resultados: Se observó que los intervalos de referencia para vitamina B12 eran independientes del sexo y la edad. Tras la aplicación de los correspondientes test estadísticos se consideró como límites de referencia: Límite Inferior 185pg/mL; Límite Superior 740pg/mL.

Conclusiones: La adecuación de los intervalos de referencia de vitamina B12 conduciría a una reducción en el número de pruebas adicionales y evitaría acciones médicas incorrectas, mejorando así no solo la seguridad del paciente, sino también el sistema de salud en general.

Bibliografía:

- Clarke R, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. Age and Ageing. 2004;33:34–41.
- Ajuria-Morentin I, et al. Change in the Reference Values for Serum Vitamin B12: Impact on the Clinical Laboratory. Clin Lab. 2016;62(12):2469-2471.
- Solé-Enrech G, et al. Vitamin B12 and folate levels in a healthy population: establishing reference intervals. Clin Chem Lab Med. 2019;57(8):e173-e175.

885
ESTADO VITAMÍNICO EN GESTANTES DE PRIMER TRIMESTRE

S. Muñoz Peña, T. Viñambres Sánchez, B. Álvarez García-Morán, Z. Corte Arboleya, R. Venta Obaya.

Hospital San Agustín, Aviles.

Introducción: Un correcto estado vitamínico durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, es vital para el adecuado 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 y diabetes gestacional, y con problemas en el feto como bajo peso y prematuridad. En este estudio, se determinó la concentración de 25-OH-vitamina D, B12 y folato de gestantes de primer trimestre para evaluar su estado vitamínico.

Objetivos: Valorar el estado vitamínico de las gestantes de primer trimestre.

Material y método: Estudio prospectivo descriptivo realizado en Febrero-Marzo 2022 en el que se incluyeron embarazadas en el primer trimestre de gestación (semanas 6-13) que acudieron al Servicio de Salud para realizar la extracción sanguínea incluida en el control protocolizado del primer trimestre. Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: edad gestacional superior a 13 semanas y aborto, obteniéndose una cohorte de 97 gestantes. La concentración de 25-OH-vitamina D, B12 y folato se analizó por inmunoensayos de quimioluminiscencia en un analizador Alinity i (Abbott Diagnostics). Los resultados fueron analizados con el programa SPSS Statistics (IBM).

Resultados: La evaluación del estado vitamínico de las gestantes a estudio se realizó siguiendo los siguientes criterios:

	DÉFICIT SEVERO	DÉFICIT GESTANTES	FISIOLÓGICO
25-OH-Vitamina D	<10ng/mL	10-30ng/mL	>30ng/mL
Vitamina B12	<200pg/mL	<400pg/mL	400-780pg/mL
Ácido fólico	<3ng/mL	<6ng/mL	6-17ng/mL

El valor considerado como 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). La mediana de la concentración sérica de vitamina B12, folato y 25-OH-Vitamina-D obtenida fue de 383 pg/mL (Rango: 148-785), 10 ng/mL (Rango: 2,2-20) y 14 ng/mL (Rango: 5,7-67,6), respectivamente. Cuando se evaluó el estado vitamínico en función de los criterios de déficit establecidos se observó que el 48,5%, el 66% y el 10,3% de las gestantes presentaban un déficit de vitamina B12, 25-OH-vitamina D y folato, respectivamente. Además, se observó que el 7,2%, 25,8% y 4,1% tenían un déficit severo de vitamina B12, 25-OH-vitamina D y folato respectivamente.

Conclusión: Los resultados de este estudio muestran que la mayoría de las gestantes de nuestra área sanitaria presentan un déficit de vitamina B12 (55,7%) y/o 25-OH-vitamina D (91,8%), pudiendo clasificarse como severo en un 7,2% y 25,8%, respectivamente; mientras que la deficiencia de ácido fólico (14,4%) es más infrecuente, posiblemente por un inicio temprano de la suplementación. La relación del déficit vitamínico gestacional con complicaciones tanto para la madre como para el feto son conocidas, por lo que nuestra población podría considerarse de riesgo para el desarrollo de complicaciones materno-fetales. Por ello, es esencial llevar un control y suplementación adecuados durante la gestación.

Bibliografía:

- Ballesteros, G. Obstetricia. Folatos y vitamina B12 en mujeres gestantes. Progresos de Obstetricia y Ginecología, 42-8, 1999, 543-557.
- Martínez-Cañamero, A. Estudio sobre las concentraciones séricas de vitamina B12 y ácido fólico en el primer trimestre de embarazo en el Complejo Hospitalario de Jaén. Revista del Laboratorio Clínico, 6-4, 2013, 151-156.
- Peragallo Urrutia, R. Vitamin D in Pregnancy: Current Concepts. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 24-2, 2012, 57-64.

886
ESTUDIO DE INTERFERENCIA DE MACROVITAMINA B12 EN UN HOSPITAL TERCIARIO

V.D.A. Moral Ortiz, D. Navarro Calderón, M.A. Ballesteros Vizoso, A. Guillamón Seoane, A. Pérez Rodríguez, A. Verdejo González, J. Gorrín Ramos, N. López Lazareno.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La hipervitaminosis B12 se define como un exceso de vitamina B12 por encima de 900-1500pg/mL. Recientemente se han descrito interferencias de complejos analito-anticuerpos en múltiples determinaciones realizadas mediante inmunoensayo. En el caso de la vitamina B12, la presencia de inmunocomplejos B12 aumenta el valor total en las determinaciones.

Objetivo: Analizar cómo influye la presencia de macrovitamina B12 en los resultados y evaluar su prevalencia en la población estudiada.

Materiales y métodos: Se seleccionaron pacientes en los que las dos últimas determinaciones de vitamina B12 tenían valores >1500pg/mL. Se verificó que no tenían pautado ningún suplemento vitamínico ni nutritivo.

Para su determinación, se empleó la precipitación con PEG (polietilenglicol) al 25%. Las muestras de suero fueron tratadas 1:1 con PEG, agitadas en vórtex y centrifugadas a 10.900g 10 minutos. La vitamina B12 se determinó mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) en un analizador Alinity i (Abbot®) y se calculó del porcentaje de recuperación. Se consideró positiva para la presencia de macrovitamina B12 cuando el porcentaje era <40%, indeterminada si estaba entre 40-55% y negativa si era >55%.

Para establecer un rango de referencia para los valores de vitamina B12 tras precipitación, se escogieron 30 pacientes con vitamina B12 dentro del rango de normalidad de nuestro laboratorio y se determinó su nivel de vitamina B12 tras precipitación. Los resultados fueron analizados con Excel (Microsoft®).

Resultados: De los 126 pacientes seleccionados, más de la mitad fueron clasificados como positivos para la presencia de macrovitamina B12 (55%) y el 42% como negativos. El 3% restante se clasificaron como indeterminados con cantidades similares de ambas moléculas.

Según el intervalo de referencia obtenido (143-748,5pg/mL; media: 351,8pg/mL; IC 95%: 272,8-430,8pg/mL), de los 69 pacientes clasificados como positivos, el 81% fue reclasificado con vitamina B12 dentro de los rangos de referencia y el 19% restante mantenía la condición de hipervitaminosis después de la precipitación.

En el caso de los 53 pacientes con macrovitamina negativa, un 11,32% presentaba una hipervitaminosis moderada, por debajo de 1500pg/mL.

Conclusión: Nuestro estudio pone de manifiesto la notable prevalencia de esta macromolécula en la población general, con especial importancia en los casos de hipervitaminosis, importante para distinguir el estado real del paciente. En el caso de que la hipervitaminosis sea real, se necesitarán más estudios para descartar posibles enfermedades relacionadas (enfermedades hematológicas, neoplasias, etc.).

Sin embargo, en otros casos, esta macrovitaminosis podría estar enmascarando un caso de hipovitaminosis con consecuencias importantes para el paciente, haciendo patente la necesidad de estudios futuros para determinar la probabilidad de que esto ocurra.

Además, hemos observado que el grupo con macrovitamina B12 tenía una edad media mayor que el grupo con ausencia de macrovitamina (76 años frente a 59 años, respectivamente), por lo que un resultado más fiable evitaría futuras pruebas innecesarias a los pacientes de mayor edad.

En este aspecto, el laboratorio juega un papel fundamental en la detección de las principales interferencias, como las asociadas a inmunoensayos, para proporcionar a los clínicos una determinación veraz y acorde con la situación clínica del paciente.

Bibliografía:

- Soleimani et al. Macro vitamin B12: an underestimated threat. Clinical chemistry and laboratory medicine vol. 58,3 (2020): 408-415.
- García Rodriguez et al. *Hipervitaminosis B12: reactante y biomarcador en cáncer. Atención primaria práctica* vol. 1,3 (2019): 45-49.

887
ESTUDIO DE LA VITAMINA D EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

V. O'valle Aísa, E. Guillén Campuzano, C. Colomé Mallolas.

CATLAB, Viladecavalls.

Introducción: La vitamina D interviene en la homeostasis y metabolismo óseo. Todavía no existe un consenso sobre los valores de referencia, así como el valor a partir del cual se considera una hipovitaminosis. El déficit de la vitamina D sigue siendo un problema emergente que se ve reflejado en un incremento en la solicitud de peticiones al laboratorio.

Objetivo: Evaluación de la prevalencia del déficit de la 25-hidroxivitamina-D (25-(OH)D) en nuestra área sanitaria, en relación con la edad, sexo y su asociación con la concentración de hormona paratiroidea (PTH).

Material y métodos: Estudio descriptivo observacional retrospectivo. Se seleccionaron las peticiones comprendidas en el periodo de enero a marzo de 2022, registradas en la base de datos del sistema informático del laboratorio (Modulab, Werfen). Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, así como pacientes con factores de riesgo que afectan a los niveles 25-(OH)D: como enfermedad renal crónica (FG<60mL(min/1,73m^2) o enfermedad paratiroidea (hiperparatiroidismo primario (PTH>57,43pg/ml y calcio >10.5 mg/dL) o hipoparatiroidsmo (PTH <15,05 pg/mL). Las determinaciones de 25-(OH)D se mide por quimioluminiscencia, cobas e801 (Roche Diagnostic). Se consideran concentracines normales de vitamina D >20ng/mL (>50nmol/L); insuficiencia 12-20ng/mL (30-50nmol/L) y deficiencia <12ng/mL (<30nmol/L). El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS v25.

Resultados: En nuestra población a estudio (n=2735; 1797 mujeres y 578 hombres) el 60,07% presenta concentraciones normales de 25(OH)D y el 39,92% una concentración inferior al intervalo de referencia (25,01% insuficiente y el 14,92% deficiente); siendo más prevalente el déficit en pacientes en el grupo de menores de 50 años (26,09%). Se evalúo el status de vitamina D en función

del sexo, mediante la prueba t de Student observándose diferencia significativa (p<0,000), siendo más prevalente en los hombres el déficit (58,9%).

El análisis de regresión lineal de la vitamina D y la PTH mostró una relación débil (regresión lineal inversa), con un coeficiente de −0,009 (IC95%, entre −0,012 y −0,007; p<0,000).

	Edad (años)		
Vitamina D	18-50	50-65	>65
>20ng/mL	178 (36,85%)	435 (54,65%)	668 (61,06%)
12-20ng/mL	**179 (37,06%)**	220 (27,64%)	285 (26,05%)
<12ng/mL	**126 (26,09%)**	141 (17,71%)	141 (12,89%)

Tabla 1. Resultados.

Atención Primaria	37%
Endocrinología	9%
Reumatología	36%
Nefrología	2%
Medicina interna	6%
Otros	10%

Tabla 2. Servicios solicitantes.

Conclusiones: En nuestro estudio, la prevalencia global del déficit de vitamina D es del 39,92%, siendo mayor en los hombres que en las mujeres (58,9% vs. 41,9%), lo que coincide con otros estudios.

El grupo de población de 18-50 años presentó mayor insuficiencia/deficiencia.

Aunque se observa una débil relación inversa, nuestros resultados confirman la correlación clínica de la PTH con la vitamina D.

Los principales solicitantes son los servicios de atención primaria y reumatología, y en mujeres, probablemente debido al mayor riesgo de osteoporosis.

Bibliografía:

- Ravelo Marrero A. Prevalencia del déficit de vitamina D y su relación con la hormona paratiroidea. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. 2022;3(1): 59-66. https://doi.org/10.1515/almed-2021-0093

888
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS VALORES DE VITAMINA D EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

E. Garcia Moreno, N. Jiménez Valencia, A. Márquez Sanabria, M.D.L.Á. Galán Ladero, E. Roldán Fontana.

Hospital de la Merced, Osuna.

Introducción: La vitamina D es un precursor hormonal liposoluble que se produce principalmente en la piel por efecto de la luz solar. Las dos formas principales de vitamina D son la D3, producida en el organismo y la D2 ingerida en la dieta en menor proporción. Se convierte en forma activa 1,25 dihidroxivitamina D mediante 2 hidroxilaciones, la primera en el hígado y la segunda en los riñones y en otras células del organismo. La forma circulante 25-hidroxivitamina D es mucho más abundante que la forma activa y tiene una semivida mayor.

En los últimos años ha habido un notable incremento en las determinaciones de la vitamina D. Presenta un interés por el metabolismo mineral, óseo, efectos extraesqueléticos y su relación con diferentes enfermedades. Actualmente hay una discrepancia sobre los valores séricos de referencia encontrándose una elevada prevalencia de hipovitaminosis D.

Objetivos: Analizar la distribución de los valores de vitamina D en nuestra área sanitaria de todas las peticiones realizadas durante el año 2021.

Material y métodos: Se ha realizado un análisis descriptivo retrospectivo de los valores de 25-hidroxivitamina D durante el periodo 2021.

Para la determinación de la concentración se ha llevado a cabo mediante inmunoensayo competitivo directo por quimioluminiscencia en suero (LIAISON®25 OH Vitamina D TOTAL Assay Diasorin).

Los datos se exportaron desde el sistema informático Smart-Lis y ART (Roche®) y el tratamiento de datos mediante Excel (Microsoft 365®).

Resultados: Del total de peticiones recibidas se trabajaron 24106. Siendo los resultados más relevantes:

- Distribución de la demanda: Atención Primaria (AP) 74%, Atención Especializada (AE) 26%.
- Distribución en función del sexo: Hombres 32% y Mujeres: 68%.
- Niveles de vitamina D en las peticiones recibidas: Déficit (<10 ng/mL): 10,9%; Insuficiencia (10 ng/mL – 30 ng/mL): 71%; Suficiencia (30 ng/mL - 100 ng/mL): 17,9%; Tóxico (> 100 ng/mL): 0,2%.
- Niveles de vitamina D en función del rango de edad y sexo: ver tabla.

Conclusiones: La mayor demanda de vitamina D procede de AP (74 %), sería necesario analizar estrategias de demanda en consenso con el área sanitaria y siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas.

El 71% de las peticiones recibidas presentan un nivel Insuficiente de Vitamina D, sin tener en cuenta las patologías presentes causantes de carencia de vitamina D. Surge la necesidad de establecer valores de referencia en nuestra área sanitaria.

En todos los grupos de edad se detecta un mayor

RANGO EDAD	0-15 años			16-65 años			>65 años		
NIVELES VITAMINA D	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total	Hombre	Mujer	Total
<10 ng/mL	0,43%	1,30%	1,74%	2,15%	5,11%	7,26%	5,30%	11,63%	16,93%
10-30 ng/mL	32,93%	40,65%	73,59%	22,03%	52,47%	74,51%	23,25%	42,66%	65,91%
30-100 ng/mL	10,98%	13,70%	24,67%	5,08%	13,05%	18,13%	5,20%	11,81%	17,01%
>100 ng/mL	0,00%	0,00%	0,00%	0,02%	0,08%	0,10%	0,03%	0,12%	0,15%
Total	44,35%	55,65%	100,00%	29,29%	70,71%	100,00%	33,77%	66,23%	100,00%
	920			13670			9516		

(Comunicación 888)

porcentaje de vitamina D insuficiente.

Bibliografía:

- Varsavsky M. Recomendaciones de vitamina D para la población general. Documento consenso. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;**64(S1)**:7-14.
- Varsavsky M. VitaminaD: presente y futuro. Rev Clin Esp., 214 (2014), pp. 396-402.

889
EVALUACIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA DEMANDA DE LA VITAMINA D A RAÍZ DE LA PANDEMIA POR SARS COV-2

L. Velasco Rodríguez, A. Delgado Baena, C. Martín Tovar, E. Pizarro Peña, J. Molina Santiago.

Hospital San Agustín, Linares.

Introducción: La vitamina D es una vitamina liposoluble que tiene un papel fundamental en la inmunidad en infecciones respiratorias. Este parámetro ha cobrado gran importancia durante la pandemia de la SARS CoV-2 ya que se han descrito múltiples mecanismos como la eliminación de virus envueltos por defensinas, el mantenimiento de las uniones celulares estrechas y la reducción de la producción de citocinas proinflamatorias, por los cuales podría potenciar la vitamina D el sistema inmunológico y reducir la gravedad de infecciones del tracto respiratorio.

Objetivo: Estudiar la progresión de la demanda de vitamina D en nuestro hospital a raíz del inicio de la pandemia comparando el trimestre desde el 1 de enero al 31 de marzo de los años 2019; 2020; 2021 y 2022.

Materiales y métodos: Se ha llevado a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de las peticiones solicitadas de vitamina D en nuestro servicio de análisis clínicos en las fechas anteriormente indicadas. El ensayo para determinar la vitamina D se realiza por electroquimioluminiscencia de fijación en los inmunoanalizadores Elecsys Cobas e601.

Resultados: Durante el trimestre estudiado del año 2019 previo a la pandemia se recibieron un total de 407 peticiones, este volumen se ha visto aumentado de forma progresiva a lo largo de los años desde el inicio de la pandemia hasta alcanzar un volumen de 2323 peticiones en el último trimestre estudiado en el año 2022. Esto supone un aumento del 570,76% con respecto a las peticiones recibidas en 2019, año anterior a la pandemia. Sabiendo que cada determinación de vitamina D supone un coste de 4,66 euros, los costes durante el primer trimestre del año solo para estas determinaciones se han incrementado en más de 8.500 euros.

AÑO	*Número de peticiones*		*Total peticiones*	*% Peticiones respecto al año 2019*	*Debajo de rango*
2019	Mujeres	345	407	100%	160 (39%)
	Hombres	62			
2020	Mujeres	527	666	163,63%	311 (47%)
	Hombres	139			
2021	Mujeres	1068	1455	357,49%	529 (36%)
	Hombres	387			
2022	Mujeres	1688	2323	570,76%	950 (41%)
	Hombres	635			

Es destacable que de todos los años estudiados más del 90% de las peticiones recibidas se solicitan desde atención primaria y en todos los casos el número de mujeres en estudio es más del doble de hombres en estudio.

Conclusiones: Debido a la inclusión de la vitamina D en el perfil de petición analítica para pacienes con sospecha de COVID o seguimiento de evolución post COVID, se ha visto incrementado hasta un 570% el número de determinaciones de este parámetro. Este parámetro se incluyó en el perfil debido a su asociación con el riesgo de desarrollar un cuadro grave de neumonía por el virus SARS CoV-2 con sus niveles bajos en sangre.

A pesar del aumento de la demanda, el porcentaje de población que mantiene los niveles por debajo de rango se mantienen constante en torno al 35-45% tanto antes como después de la pandemia.

Bibliografía:

1. Torrt AR, Mercado EAM, Cuazitl AM, Nieto AVP, Pérez RAR. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Rev Sanid Milit [Internet]. 2020 [citado el 21 de abril de 2022];74(1):106–13. Disponible en: https://revistasanidadmilitar.org/index.php/rsm/article/view/1.
2. Mariana Seijo, Beatriz Oliveri. Importancia de la vistamina D en la época de COVID-19. Rev: Actual. Osteol 2020; 16(2): en prensa. [Citado el 21 de abril de 2022] Disponible en: http://www.osteologia.org.ar/files/pdf/rid64_20203113covid-fina.pdf.

890
EVALUACIÓN DEL ZINC Y COBRE COMO MARCADORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES COVID-19

V. O'valle Aísa[1], L. De La Hoz Gil[2].

[1]CATLAB, Viladecavalls; [2]Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: Los elementos traza como el zinc y el cobre juegan un papel esencial en la inmunomodulación del sistema inmunitario. Concentraciones séricas bajas de estos elementos en pacientes COVID-19, se han asociado con inmunidad deprimida y se han correlacionado inversamente con la severidad de la enfermedad y peor pronóstico, llegando a postularse como opción terapéutica.

El objetivo es valorar los nivéles séricos de zinc y cobre en una muestra de pacientes COVID-19 y evaluar el papel de estos oligoelementos como posibles marcadores de mortalidad.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se incluyeron 27 pacientes que habían sido hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, a los que se determinaron los niveles séricos de zinc (60- 130 µg/dl) y cobre (70-155 µg/dl) por espectrometría de absorción atómica en llama. Los datos obtenidos fueron analizados por el programa estadístico SPSS v25, utilizando el test de t-Student.

Resultados: De los pacientes incluidos en el estudio fallecieron por COVID-19 el 48% (n=13). No se observaron diferencias significativas entre los niveles séricos de zinc (p=0,738) ni cobre (p=0,892) entre los pacientes que fallecieron y que sobrevivieron.

Datos pacientes				
	RESULTADOS		FALLECIDO	SEXO
	Zn	Cu		
	60- 130µg/dl)	70- 155µg/dl)		
1	76.9	115.2	SI	H
2	87.1	**50.2**	SI	H
3	84.6	102.7	NO	M
4	48.8	81.1	SI	H
5	124.2	101.2	NO	M
6	89	112.1	SI	M
7	85.7	76.4	SI	H
8	100.6	82.3	SI	H
9	74.7	**65.9**	NO	H
10	60.1	82	NO	H
11	99.2	78.7	SI	H
12	71.6	75.4	SI	H
13	**54.7**	79.8	SI	M
14	**53.3**	75.7	SI	H
15	**58.5**	79.5	NO	M
16	72	97.5	NO	H
17	**64.9**	84.2	SI	H
18	141.7	103.4	SI	H
19	**63.6**	98.4	NO	H
20	81.4	107.8	SI	H
21	87.9	93.3	NO	H
22	127.1	70.9	NO	H
23	89	93.3	NO	M
24	68.5	86.2	NO	M
25	65.1	102.8	NO	H
26	**56**	**50.7**	NO	H
27	61.3	82.1	NO	H

Conclusión: En el presente estudio las concentraciones de cobre y zinc no se asociaron a mayor riesgo o mortalidad por SARS-CoV-2.

El zinc y el cobre son oligoelementos asociados a grupos de riesgo de déficit nutricional asociado a la edad entre otros factores, por lo que los bajos niveles observados en 8 pacientes, pueden ser secundarios a déficit nutricional y no a la situación de estrés metabólico del propio proceso inflamatorio e infeccioso de la enfermedad.

Son necesarios más estudios con una población mayor, para valorar el impacto del déficit de los oligoelementos en la mortalidad asociado a COVID-19.

Bibliografía:

- Shittu MO, Afolami OI. Improving the efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require Zinc additives. A better synergy for future COVID-19 clinical trials. Infez Med. 2020 Ahead of print Jun 1;28(2):192-197.
- Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, Svistunov AA, Petrakis D, Spandidos DA, Aaseth J, Tsatsakis A, Tinkov AA. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). Int J Mol Med. 2020 Apr 14.
- Ali N, Fariha KA, Islam F, Mohanto NC, Ahmad I, Hosen MJ, Ahmed S. Assessment of the role of zinc in the prevention of COVID-19 infections and mortality: A retrospective study in the Asian and European population. J Med Virol. 2021 Jul;93(7):4326-4333. doi: 10.1002/jmv.26932.

891
GDF-15 Y SU ASOCIACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS TÍPICAS DE LA EPOC

P. Martín Audera[1], C.A. Amado Diago[1], M.T. García Unzueta[1], M. Ruiz De Infante[2], D. Bouclé Tirador[1], J. Agüero Calvo[1], A. Berja Miguel[1], B.A. Lavín Gomez[1].

[1]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; [2]Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega.

Introducción: La EPOC es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por una obstrucción progresiva de las vías aéreas cuyo diagnóstico se basa en la espirometría y el antecedente de tabaquismo. El pronóstico de la EPOC depende de varios factores como la capacidad de ejercicio, la masa muscular o la agudización de la EPOC.

El GDF-15 (growth differentiation factor 15) es una hormona circulante que puede desempeñar funciones importantes en la inflamación crónica, la desnutrición y la capacidad de ejercicio.

Objetivo: Determinar si GDF-15 está elevada en los pacientes con EPOC, y si está relacionada con la masa muscular y un mayor riesgo de exacerbación con el fin de hallar un potencial biomarcador de laboratorio.

Metodología: Se reclutaron 165 pacientes con EPOC y 49 controles fumadores sin EPOC ajustados por edad y sexo. El test de la marcha de 6 minutos (TM6M) se realizó acorde a la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. La composición corporal se midió mediante impedancia bioeléctrica (OMROM BF511, Japan).

El diagnóstico de desnutrición se determinó según el consenso ESPEN (IMC <18,5 kg/m2 o 18,5-22 kg/m2), combinado con FFMI bajo (hombres <17 kg/m2 y mujeres <15 kg/m2). Se clasificaron como alto riesgo de exacerbación si tenían dos o más episodios moderados, o un episodio de exacerbación grave, según criterios GOLD, durante el año anterior.

GDF15 se midió por inmunoensayo específico tipo sándwich (ThermoFisher Scientific Huamn GDF-15 ELISA Kit EHGDF15, Carslsbad, CA).

Resultados: En pacientes EPOC en situación basal, los niveles de GDF15 se encontraban más elevados que en el grupo control, con una media de 1244 pg/mL (913-1716) versus 1050 pg/mL (736.5-1487.5) p=0.013.

Además, niveles altos de GDF-15 se asociaron con la edad, el sexo femenino, desnutrición, distancia caminada en el TM6M y una mayor prevalencia de comorbilidades estimada por el Índice de Charlson. Además, la regresión logística multivariante reveló que se asociaron de forma independiente con: el sexo femenino, con un riesgo elevado de exacerbaciones, TM6M y mayor prevalencia de comorbilidades.

		GFD-15			
		Univariante		**Multivariante**	
		OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Edad (años)		**1.063 (1.019-1.11)**	**0.005**	1.010 (0.945-1.079)	0.776
Sexo					
	Masculino	**1**		1	
	Femenino	**0.433 (0.224-0.837)**	**0.013**	**0.235 (0.072-0.770)**	**0.017**
Fumador					
	Exfumador	1		1	
	Fumador actual	0.580 (0.295-1.142)	0.115	1.456 (0.535-3.964)	0.462
Exacerbaciones					
	0-1	1		1	
	>1	1.032 (0.551-1.935)	0.921	**3.028 (1.134-8.03)**	**0.027**
Composición corporal					
	Normal	1		1	
	Obeso	1.195 (0.618-2.312)	0.597	0.514 (0.161-1.642)	0.251
	Sarcopénico	**2.319 (1.006-5.343)**	**0.048**	3.578 (0.851-15.046)	0.082
TM6M		**0.995 (0.992-0.988)**	**<0.001**	**0.995 (0.990-0.999)**	**0.017**
Charlson					
	1	1		1	
	2	**10.495 (4.236-26.000)**	**<0.001**	1.183 (0.335-4.176)	0.794
	>2	**10.833 (4.184-28.050)**	**<0.001**	**14.920 (4.694-47.619)**	**<0.001**

Discusión: Los pacientes con EPOC estable en comparación con el grupo control, tenían niveles séricos significativamente más altos de GDF-15.

Además, se pudo demostrar que estaba relacionado con los parámetros clínicos considerados característicos de la EPOC, como la masa muscular (sarcopenia) y mayor riesgo de exacerbaciones, entre otros.

El GDF15 podría ser un biomarcador prometedor, aunque inespecífico, en la EPOC; lo que podría significar un mayor papel del laboratorio en el diagnóstico de estos pacientes.

Bibliografía:

- Patel MS, et al; Growth differentiation factor-15 is associated with muscle mass in chronic obstructive pulmonary disease and promotes muscle wasting in vivo, Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle; 7: 436–448; 2016.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis management, and prevention of COPD. 2021 Report.

892
HIPOFOSFATEMIA GRAVE SECUNDARIA A ADMINISTRACIÓN DE HIERRO INTRAVENOSO: A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Zamora Trillo, C. Montero Dominguez, E. Llorente Martin, A. Bravo Gómez, M.C. Morante Palacios, S. Sánchez Berdial.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La anemia ferropénica es la más frecuente de todas las anemias, y una de sus principales causas son las pérdidas sanguíneas, y para evitar la aparición de sintomatología característica es necesario iniciar tratamiento de reposición de hierro por vía oral, reservando la vía parenteral para aquellos casos de intolerancia oral grave, malabsorción o de difícil manejo. La administración intravenosa de hierro puede producir un efecto nefrotóxico en las células renales alterando la homeostasis del fosfato.

La Hipofosfatemia es definida como la concentración de fósforo sérico inferior a 2.5mg/dL, siendo catalogada como grave cuando sus valores disminuyen por debajo de 1mg/dL. Los síntomas de esta entidad son inespecíficos; siendo indispensable una alta sospecha clínica y la confirmación bioquímica para establecer el diagnóstico.

Exposición del caso: Paciente varón de 70 años con antecedentes personales de cirrosis alcohólica en abstinencia, VHB (infección pasada con anti-HBs), NASH con datos de hipertensión portal (HTP) descompensada en forma de ascitis controlada con tratamiento diurético, peritonitis bacteriana espontánea en profilaxis secundaria, varices esofágicas grandes y gastropatía hipertensiva grave en profilaxis primaria con propranolol. Como otros antecedentes presenta además dislipemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, gammapatía monoclonal de significado incierto, adenocarcinoma de pulmón resecado en remisión, importante anemia ferropénica secundaria a pérdidas digestivas crónicas.

Acude a urgencias por cuadro de mal estado general, astenia y sensación distérmica, es ingresado para valoración en vista de antecedentes siendo diagnosticado de peritonitis bacteriana espontánea. En el hemograma realizado al ingreso se observa un empeoramiento de la anemia ferropénica a pesar de tratamiento oral sustitutivo, Hb: 7.3mg/dL (VR 13.0-17.5), Hct: 23.2% (VR: 40-54), VCM: 69.2fL (VR: 80-98) HCM:21.8pg (VR 27-32); por lo que se decide ampliar estudio encontrando Hierro: 27 µg/dL (VR 59-158), Ferritina 9 µg/L (VR 22-274), Transferrina 344mg/dL (VR 200-360) IST 6% (VR 20-45). En vista de hallazgos y la presencia de síntomas secundarios se decide transfundir un concentrado de hematíes y se pauta hierro carboximaltosa durante el ingreso (en total 2000mg que le corresponden por peso y hemoglobina).

Posteriormente, el paciente refiere ageusia, tos irritativa y anosmia, y en control analítico se objetiva hipofosfatemia grave (fosfato 0.3mg/dL- VR: 3.3-5.6); Como posible etiología de la hipofosfatemia tan aguda se plantea que sea secundaria a la administración de hierro parenteral, ya que coincide con su administración en el pasado ingreso. Se suspende la administración de hierro parenteral y se continua la suplementación con hierro vía oral, se procede a una monitorización estrecha de niveles de fosfato y a suplementar el déficit.

Discusión: La hipofosfatemia grave como efecto

adverso tras la administración de diferentes formas de hierro intravenoso tiene una incidencia estimada entre un 40-70%, siendo la complicación más frecuente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

A pesar de que la administración intravenosa de hierro debe estar limitada para casos refractarios o de intolerancia al tratamiento oral, el uso cada vez más extendido de estos preparados hace necesario mantener un elevado índice de sospecha ya que la sintomatología de esta entidad es inespecífica.

Bibliografía:

- Prats M. Effect of ferric carboxymaltose on serum phosphate and C-terminal FGF23 levels in non-dialysis chronic kidney disease patients: Post-hoc analysis of a prospective study. BMC Nephrol, 14 (2013), pp. 167.
- Schaefer B. Choice of High-Dose Intravenous Iron Preparation Determines Hypophosphatemia Risk. PLoS One, 11 (2016), pp. e0167146.

893
IMPORTANCIA DEL INFORME DE LABORATORIO EN PACIENTES CON INMUNOCOMPLEJOS B12 Y SOSPECHA DE HIPOVITAMINOSIS

M.N. Seco Moro, S. Villanueva Curto, L. Criado Gómez, R. Padilla Berdugo, B.E. Ulecia Langa.

Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles.

Introducción: La presencia de imunocomplejos B12 fue descrita por primera vez por Carmel et al. en 1977. Desde entonces se han ido desarrollando nuevos métodos de detección de inmunocomplejos en la práctica para eliminar la incertidumbre que genera un resultado elevado de B12. Esta se asocia tanto a patologías hepáticas, renales, inflamatorias y autoinmunes como con presencia de tumores sólidos o incluso neoplasias hematológicas.

Recientemente, además, se plantea el tratamiento mantenido de pacientes con sospecha de hipovitaminosis y presencia de inmunocomplejos frente a B12.

Objetivo: Evaluar patología subyacente en pacientes con datos clínicos o analíticos compatibles con déficit de B12 y cifras de hipervitaminosis B12 y la relación con presencia de inmunocomplejos.

Material y método: Estudio retrospectivo de enero a diciembre del 2021 de pacientes con hipervitaminosis B12 (>1475 pmol/L) con volumen corpuscular medio mayor o igual a 100fl. El hemograma se realizó en analizador automatizado Sysmex XN-1000.

En estos pacientes se determinó la presencia de inmunocomplejos de B12. Las muestras de suero se mezclaron con partes iguales de PEG 60% y se centrifugó a 1100g durante 10 minutos. El análisis de B12 sobrenadante se realizó en Cobas 8000 de Roche. El resultado se calculó mediante la fórmula: %recuperación = B12 tras PEG/ B12 total y se consideró positivo cuando el sobrenadante era inferior al 40%.

Se excluyeron pacientes con registro de suplementación de B12.

Resultados: Se analizaron un total de 20 pacientes con vitamina B12 >1475 pmol/L y VCM >100 fl. Entre estos pacientes 4 presentaron inmunocomplejos frente a B12. Ninguno presentó anemia pero todos presentaron un VCM >100fl mantenido en el tiempo (al menos 6 meses).

Dos pacientes fueron estudiados por digestivo por presentar alteraciones gástricas el cual les realizó endoscopia en la que se observó gastritis crónica antral. Otro paciente fue estudiado por neurología derivado desde atención primaria a por presentar parestesias en piernas. Por último, un paciente fue visto por medicina interna derivado de atención primaria para estudio de hipervitaminosis el cual había manifestado cansancio, debilidad, dificultad para concentrarse y memorizar.

Ningún paciente recibió estudio de posible hipovitaminosis y no recibieron tratamiento.

Discusión: La sospecha de hipovitaminosis B12 tras hipervitaminosis asociada a inmunocomplejos es muy poco frecuente en la población estudiada. Además, la clínica de hipovitaminosis B12 es poco específica y puede ser atribuida a múltiples causas.

La incorporación de un informe de laboratorio adecuado en el que se identifique presencia cualitativa de inmunocomplejos en pacientes con hipervitaminosis B12 y aumento de VCM tiene el fin de alertar sobre una posible hipovitaminosis. Ofreciendo este informe se pretende mejorar el diagnóstico temprano de estos pacientes, prevenir complicaciones graves, así como, mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Bibliografía:

- Carmel R, Tatsis B, Baril L. Circulating antibody to transcobalamin II causing retention of vitamin B12 in the blood. Blood 1977 Jun; 49(6):987-1000.
- Wolffenbuttel BHR, Muller Lobold AC, Sobczynska-Malefora A. et al. BMJ Case Rep 2022;15:e247660

894
INTERFERENCIA POR INMUNOCOMPLEJOS EN LA DETERMINACIÓN DE VITAMINA B12 POR QUIMIOLUMISCENCIA DIRECTA. ¿ES EL TRATAMIENTO CON PEG LA SOLUCIÓN?

B. Beteré Cubillo, M.D.L.C. Herráiz López, C. Tenreiro González-Llanos, A. Blanco Hernández, K. Sidak, S. Lapeña García, M.J. Ruiz Álvarez, J.M. Gasalla Herráiz.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.

Introducción: La vitamina B12 (VitB12) es una vitamina hidrosoluble que actúa como cofactor de enzimas que intervienen en la eritropoyesis y en la síntesis del DNA.

Valores elevados de vitamina B12 se asocian principalmente con neoplasias hematológicas y enfermedades hepáticas.

Además, es posible encontrar valores elevados en pacientes en tratamiento con VitB12 o en casos de interferencias analíticas.

Se han descrito macromoléculas de VitB12 formadas por inmunocomplejos que originan valores falsamente elevados en la determinación de VitB12 por métodos de quimioinmunoluminiscencia directa en el laboratorio clínico.

Objetivos: Confirmar o descartar la existencia de hipervitaminosis B12, mediante la precipitación con polietilenglicol (PEG) de posibles inmunocomplejos, en pacientes con valores de VitB12 superiores a 2000pg/mL.

Material y método: Se recogieron muestras de suero de 45 pacientes con valores de VitB12 superiores a 2000pg/mL

(límite superior de linealidad de nuestra técnica).

De cada muestra se realizaron dos diluciones:

Dilución A	½ con Atellica IM VB12 DIL (Siemens Healthineers®)
Dilución B	½ con PEG 5000 al 25% en PBS

Todas las alícuotas se incubaron 10 minutos a temperatura ambiente y se centrifugaron a 3500g durante 6 minutos.

Se determinó el valor de VitB12 del sobrenadante de cada alícuota por el método de inmunoensayo competitivo quimioluminiscente directo del autoanalizador Atellica IM Analyzer®, y se calculó el porcentaje de precipitación tras el tratamiento con PEG, según la fórmula:

$$\%Precipitación = \frac{(VitB12\ dilución\ A - VitB12\ dilución\ B)}{VitB12\ dilución\ A}\ x\ 100$$

Para valorar la existencia de inmunocomplejos en las muestras, se utilizó un punto de corte del 50% de precipitación tras tratamiento con PEG [1].

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes con resultado de VitB12 superior a 2000pg/mL (mediana 5618pg/mL; rango intercuartílico entre 3621 y 8012pg/mL),

La mayoría de los pacientes estudiados eran mujeres (26; 56.8%), con una edad media de 47.6 ± 14.52 años.

En un 51.1% (23 muestras) el porcentaje de precipitación fue superior al 50%, confirmándose la presencia de inmunocomplejos. En 15 de ellas (65.2%) se obtuvieron valores de VitB12 dentro del rango de referencia (211-911pg/mL), tras el tratamiento con PEG, descartándose en estos casos la hipervitaminosis B12 y confirmándose en los 8 pacientes restantes.

En el 48.9% restante (22 muestras) no se pudo confirmar la interferencia por inmunocomplejos al presentar un porcentaje de precipitación inferior al 50%. Entre las posibles causas de elevación de VitB12 de estos 22 pacientes se encontraron causas hematológicas (8; 36.4%), oncológicas (3; 13.6%), hepáticas (2; 9.1%), y 6 pacientes estaban en tratamiento con VitB12 (27.3%). En 3 casos no se pudo esclarecer la causa (13.6%).

Conclusión: La precipitación con PEG, a pesar de ser un método inespecífico de precipitación de inmunocomplejos utilizado para eliminar interferentes en muestras biológicas, ha sido recientemente validado por Soleimani, R. *et al* [2] para detectar y precipitar macroformas de VitB12 en muestras con resultados de VitB12 elevados.

Por ello, este método podría estandarizarse y utilizarse como procedimiento habitual en los laboratorios clínicos que determinen la VitB12 por quimiluminiscencia directa, para confirmar o descartar hipervitaminosis B12, evitando la derivación de estos pacientes a consultas de especialistas y la ampliación innecesaria de estudios.

Bibliografía:

- Jeffery J. An IgG complexed form of vitamin B12 is a common cause of elevated serum concentrations. Clin Biochem 2010. 43:82–88.
- Soleimani, R. Macro vitamin B12: An underestimated threat. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2019, 58(3), 408–415.
- Fahie-Wilson, M. Polyethylene glycol precipitation: Proceed with care. Annals of Clinical Biochemistry 2008. (Vol. 45, Issue 3, pp. 233–235).

895
NEFROPATIA SECUNDARIA A INTOXICACIÓN CRÓNICA CON MERCURIO EN PACIENTE CON TRASTORNO DE PERSONALIDAD MIXTO

S. Sanchez Berdial, M. García Gámiz, L. Perez Latorre, P. Rodriguez Benitez, J. De La Torre, C. Rodriguez, A. Zamora Trillo, M.M. Gonzalez Estecha.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La exposición a mercurio (Hg) elemental se produce fundamentalmente por inhalación. La inyección subcutánea e intravenosa de Hg es menos frecuente y ocasiona reacción local con granulomas, absorción sistémica con daño renal que puede resolverse espontáneamente o producir fracaso renal y posible embolización pulmonar que es la causa principal de muerte por inyección de Hg en intentos autolíticos o adictos a drogas por vía parenteral.

Exposición del caso: Varón de 56 años con VIH en seguimiento y con trastorno de personalidad mixto y neurocognitivo postraumático secundario a accidente de tráfico en 2017, con historia personal de dependencia múltiple de tóxicos (alcohol, cocaína, cannabis, benzodiacepinas) y episodios depresivos recurrentes. En una revisión de control por el VIH, la Rx de Torax muestra la existencia de múltiples lesiones milimétricas en la porción inferior de los campos pulmonares en probable relación con inyección intramuscular de una sustancia metálica, probablemente

Días 25, 26, 27 de abril se han realizado sesiones de hemodiálisis expandida con escasa eficacia para la eliminación de mercurio (ug/L). *(Comunicación 895)*

FECHA	SANGRE TOTAL	LÍQUIDO DIÁLISIS	FECHA	SANGRE TOTAL	DIÁLISIS	FECHA	SANGRE TOTAL	DIÁLISIS
25/04/2022			26/04/2022			27/04/2022		
basal	1527		basal	1335		basal	1377	27,77
1 hora	1493	8,69	1 hora	1346	14,2	1 hora	1282	15,1
4 horas	1293	15,12	4 horas	1430	20,18	4 horas	1292	11,95

Días 30 de abril, 1, 2, 5, 6 y 7 de mayo se cambia a una técnica de hemodialfiltración con reinfusión de ultrafiltrado (HFR) con mejoría de la eficacia en la eliminación del mercurio en sangre y en el líquido de diálisis. *(Comunicación 895)*

FECHA	SANGRE TOTAL	LÍQUIDO DIÁLISIS	FECHA	SANGRE TOTAL	LÍQUIDO DIÁLISIS
30/04/2022			05/05/2022		
basal	1448	70,83	basal	1003	57,66
1 hora	1392	38,88	1 hora	1048	67,48
4 horas	1465	47,18	4 horas	1114	43,54

mercurio. El paciente confirma que se administró 4 inyecciones de mercurio en los glúteos para paliar un dolor intenso de cadera.

Se realiza determinación de mercurio en sangre total, plasma y orina en un espectrofotómetro SMS 100 (Perkin Elmer) por espectroscopia de absorción atómica por descomposición térmica y amalgamación, con los siguientes resultados (11/10/2021): sangre total (1369 ug/L), plasma (2109 ug/L) y orina 24h (4946 ug/L), confirmándose la sospecha de intoxicación. Debido a la dificultad de eliminar mediante cirugía los depósitos de Hg y del deterioro progresivo de la función renal, filtrado glomerular (CKD-EPI) de 33 ml/min/1.73 m2, siendo el fracaso renal agudo secundario, una de sus complicaciones habituales y la glomerulopatía más frecuente es la nefropatía membranosa. Se decide la asociación de tratamiento quelante (ácido dimercaptosuccínico) con diálisis:

Discusión: Durante la realización de la diálisis se han llevado a cabo mediciones de mercurio en sangre y liquido de diálisis en el previo, durante y posterior a la misma que han permitido validar y ajustar las técnicas de diálisis, mejorando la función renal del paciente pero insuficiente para la eliminación de los depósitos de Hg.

896
NIVELES DE VITAMINA D, Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO EN UN GRUPOS DE PRE-ADOLESCENTES Y ADOLESCENTES DEPORTISTAS

C. Gómez Cobo, D. Ramos Chavarino, M.A. Ballesteros Vizoso, P. Argente Del Castillo, F. Berga Montaner, A. García Suquía, A. Barceló Bennasar.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: La masa ósea está influenciada por factores genéticos, biológicos y ambientales, incluyendo la nutrición, los niveles de calcio y vitamina D, cambios hormonales, exposición al sol y ejercicio físico. La masa ósea alcanzada en los primeros años de vida es el determinante modificable más importante de la salud esquelética de por vida. El ejercicio en la infancia contribuye a aumentar la fortaleza de los huesos y a disminuir el riesgo de fracturas. También es importante tener en cuenta que la deficiencia de vitamina D se asocia con dolor musculoesquelético y debilidad muscular. Para atletas en particular, tal deficiencia puede perjudicar su entrenamiento y rendimiento, prolongar la recuperación y aumentar el riesgo de lesiones.

Objetivos: Evaluar los niveles de vitamina D y los marcadores del metabolismo fosfocálcico en niños y adolescentes que realizan actividad física habitual.

Material y métodos: Durante el mes de diciembre de 2021 se evaluaron 158 varones voluntarios sanos entre 9-17 federados de un club de fútbol.

Se midieron niveles de calcio (Ca), fósforo (P), albúmina, fosfatasa alcalina (ALP), calcio corregido por albúmina (CaCo), y Vitamina D.

Se establecieron los siguientes grupos en función de los niveles de Vitamina D:

<10 deficiencia intensa, <20 deficiencia, <30 insuficiencia y ≥30 suficiencia:

Evaluamos los niveles obtenidos de vitamina D para los sujetos con respecto a los valores de referencia establecidos en nuestro laboratorio, siendo éstos los siguientes:

ALP (U/L)
1- 9 años (156-369)
10 -12 años (141-460)
13 - 14 años (127-517)
15 - 16 años (89-365)
17 - 18 años (59-164)
Ca(mg/dl): (9.2-10.5)
CaCo (mg/dl): (9.1-10)
P(mg/dl):
5– 12 años (4.1-6)
13-15 años (3.5-6.2)
16-18 años (2.9-5)

Resultados: Se exponen en la siguiente tabla:

VITAMINA-D (ng/ml)				ALP (U/L)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	CACO (mg/dl)
	Edad	N	%	MEDIANA (Rango intercuartílico)			
<10	8-11	0	-				
deficiencia intensa	12 - 14	0	-				
	>=15	1	0,6	251 *	9,4 *	4,8 *	9,17 *
	total	1	0,6				
<20	8-11	10	6,3	290 (234-380)	9,8 (9,6-9,9)	5,1 (4,6-5,4)	9,25 (9,15-9,50)
deficiencia	12 - 14	8	5,1				
	>=15	3	1,9				
	total	21	13,3				
<30	8-11	42	26,6	257 (202-320)	9,7 (9,5-10,0)	4,8 (4,5-5,2)	9,24 (9,10-9,43)
insuficiencia	12 - 14	44	27,8				
	>=15	23	14,6				
	total	109	69,0				
≥30	8-11	30	19,0	256 (216-298)	9,8 (9,5-10)	4,7 (4,4-5,0)	9,27 (9,08-9,53)
suficiencia	12 - 14	18	11,4				
	>=15	2	1,3				
	total	50	31,6				

*valores obtenidos para el único individuo de la categoría.

Conclusiones: Únicamente encontramos un adolescente con deficiencia de Vitamina D intensa, que era de raza negra. El 69% de los individuos evaluados presentaron deficiencia de Vitamina D, siendo en su mayoría los de edades comprendidas entre 8 y 14 años (54.4%). Sin embargo, las medianas para ALP, Ca, P, y CACO se encontraban dentro de los valores de referencia de nuestro laboratorio, para su grupo de edad, en todas las categorías. En el grupo de suficiencia encontramos un 31,6% de los sujetos. Nuestro estudio concuerda con estudios previos que han revelado que un 67% de atletas tienen insuficiencia/deficiencia de vitamina D durante la temporada de invierno.

Bibliografía:

- Jakse B. Bone health among indoor female athletes and associated factors; a cross-sectional study. Res Sports Med. 2020. 28(3):314-323.

897
REDEFINICIÓN DEL RANGO DE NORMALIDAD DE VITAMINA D EN NUESTRA ÁREA SANITARIA

C. Velando Pascual, L. Díez Aliste, S. Blanco Conde, C. Herrero Fernández, P. Egea Arias, M.C. Ambrós Marigómez.

Complejo Asistencial de León, León.

Introducción: Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D son el mejor indicador del grado de repleción de los depósitos o estatus de la vitamina D. No obstante, existe controversia respecto a la definición del rango de normalidad de la 25-hidroxivitamina D. Comúnmente se acepta como suficiente una concentración de vitamina D superior a 30 ng/mL. En nuestro laboratorio el intervalo fijado para la vitamina D es de 20-100 ng/mL.

Objetivos: Analizar los valores de vitamina D obtenidos durante el año 2021. Determinar si existen diferencias significativas entre sexo, edad y estacionalidad para establecer los valores de normalidad más adecuados a la población de nuestra Área Sanitaria.

Material y métodos: Los resultados de 25-OH vitamina D, calcio, fósforo, paratohormona y filtrado glomerular correspondientes al año 2021 fueron recogidos a través del sistema informático empleado en nuestro laboratorio OMEGA 3000. La vitamina D fue determinada en suero por inmunoquimioluminiscencia empleando el analizador COBAS 8000® (ROCHE Diagnostics).

Se seleccionaron solo a aquellos pacientes con valores de normalidad de los parámetros señalados. Se compararon los resultados obtenidos por sexo, edad y estacionalidad aplicando las pruebas U de Mann-Whitney y Kruskall-Wallis (SPSS V25).

Resultados: Se analizaron 1969 muestras de diferentes pacientes con edad media de 58 años (SD ±14,01), de los cuales, un 86,3% fueron mujeres y un 13,7% hombres.

POBLACIÓN	MEDIANA (ng/mL)	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	P2,5% (IC 95%)	P97,5% (IC 95%)	p
Total (n=1969)	31	14,92	10	70	
Hombres (n=269)	24	12,28	16	81	<0,001
Mujeres (n=1700)	32	15,33	27	84	
Invierno (n=456)	30	15,16	20	84	<0,001
Primavera (n=549)	29	15,34	24	81	
Verano (n=485)	33	14,77	26	85	
Otoño (n=479)	30	14,11	25	84	

Al analizar los datos obtenidos en base al intervalo de referencia actual (20-100 ng/mL), la mediana de la población se sitúa en el límite inferior del intervalo (31 ng/mL); además, un **18,4%** de los pacientes presentaría valores por debajo de rango, de los cuales un 83,7% fueron mujeres.

Al distribuir la población por sexo y por estacionalidad se encontraron diferencias significativas en ambos grupos (ver tabla); sin embargo, al distribuirla por edad-sexo (cuatro grupos de edad subdivididos por sexo: <35, 36-50, 51-65, >75 años) no se obtuvieron diferencias.

Conclusión: Un porcentaje considerable de nuestra población presentaría un déficit vitamínico consecuencia del uso de un rango de referencia no adaptado a las características de la misma. Proponemos modificar el intervalo o establecer un cut off ajustado a los estándares de nuestra Área sanitaria en función de la estacionalidad y evitar de esta manera, el sobrediagnóstico de hipovitaminosis con el consecuente incremento de solicitudes de esta determinación.

A pesar de obtener también diferencias significativas en sexo, la proporción de hombres incluida es tan reducida que se necesitarían estudios complementarios para evitar obtener resultados sesgados.

Bibliografía:

- M.Rodríguez et al. Revisión del concepto de “suficiencia e insuficiencia” de vitamina D. Nefrología. 2003; Vol (23) Núm (Suppl 2 Abril).
- Y. Gilaberte et al. Vitamin D: Evidence and Controversies. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2011.
- M.A. Busturia. Vitamina D: visión desde el laboratorio. Revista Española de Endocrinología Pediátrica. 2012; 3 (Suppl).

898
SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA EN PACIENTES CON COVID PERSISTENTE Y DÉFICIT DE VITAMINA B6

E. Bonet Estruch, A. Delgado Hernández, F.L. Gonzalvo López, J.I. Ramos Clemente, M.Á. Castaño López.

Hospital Infanta Elena, Huelva.

Introducción: Tras la fase aguda del SARS-CoV-2 se puede desarrollar "COVID persistente", caracterizado por una serie de síntomas que duran más de 12semanas. Los principales síntomas son disfunción cognitiva y fatiga, junto con alteraciones del sueño, falta de concentración, depresión y dolor, aunque también se han descrito mareos, dificultades de coordinación, pérdida de memoria y ansiedad. Aún no se ha propuesto una explicación para estos síntomas.

Dado que la sintomatología observada parece neurológica, se han evaluado los trastornos del estado nutricional, y en concreto, los déficits de vitaminas del grupo B que juegan un papel importante en la protección contra la neuroinflamación y el estrés oxidativo. La vitamina B6 produce un efecto protector contra enfermedades crónicas al actuar contra la inflamación potenciando la actividad de las células NK.

Recientemente, se ha descrito que la vitamina B6 tiene efectos inhibidores sobre la helicasa del SARS-CoV-2 dificultando el proceso de replicación viral. Estos hallazgos sugieren que dicha vitamina tiene cierto potencial para limitar las complicaciones relacionadas con la infección por SARS-CoV-2.

Objetivo: Estudiar los niveles de vitamina B6 en pacientes con sintomatología de COVID persistente.

Material y métodos: Se han reclutado pacientes con sintomatología compatible con COVID persistente recibidos en la consulta de nuestro hospital durante 4 meses. Tras exploración física y revisión de la historia clínica, se han recogido muestras para estudio de la vitamina B6 entre

otras determinaciones. La vitamina B6 ha sido analizada en plasma EDTA congelado inmediatamente tras la recogida y su determinación se ha realizado en el laboratorio de referencia. Los valores de referencia indicativos son entre 23 y 172.5nmol/L.

Resultados: Se han recibido 54 pacientes, 38 mujeres(70%, p=0.029), con edades comprendidas entre 30 y 78 años (mediana: 55años). 28 pacientes(52%) presentaban valores inferiores al límite inferior de normalidad, y concretamente 7(13%) de los pacientes con déficit de vitamina B6 presentaban valores inferiores al límite de detección de la técnica (<9 nmol/L). En nuestra área, se ha detectado mayor proporción de hipovitaminosis en pacientes con COVID persistente que en otras patologías (52% vs.38% respectivamente,p<0.0001).

Tras revisar la historia clínica de los pacientes, la hipertensión arterial fue el diagnóstico más frecuente entre aquellos pacientes con hipovitaminosis (12/28, 42%) seguido de hiperlipemia (7/28, 25%) y diabetes (7/28, 25%). Entre los síntomas neurológicos detectados se encontró en dos ocasiones depresión y de forma aislada ansiedad, migraña, trastornos extrapiramidales y del movimiento, epilepsia, pérdida y atrofia muscular.

Conclusiones: El estudio muestra que la probabilidad de COVID persistente es significativamente mayor en mujeres. Además, la población con COVID persistente presenta mayor incidencia de déficit de vitamina B6, lo cual podría explicar la sintomatología neurológica. Los factores clásicos de riesgo cardiovascular están elevados en esta población con COVID persistente e hipovitaminosis.

Los datos iniciales ponen de manifiesto la necesidad de conocer las carencias vitamínicas en los pacientes que han sufrido COVID y presentan una sintomatología que perdura en el tiempo.

Sería necesario profundizar en el resto de posibles déficits entre los pacientes, así como en la evolución de su sintomatología tras el tratamiento.

Bibliografía:

- Richardson DP,et al. Nutritional status of micronutrients as a possible and modifiable risk factor for COVID-19: a UK perspective. Br J Nutr. 2021 Mar 28;125(6):678-684.
- Pisoschi AM, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy. Eur J Med Chem 2022 Mar 15;232:114175.
- Tomasa-Irriguible TM,at al. Low Levels of Few Micronutrients May Impact COVID-19 Disease Progression: An Observational Study on the First Wave. Metabolites. 2021 Aug 24;11(9):565.
- Kumrungsee T, et al. Potential Role of Vitamin B6 in Ameliorating the Severity of COVID-19 and Its Complications. Front Nutr. 2020 Oct 29;7:562051.

899
VALIDACIÓN DE UN MÉTODO PARA EL CÁLCULO DE COBRE INTERCAMBIABLE EN LA ENFERMEDAD DE WILSON

B. Fernández Da Vila[1], A. Arza Ruesga[1], M. Unceta Suarez[1], E. Urrechaga Igartua[2], E. Martínez De La Puente Molina[1], A. El Moutawakil El Alami[1], D. Jiménez González[1], A. Belaustegui Foronda[1].

[1]Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo; [2]Hospital de Galdakao - Usansolo, Galdakao.

Introducción: La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario que causa una acumulación de cobre en el hígado, cerebro y otros órganos vitales. El diagnóstico de esta patología requiere de pruebas bioquímicas y moleculares, pero puede resultar complejo. Es importante disponer de nuevas herramientas diagnósticas. La determinación del cobre libre intercambiable (CUEXC) y el cobre intercambiable relativo (REC) se proponen como dos marcadores potencialmente útiles.

Objetivos: Validación metodológica del CUEXC y la ratio REC en nuestro laboratorio siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio.

Material y método: La muestra utilizada es suero y requiere un pretratamiento: dilución (1:1) e incubación durante una hora con una solución EDTA (3g/L). Después una ultrafiltración con filtros Amikon ultra 10 K (Millipore). Finalmente, se determina el CUEXC por espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica (ETAAS) en el equipo Agilent Technologies 240 AA.

Resultados: La linealidad se evaluó partiendo de un pool de muestras con una concentración elevada de cobre libre por duplicado. La regresión lineal produjo una pendiente de 1,6433 con una R^2 de 0,9988 (Figura 1).

Los resultados de precisión expresado en %CV y exactitud en %E se presentan a continuación. En el rango de 6.05 ug/dL a 0.42 ug/dL de cobre libre el coeficiente de variación y el % de error determinado es < 15%.

Valor relativo	Media(ug/dL)	DS	CV%	Ea	%Edet
10	6,05	0,03	0,53	0,000	0.01
5	3,23	0,02	0,68	0,204	6,72
2,5	1,62	0,14	8,68	0,109	7,17
1,25	0,84	0,02	2,69	0,084	11,10
0,625	0,42	0,00	1,19	0,038	9,92
0,313	0,25	0,00	0,00	0,061	32,28
0,156	0,13	0,03	24,38	0,036	37,37

La sensibilidad analítica (límites de blanco (Lc), detección (Ld) y cuantificación (LQ)) con una imprecisión máxima del 10%, se determinó a partir de la media de treinta muestras de blanco.

Lc: 0.058 (α=0.05), Ld: 0,115 (β=0.05) y LQ: 0.35 ug/dL.

La precisión intradía se evaluó mediante 10 mediciones de muestras de suero de tres niveles de concentración (6,07, 1,58 y 0,41 ug/dL).

Se determinó la imprecisión interdiaria mediante 10 mediciones repetidas de dos niveles de control interno (ClinCheck for trace elements, Recipe), diluidos 50 veces

para alcanzar los valores normales de cobre libre en sangre (2,36 ug/dL y 1,27 ug/dL). Las imprecisiones se expresaron como coeficientes de variación (CV%).

Los CV intraensayo fueron 0.88%, 4,03% y 9.64%. Los CV interensayo fueron 10,5% y 11,2%.

Se realizó un estudio de recuperación añadiendo a un pool de sueros concentraciones crecientes de un standard puro de cobre y realizando la determinación de cobre libre por duplicado.

Cu libre	Media(ug/dL)	%recuperación
Muestra Cobre libre	5,17	
+std 5 ug/dL	5,31	105%
+std 10 ug/dL	7,50	99%
+std 15 ug/dL	9,65	96%
+std 20 ug/dL	11,76	94%

Conclusión: La técnica para la determinación de cobre intercambiable en suero fue validada satisfactoriamente ya que cumplió con las especificaciones establecidas. La determinación de los nuevos parámetros (CUEXC y REC) puede ser de ayuda en el diagnóstico precoz y seguimiento de los pacientes con EW.

Bibliografía:

- Llorente MT. Medición del contenido del cobre en especímenes biológicos. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Vol 10. Num 4. Octubre-Noviembre 2017. Páginas 198-207.
- Woimant F. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. Ann Transl Med. 2019 Apr; 7(Suppl 2): S70.
- Verificación y validación de los procedimientos analíticos en los laboratorios clínicos. Recomendación (2019). Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos, Comisión de Acreditación y Comisión de Calidad Analítica.)

900
VALORES DE REFERENCIA DE SRM—FOLATO; C. SUST. Y SRM—COBALAMINA; C. SUST. ESTIMADOS POR UN MÉTODO INDIRECTO

A. Arbiol Roca, A. Madurga Hernández, M.R. Navarro Badal, A. Cortés Bosch De Basea, D. Dot Bach.

Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud, Barcelona.

Introducción: Los intervalos de referencia biológicos son imprescindibles para poder interpretar los valores de las magnitudes biológicas como herramienta de apoyo a las decisiones clínicas. La producción de valores de referencia por el propio laboratorio es la opción preferible para establecer dichos intervalos.

En los últimos años se han publicado diferentes estrategias para estimar valores de referencia de forma indirecta a partir de un gran número de resultados de pacientes, obtenidos de la base de datos del sistema informático del laboratorio (SIL).

Objetivos: Estimar los valores de referencia para Srm—Folato;c.sust. (FOL) y Srm—Cobalamina;c.sust. (COBA) mediante un método indirecto (*Big Data*).

Material y método: Estudio observacional retrospectivo con datos recogidos en el SIL el año 2021.

Se incluyen los resultados de pacientes de Atención Primaria y se excluyen los de pacientes con: San—Hemoglobina;c. masa <120g/L en ♀ y <130 g/L en ♂, San—Eritrocitos; vol.entítico (VCM) >97 fL, Srm—g glutamiltransferasa;c.cat >30 U/L en ♀ y >67 U/L en ♂, Srm—Albúmina;c. masa <35 g/L, pacientes a los que se les han solicitado protocolos de hepatopatía y gestantes.

La medida de la concentración de FOL y COBA se realizan en el analizador Cobas8000 e801 (RocheDiagnostics®) mediante electroquimioluminiscencia.

Se evalúan posibles criterios de partición por edad y sexo mediante la prueba de Harris-Boyd. Se realiza la prueba Anderson-Darling para estudiar la normalidad. Se eliminan valores aberrantes (+/-3xIQR). Se estiman los límites de referencia, mediante método no paramétrico, correspondientes a los fractiles 0,05 para FOL, y 0,025 y 0,975 para COBA.

El tratamiento de los datos y los cálculos estadísticos se realizan con los programas Omnium (Roche Diagnostics®) y Analyse-it (Microsoft®).

Resultados: El número de resultados recopilados en el SIL es 62.632 (FOL) y 70.123 (COBA).

La edad de los pacientes va desde 1-101 años. El 64 % (COBA) y el 67% (FOL) son ♀.

Una vez aplicados los criterios exclusión se obtienen los resultados mostrados en la tabla 1.

Tabla.1.- Distribución de los datos y límites de referencia estimados para las magnitudes estudiadas

	Srm-Folat;c.sust. (mmol/L)	Srm-Cobalamina;c.sust. (mmol/L)
n	*19214*	*25721*
media	*16,5*	*327*
DE	*9,8*	*121*
mediana	*14,1*	*312*
IQ	*11,7*	*166*
p	*<0,0001*	*<0,0001*
LI	*4,98 [4,88-5,07]*	*125 [123 – 128]*
LS	*--*	*602 [599 – 606]*

n= número de resultados incluídos; DE= desviación estándar; IQ= Intervalo intercuartílico; LI= Límite inferior intervalo de referencia; LS = Límite superior intervalo de referencia; [x-y]= intervalo de confianza 90%.

La distribución de los datos no es gaussiana. No existen diferencias significativas entre los valores de hombres y mujeres ni por grupos de edad.

Conclusión: Los métodos indirectos permiten a los laboratorios estimar los intervalos de referencia biológicos de forma asequible, con un bajo coste, rápido y al alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos; si bien, deben ser validados con individuos de referencia y demostrar su transferibilidad con los obtenidos por el método directo.

Además, estos métodos permiten verificar la idoneidad de los valores de referencia utilizados por el laboratorio siempre que se producen cambios en la población atendida o incorporación de nuevos sistemas de medida.

901
VALORES DE REFERENCIA DE VITAMINA D ¿ES NECESARIO UN CAMBIO?

M. Fabre Estremera, J. J. Perales Afán, D. Aparicio Pelaz, I. Moreno Gázquez, M.V. Barra Pardos, S. Lopez Triguero.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: En los últimos años se ha producido un creciente interés en la vitamina D (25D) relacionándola con múltiples enfermedades como la diabetes, la hipertensión arterial, la infertilidad o la enfermedad cardiovascular. Esto ha supuesto un aumento exponecial de determinaciones de 25D por parte de los laboratorios. Además, actualmente existe controversia en el establecimiento de valores de referencia (VR) para la 25D. Así, el Instituto de Medicina de Estados Unidos propone valores para la población general sana >20ng/mL, mientras que la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos apoya >30ng/mL.

Objetivo: Determinar los valores de referencia de vitamina D en nuestra población mediante métodos directos e indirectos.

Material y métodos: Para la determinación de VR por métodos indirectos se realizó un estudio retrospectivo de las peticiones de 25D durante enero-2017 a abril-2019. En el estudio de VR incluimos pacientes >18 años con niveles de PTH normales (15-65ng/mL) y excluimos las peticiones de los servicios de oncología, nefrología, reumatología y cirugía, valores de 25D fuera de los límites de detección (3-100 ng/mL) y en pacientes con varias determinaciones incluimos solo la 1º. Para el cálculo de los VR se siguieron las recomendaciones de CLSI/IFCC C28-A3, basado en el cálculo de percentil 2,5 (p2,5) y percentil 97,5 (p97,5) y sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Para la determinación de VR por métodos directos se seleccionaron 350 voluntarios sanos >18 años del Banco de Sangre y Tejidos en dos periodos de tiempo (agosto 2019 y febrero 2020). Excluimos los pacientes con alteraciones PTH, Calcio y Fósforo. Las muestras fueron cuantificadas por electroquimilioluminiscencia en un equipo Cobas c801 (Roche Diagnostics). Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS v20.0, realizamos un test de Shapiro-Wilk para normalidad y la pruebas U de Mann Whitney para comparar las poblaciones.

Resultados: Un total de 7222 pacientes fueron incluidos para estimar los VR según métodos indirectos. La población no siguió una distribución normal (p< 0,001). No encontramos outliers basándonos en los criterios de Reed. Los VR estimados fueron 5,6 ng/mL (IC 95%: 5,3-5,8) y 57,3 ng/mL (IC 95%: 55,3-60,1), con mediana de 20,1 ng/mL. No se encontraron diferencias entre sexo. Un total de 312 pacientes fueron incluidos para estimar los VR según métodos directos. La población no siguió una distribución normal (p< 0,001). Los VR estimados fueron 9,0 ng/mL (IC 95%: 5,7-9,5) y 41,4 ng/mL (IC 95%: 38,4-51,5), mediana 21,3 ng/mL. No se encontraron diferencias entre sexo (p=0,34). Se encontraron diferencias entre los periodos de agosto (mediana 24,4 ng/mL) y febrero (mediana 17,0 ng/mL) (p=0,04).

Conclusiones: Los VR estimados en nuestra área tanto por métodos directos como por métodos indirectos permite establecer como suficiente 25D>20 ng/mL. Estos valores son menores que los que informa la técnica, pero acordes con lo descrito en la bibliografía reciente. Los nuevos VR permitirían disminuir la suplementación y la consiguiente monitorización mediante cuantificación de 25D en pacientes sin déficit de 25D. Futuros estudios incluirán resultados de reglas de modulación de la demanda una vez aplicada los nuevos valores de referencia.

Bibliografía:

- Kennel KA. Vitamin D deficiency in adults: when to testand how to treat. Mayo Clin Proc. 2010;85(8):752–758.
- Holick MF. Evaluation,Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):1911–1930.
- Ross A.C. The 2011 report on dietary reference intakes forcalcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know.J Clin Endocrinol Metab., 96 (2011), pp. 53-58.

INVESTIGACIÓN BÁSICA E INNOVACIÓN

902
ADECUACIÓN DE LA DEMANDA DE LA SOLICITUD DE TIBC EN NUESTRO LABORATORIO

C. Cabaleiro Otero, E. Martínez Soriano, A. Olivencia Ibáñez, J.F. Mengual Befán, N. López Riquelme, A. Moya Martínez.

Hospital General Universitario, Elche.

Introducción: La determinación por el laboratorio de TIBC (capacidad total de fijación de hierro) es de gran utilidad cuando se realiza en el contexto de la detección o seguimiento de patologías relacionadas con el hierro; sobre todo cuando se utiliza para la determinación del Índice de Saturación de la Transferrina (ISAT), cuyos valores bajos o elevados poseen una buena correlación con estados de deficiencia o sobrecarga de hierro, respectivamente. Sin embargo, a pesar de su demostrada utilidad, la solicitud indiscriminada de TIBC, principalmente cuando se introduce en perfiles generalistas de solicitud analítica, supone una innecesaria sobrecarga para el laboratorio (por ser su proceso analítico menos sencillo que el de otras pruebas bioquímicas rutinarias) y un gasto injustificado.

Objetivos: Dado que en nuestro departamento las peticiones de TIBC se han multiplicado, convirtiéndose su solicitud en casi rutinaria; nos planteamos si sería posible elaborar un algoritmo informatizado que eliminara las TIBC innecesarias sin perder capacidad diagnóstica o de seguimiento en las patologías asociadas al hierro, normalmente detectadas mediante el ISAT, derivado de la TIBC. Este algoritmo debería ser capaz de detectar los casos en que el ISAT podría resultar anormal, a pesar de valores de hemoglobina y/o hierro dentro de los márgenes de referencia, y en ese caso desencadenar la determinación de TIBC e ISAT.

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo sobre las analíticas, realizadas en analizadores Ortho-Vitros XT 7600 y Advia 2120i, de 6.023 pacientes, tanto de primaria como de hospital, para intentar definir el algoritmo buscado. Se rescataron los datos correspondientes a sexo, hemoglobina (y otros datos del hemograma), hierro, TIBC e ISAT, clasificando así a los pacientes según se obtuvieran datos normales o no, de ISAT (valor de referencia 15-45%).

Puesto que los valores de hierro y hemoglobina (normalizados por sexos) usados aisladamente no parecían bastar para tomar decisiones fiables, se decidió, de modo tentativo, usar un parámetro calculado que correlacionara ambas determinaciones, dicho parámetro sería el valor numérico de multiplicar Hemoglobina por Hierro (Hb*Fe). La exploración de la asociación del producto Hb*Fe y el valor de ISAT se realizó mediante la correlación de Pearson.

Resultados: Se decidió que el algoritmo bloquearía de antemano la determinación de la TIBC solicitada y la liberaría ante cualquier valor bajo de Hemoglobina (<13g/dL en varones y <12g/dL en mujeres) o Hierro anormal (normal: 37-170 µg/dL). En caso de valores normales de Fe y Hb se atendría al resultado del parámetro calculado numérico Hb*Fe.

Respecto a dicho parámetro comprobamos que, estableciendo además unos valores umbral empíricos de Hb*Fe <980 y >1700, se detectaban respectivamente por el algoritmo el 99,4% de las ISAT bajas (939 en la población estudiada) y el 97,2% de las ISAT elevadas (390 en la población estudiada).

La asociación entre Hb*Fe e ISAT es de un 85,19% (84.34%-86.00%) con un p-valor <0.001, y por tanto significativa.

Conclusión: La aplicación del algoritmo en nuestra práctica diaria nos ha permitido reducir en un 30% el número de determinaciones de TIBC sin merma alguna apreciable del rendimiento diagnóstico de la determinación.

Bibliografía:

- Pérez Surribas D, Estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico, Revista del Laboratorio Clínico – Elsevier, Vol. 12 – Núm. 4, 2019, págs. e34-e53.
- Regino-Agamez CA, Aspectos relevantes en hemocromatosis hereditaria, Hepatología, Vol. 2 – Núm. 1, 2021, págs. 211-222.

903
ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN INTRADÍA DEL FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO POR LA FÓRMULA CKD-EPI A NIVEL POBLACIONAL

M.C. Lorenzo Lozano[1], A.L. Blázquez-Manzanera[2], D. Melguizo Melguizo[3], P. Fuentes Bullejos[4], A.M. López Martos[1], B. Elorza Barroeta[5].

[1]Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo; [2]Hospital General de Villarrobledo, Villarobledo; [3]Hospital Santa Bárbara, Puertollano; [4]Clínica Universidad de Navarra, Madrid; [5]Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

Introducción: El estudio de la variación biológica en biomarcadores es un aspecto importante dentro de la Medicina de Laboratorio. Uno de sus componentes es la presencia de variación circadiana. En los últimos años, nuestro grupo ha descrito el patrón de variabilidad poblacional agrupando resultados analíticos en función de la hora del día. Un ejemplo es el filtrado glomerular estimado (eGFR-CKDEPI) con patrones similares al del individuo. Sobre todo, es importante en el laboratorio de urgencias debido a que trabaja todas las horas del día.

Objetivos: Análisis de la reproducibilidad del patrón circadiano poblacional del eGFR-CKDEPI y de la variabilidad reposo-actividad teniendo en cuenta la acrofase de la función.

Material y método: Se utilizaron 217254 registros de eGFR-CKDEPI de analíticas urgentes recibidas en nuestro centro entre los años 2015-2018. Los resultados obtenidos pertenecían a pacientes entre 18 y 85 años cuyos valores de creatinina fueron inferiores a 7.5 mg/dL.

Las muestras se procesaron en el analizador Vitros 5600 (Ortho®). Los resultados se agruparon en intervalos de 30 minutos y se calculó el valor promedio para cada intervalo, el valor de las acrofases (u hora donde la función alcanza su valor máximo), su coeficiente de varianza explicada y su significación estadística. El análisis se hizo utilizando el programa Excel y por el método cosinor con el programa Ritme®.

Se representó la onda media de cada año. Teniendo en cuenta su distribución y el valor de cada acrofase se

agruparon los datos en dos franjas diferenciadas en las 24 horas: Grupo A (intervalo 11:00-22:30 horas, coincidiendo con la acrofase) y Grupo B (23:00-10:30 horas). Para realizar un análisis de comparación de medias utilizando el test estadístico de t de *Student*, previa confirmación de la distribución normal de los datos de cada año.

Resultados: En la tabla se representa la distribución de los datos en función del sexo y el análisis cosinor.

	Sexo		Análisis COSINOR		
	Mujeres	Hombres	Acrofase	%V	p
2015	22516	31233	4:50	19,53	0,0075
2016	20183	28989	5:37	29,33	0,0004
2017	23750	33844	6:09	32,29	0,0002
2018	23436	33303	4:59	34,56	<0,0001

El promedio de las acrofases de los cuatro años de estudio fue: 5:10, con una desviación estándar de 0,5252.

La comparación de medias agrupando los valores promedio en dos franjas diferenciadas del día (A/B) por el análisis de t de *Student* confirmó una diferencia significativa para cada uno de los años (2015 (p=0.011), 2016 (p=0.003), 2017 (p=0.002), 2018 (p=0.001)).

Conclusión: Se observa reproducibilidad del ritmo circadiano de los datos y una baja dispersión entre los valores de acrofase de los cuatro años de estudio, considerando una acrofase media a las 5:10 horas de la mañana. En todos los años el análisis cosinor pone de manifiesto la existencia de un ritmo circadiano de los valores de eGFR-CKDEPI (p<0.01). Además, la diferencia de medias A/B confirma la existencia de una variación significativa en dichos valores anualmente.

Este conocimiento puede orientar hacia un abordaje más individualizado del paciente teniendo en cuenta el comportamiento de la función renal a lo largo del día.

Bibliografía:

- Refinetti, R. (2007). Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biological rhythm research*, *38*(4), 275-325.
- Hilderink, J. M. (2018). Biological variation of creatinine, cystatin C, and eGFR over 24 hours. *Clinical chemistry*, *64*(5), 851-860.

904
CONCORDANCIA FISIOLÓGICA DE PATRONES CIRCADIANOS POBLACIONALES. OTRO ENFOQUE ESTADÍSTICO

A.L. Blázquez Manzanera[1], M.C. Lorenzo Lozano[2], A. López Martos[2], P. Fuentes Bullejos[3], D. Melguizo Melguizo[4], J. Torres Hernandez[5].

[1]Hospital General de Villarrobledo, Villarobledo; [2]Complejo Hospitalario, Toledo; [3]Clinica Universitaria Navarra, Madrid; [4]Hospital Santa Bárbara, Puertollano; [5]Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: El concepto de "Cronobiología poblacional" es usado por nuestro grupo de trabajo para hacer referencia a la variabilidad biológica circadiana del conjunto de datos de biomarcadores junto a su hora de obtención y ordenadas en el tiempo. Han sido descritos varios patrones de diferentes analitos. Uno de ellos es la osmolalidad plasmática calculada (OSMO), donde se han encontrado patrones similares a los descritos a nivel individual, así como concordancia fisiológica entre grupos de diferente edad.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es analizar los grupos de edad en los extremos para ver posibles diferencias desde otra perspectiva a nivel estadístico.

Material y métodos: Se han analizado 107059 analíticas del laboratorio de urgencias, junto con su hora de extracción, obtenidas durante el año 2019 y que contuvieran, conjuntamente, glucosa (GLU), urea (URE) y sodio (NA). Se calculó la OSMO con la fórmula de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (OSMO= (GLU*2)+(URE/18)+(NA/2,8). Los parámetros fueron por química seca en Vitros® 5600 Se seleccionaron solo aquellos con valores dentro de la normalidad (GLU=74-106 mg/dL, URE=10-45 mg/dL y NA=135-145 meq/mL)). Se analizaron dos grupos: un GRUPO A, de 1 a 18 años (1586) y otro GRUPO B, de 61 a 85 años (11864). se agruparon y promediaron los datos en frecuencias de 10 minutos en Microsoft® Excel. En ambos grupos se buscó la presencia de ritmo circadiano por el método cosinor, mediante el software *Ritme*, calculando de cada grupo: MESOR (valor medio de la función), amplitud (diferencia entre valor máximo/mínimo y MESOR) y acrofase (fase horaria donde la función alcanza su máximo valor) Además, se hizo un test de normalidad por el test de *Lilliefors* y una ANOVA, usando el software *R*. Por último, un análisis *post hoc* por el ajuste de Bonferroni.

Resultados: Ambos grupos presentaron un ritmo circadiano (p<0,001) con acrofases similares (21:44 vs 21:02 para los grupos A y B, respectivamente). El test de normalidad rechazó la hipótesis nula, tratándose de muestras con distribución normal. La ANOVA y el análisis *post hoc* demostró diferencias entre los patrones circadianos de ambos grupos (p<0,01).

Conclusiones: Este análisis corrobora de nuevo los estudios previos sobre la concordancia fisiológica al analizar diferentes grupos de biomarcadores ordenados en el tiempo por su hora de extracción. Los análisis de ajuste circadiano como el método cosinor están ampliamente descritos en trabajos anteriores. Sin embargo, un análisis de ANOVA, ha evidenciado las esperadas diferencias en valores medios entre ambos grupos. Los diferentes valores de OSMO asociados a la diferencia de edad de ambos grupos es otra aportación a nuestra hipótesis inicial. Los datos ordenados de diferentes analitos según su hora de extracción, durante las 24 horas, es una fuente de investigación desde diferentes puntos de vista en el ámbito de la Cronobiología.

Bibliografía:

1. Lorenzo Lozano, MC-Blázquez-Manzanera, AL. El papel de los ritmos biológicos en la interpretación de los resultados en el laboratorio clínico. *Rev Med Lab*, *1*(2), 69-75 (2020). Conceptos básicos Role of biological rhythms in the interpretation of clinical laboratory results. Basic concepts.

905
EFECTO PREVENTIVO DEL CACAO EN CÉLULAS AUDITIVAS SENESCENTES

L.D.M. Rivas Chacón, C. Sánchez Rodríguez, R. Madrid García, T. Pascual Durán.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: El envejecimiento es un proceso fisiológico caracterizado por cambios degenerativos progresivos en muchos órganos que se acompaña de una degeneración de la función auditiva relacionada con la edad, provocando una pérdida auditiva o presbiacusia (una de las enfermedades más frecuentes que afecta a la población anciana) (1). La lesión oxidativa inducida por el daño de los radicales libres es posiblemente la causa principal de la patología relacionada con la edad en el envejecimiento biológico de las células (2). El daño oxidativo puede ser factor intrínseco esencial en la patogénesis de la presbiacusia.

El cacao es una fuente rica en flavonoides presentes en variedad de plantas caracterizados por presentar propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, promoviendo efectos beneficiosos en la salud (3).

Objetivo: Determinar el efecto preventivo de los flavonoides del cacao a través de la supresión de la apoptosis inducida por estrés oxidativo en células auditivas senescentes.

Material y métodos: El estudio se realizó en tres líneas celulares auditivas de ratón, SV-k1, HEI-OC1 y OC-k3. Éstas se dividen en dos grupos, uno control (CTR) y otro tratado con 100 mM durante 1h H_2O_2 (inducción de senescencia celular).

Tanto al grupo control como grupo H_2O_2, a las tres líneas celulares se les trató con diferentes concentraciones de extracto polifenólico de cacao (CPE) (0,5, 5, 10 y 20 µg/ml) diluidas en medio de cultivo libre de suero durante 20 h. Seguidamente, se aplicó una concentración de 100 uM de H2O2 a las células auditivas pertenecientes al grupo senescente durante 1 h para inducir la senescencia celular y evaluar el efecto protector del CPE contra el envejecimiento.

La medición de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno se realizó mediante luminiscencia.

Para medir el daño oxidativo del ADN, se cuantificó la cantidad de 8-hidroxi-20-desoxiguanosina (8-OHdG) mediante ensayo enzimático competitivo (ELISA).

Las mediciones de actividad de superóxido dismutasa total, catalasa y glutatión peroxidasa se llevaron a cabo por fluorescencia.

Se midieron diferentes marcadores de apoptosis mediante la cuantificación de caspasas (Caspase 3, Caspase 8 y Caspase 9) por luminiscencia.

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS 19.0 mediante la prueba ANOVA de varianza y la prueba comparación múltiple de Tukey. Valores de $p < 0,05$ indican significación estadística.

Resultados: Los resultados del análisis de la producción de (ROS) tras tratamiento con CPE muestran una disminución de aproximadamente el 55% ($p<0.05$) en los tres tipos celulares. Estos resultados se correlacionan con una disminución significativa de la apoptosis de las células entre el 52-63% ($p<0.05$).

La actividad de enzimas antioxidantes (Superóxido dismutasa; Catalasa y Glutatión peroxidasa) en células senescentes se recuperó tras tratamiento con CPE entre 1.3 a 2 veces respecto a sus basales ($p<0.05$).

Se observó una reducción del daño oxidativo al ADN de las células senescentes del 61% para HEI-OCk1, 60% en OC-k3 y 47 % en SV-k1 ($p<0.05$).

Conclusión: El tratamiento con CPE inhibe la activación de la señalización apoptótica relacionada con la edad al disminuir el estrés oxidativo y activando las defensas antioxidantes en las células auditivas senescentes (in vitro).

Bibliografía:

1. Jayakody D.M.P, Impact of Aging on the Auditory System and Related Cognitive Functions: A Narrative Review. *Front. Neurosci.*,*12*, **2018,**125.
2. Lu KT, Neuroprotective effects of resveratrol on cerebral ischemia-induced neuron loss mediated by free radical scavenging and cerebral blood flow elevation, *Journal of agricultural and food chemistry* 54(8),2006, 3126-31.
3. Luo J, Dietary Anti-Aging Polyphenols and Potential Mechanisms, *Antioxidants (Basel, Switzerland)*,10(2), 2021, 283.

906
ESPERMATURIA EN EL VARÓN

J.A. Jimenez Garcia, M.F. López Marín, A. Cerezo Nicolás, P. Izquierdo Martínez, J.A. López Albaladejo, J. Martínez Mayordomo, J. Torres Hernandez, O. Baixauli Algilaga.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: El informe de espermatozoides en el sedimento urinario del varón sigue siendo un tema no bien comprendido y abordado por el facultativo del laboratorio clínico.

Objetivos: Poner de manifiesto que la presencia de espermatozoides en orina en el varón puede tener relación con condiciones fisiopatológicas y terapéuticas variadas (1,2). Frecuentemente se ha considerado que la espermaturia es consecuencia de la mezcla de la orina con restos de semen que han quedado en la uretra tras actividad sexual (1), cuando está demostrado que en una gran mayoría de casos se debe a eyaculación retrógrada consistente en el paso de espermatozoides a la vejiga durante la eyaculación (2) como consecuencia de una disfunción del esfínter uretral interno. Material y método Análisis durante el año 2021 de espermaturia en el total de orinas de varones recibidas en el laboratorio de rutina previo cribado con estudio físicoquímico por tira reactiva. El estudio se ha realizado con microscopía de contraste de fases a 400 y 200 aumentos y los resultados se han combinado con datos clínicos y de tratamiento de dichos pacientes agrupados como: trastornos del cuello vesical, cirugía retroperitoneal, lesiones medulares, prostatitis, diabetes mellitus (1,2) y empleo de fármacos (antihipertensivos, antidepresivos y antipsicóticos y bloqueadores α-adrenérgicos empleados para la hiperplasia benigna de próstata) (1-3).

Resultados: De las 33576 orinas de varones recibidas, se han realizado tras cribado 6.829 sedimentos y en 179 de ellos se ha observado al menos un espermatozoide (2.67 %). En 152 de los sedimentos estudiados (85.4%), correspondientes a 140 pacientes se encontraron causas para eyaculación retrógrada y en 27 pacientes no se

encontraron causas. En el grupo de los 140 pacientes con causa, 10 de los cuales tuvieron dos o más sedimentos con espermatozoides, la causa más frecuente correspondía al tratamiento de la hipertensión arterial (75.7%); seguida de empleo de bloqueadores α1-adrenérgicos (43.6%); diabetes mellitus (41.4%); antidepresivos y antipsicóticos (33.6%); prostatitis (7.8%); resección transuretral de próstata o daño quirúrgico del cuello vesical (7.1%), cirugías abdominales con lesión de cadenas linfáticas y finalmente lesiones medulares (≤2.1%). Este grupo, con una edad media de 64 años (rango 17-88), está constituido en un 61% por personas de edad igual o superior a 65 años, correspondiendo solo un 3% de los casos a una edad inferior a 40 años. En el grupo de los 27 pacientes sin causa justificable se encuentran un total de 27 varones (14,6% del total de casos) con una media de edad de 48 años (rango 21-76) que corresponden en un 23% al grupo de edad igual o superior a 65 años y en un 31% a menores de 40 años.

Conclusiones: La presencia de espermaturia, en una gran mayoría de los casos correlaciona con situaciones fisiopatológicas variadas entre las que predominan los tratamientos farmacológicos y la neuropatía por diabetes mellitus por lo que pensamos que no es un dato a infravalorar y que siempre debería informarse en el sedimento urinario de pacientes varones.

Bibliografía:

1. Tomita M. Clinical Background of Patients with Sperm in Their Urinary Sediment. PLoS One. 2015 Sep 11;10(9):e0136844. (2) Colpi G. EAU Working Party on Male Infertility. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. Eur Urol. 2004 Nov;46(5):555-8. (3) Semet M. The impact of drugs on male fertility: a review. Andrology. 2017 Jul;5(4):640-663.

907
EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE AMILOIDE A SÉRICO COMO BIOMARCADOR DE GRAVEDAD

L. Carrasco Parrón, M. Palomino Alonso, M. Menchén Sánchez-Rey, E.A. López Jiménez.

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Introducción: El amiloide A sérico (AAS) es una proteína de fase aguda que puede emplearse como marcador de seguimiento de diagnóstico, pronóstico o terapia para muchas enfermedades. En la mayoría de los casos, su concentración se correlaciona con la de la proteína C reactiva (PCR), aunque el amiloide alcanza valores mayores y puede responder más rápidamente. En la bibliografía disponible actualmente, se reportan valores de AAS de 1-10 mg/L en pacientes sanos y, en general, en condiciones patológicas, su concentración se encontrará por encima de 10 mg/L. Se ha descrito su elevación en infecciones agudas virales o bacterianas, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, neoplasias, en trauma y cirugía.

Objetivo: Evaluar la utilidad del AAS como biomarcador de gravedad en pacientes con COVID-19.

Material y métodos: Se lleva a cabo un estudio retrospectivo sobre 170 pacientes, 98 de ellos ingresados por COVID-19 durante la primera ola de la pandemia y 72 pacientes sanos. Además, dentro del grupo COVID19, se separaron aquellos pacientes que tuvieron fallo respiratorio (n=46) de los que no (n=49), y aquellos que fallecieron (n=31) de los que no lo hicieron (n=64). Se midió el AAS mediante quimioluminiscencia (CLIA) en todas las muestras y dado que las distribuciones eran normales, se aplicó una prueba t para dos muestras independientes. Un valor de p<0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados:

	Grupo Control (n=72)	Grupo COVID-19 (n=98)	p-valor
AAS (mg/L)	8,04 [6,31-9,77]	248,52 [228,40-268,64]	<0,0001

Tabla 1. Valores de media de AAS y p-valor para grupo control y grupo COVID19.

	Fallo respiratorio (n=46)	No Fallo respiratorio (n=49)	p-valor
AAS (mg/L)	276,40 [255,26-297,55]	223,75 [190,37-257,19]	0,0097

Tabla 2. Valores de media de AAS y p-valor para grupo con fallo respiratorio y grupo sin fallo respiratorio.

	Éxitus (n=31)	No Éxitus (n=64)	p-valor
AAS (mg/L)	275,29 [246,97-303,61]	236,70 [209,70-263,56]	0,0775

Tabla 3. Valores de media de AAS y p-valor para grupo éxitus y grupo no éxitus.

La diferencia fue estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo COVID-19, así como entre los pacientes que tuvieron fallo respiratorio y los que no. Sin embargo, el valor de AAS no fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron respecto de los que no, en el rango de valores que nos permite estudiar la técnica.

Conclusiones: Los resultados obtenidos indican que el amiloide A sérico es un biomarcador que permite discriminar diferentes grados de gravedad, aportando información sobre la posible evolución del paciente. Sin embargo, también observamos cómo una vez alcanzados determinados valores, cerca del límite de detección de la técnica, su aumento deja de tener valor pronóstico.

Bibliografía:

- Gonz, LA. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. Laboratory evaluation of inflammation. Rev Colom Reum. 2010;17(1).
- Li, H. Serum Amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. J Infect. 2020;80(6):646–55.

908
LA DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE ARILESTERASA SÉRICA DE LA PARAOXONASA-1 ES UN MÉTODO ECONÓMICO Y FIABLE PARA EL CRIBADO DE LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS-19

X. Gabaldó Barrios, M. Juanpere Aixalà, S. Iftimie, H. Castañé, L. Castro Reyes, X. Font Picó, J.M. Simó I Sisó, J. Camps.

Hospital Universitari Sant Joan, Reus.

Introducción: A pesar del relativo éxito de las campañas de vacunación para prevenir la enfermedad del coronavirus

19 (COVID-19) en países de altos ingresos, la mayoría de la población en grandes áreas del mundo no tiene acceso a vacunas ni a medidas preventivas efectivas. El desarrollo de pruebas de cribado baratas, rápidas y fiables sigue siendo una necesidad. La determinación de la actividad de la enzima arilesterasa paraoxonasa-1 (PON1) puede ser un buen marcador de COVID-19 con excelente sensibilidad y especificidad.

Objetivo: Validar la utilidad de la medición de la actividad PON1 en una gran serie de pacientes ambulatorios y hospitalizados con diferentes niveles de gravedad de COVID-19.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo 666 pacientes con infección por SARS-CoV2, confirmados por pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) o test de antígenos, reclutados entre abril-20 y septiembre-21 en nuestro centro. El grupo de control estaba compuesto por 50 voluntarios sanos sin evidencia clínica o bioquímica de insuficiencia renal, enfermedad hepática, neoplasia o trastornos neurológicos, cuyos sueros se recolectaron antes de 2020. Los pacientes se clasificaron:

- Asintomáticos: aquellos que tuvieron test positivo sin síntomas de COVID-19.
- Sintomáticos leves: pacientes con test positivo y síntomas compatibles con COVID-19 que no requirieron hospitalización.
- Sintomáticos graves: pacientes con test positivo que fueron ingresados pero no requirieron oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) u oxigenación por membrana extracorpórea.
- Sintomáticos muy graves: pacientes con test positivo que requirieron oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) u oxigenación por membrana extracorpórea. Se consideraron aquellos que fallecieron dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico.

La actividad sérica de PON1 se midió como la tasa de hidrólisis de fenilacetato a 280 nm, en un tampón Tris-HCl 9 mM, pH 8,0, y complementado con CaCl2 0,9 mM.

El análisis estadístico se determinó mediante el paquete informático SPSS v.24.

Resultados: La mediana de edad del grupo control fue de 75,5(66,5-80,25) años y un 76% de varones, mientras que del grupo de casos fue 53(38-73) años y un 40,7% de varones.

La actividad PON1 fue de 120,3(59,5 – 176,1) U/L en pacientes con COVID-19 positivo y de 213,3(141,8 – 436,3) U/L en sujetos sanos ($p < 0,001$). El área bajo la curva de la curva ROC fue de 0,951(0,919 – 0,979) al comparar todos los pacientes COVID-19 positivos con los voluntarios sanos. Se obtuvieron resultados similares cuando los pacientes fueron segregados según la gravedad de su enfermedad. La mejor combinación de sensibilidad y especificidad se obtuvo en PON1=161 U/L. Con un punto de corte de 205 U/L, se obtuvo una sensibilidad del 100%, especificidad del 56%, VPP del 96,6% y VPN del 100,0%.

Conclusión: El presente estudio confirma en una gran serie de pacientes que la actividad PON1 está fuertemente disminuida en COVID-19 independientemente de la gravedad de la enfermedad. La determinación de la actividad de arilesterasa PON1 en suero es extremadamente sencilla y económica y podría emplearse como prueba de cribado de COVID-19.

Bibliografía:

- Iftimie S, García-Heredia A, Pujol I, Ballester F, Fort-Gallifa I, Simó JM, Joven J, Castro A, Camps J. A preliminary study of paraoxonase-1 in infected patients with an indwelling central venous catheter. Clin Biochem **2016;** 49:449–57. doi: 10.1016/j. clinbiochem.2015.11.006.

909
MEDIDA DE PROPIEDADES VISCOELÁSTICAS DEL LÍQUIDO SINOVIAL MEDIANTE UN BIOSENSOR DE CUARZO Y SU APLICACIÓN DIAGNÓSTICA

B. Sufrate Vergara[1], A. Miranda Martínez[2], M.J. Alcaide Martín[1], A. Buño Soto[1], J.J. Serrano Olmedo[2], B. Fernández-Puntero[1].

[1]Hospital Universitario La Paz, Madrid; [2]Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid.

Introducción: El líquido sinovial (LS) es un dializado de plasma rico en ácido hialurónico (al que debe su viscosidad), transparente, amarillento, y con importantes funciones lubricantes

Diversos estudios intentan relacionar los cambios de viscosidad en el LS con diferentes patologías, pero las técnicas disponibles para su medida requieren demasiada muestra, no son suficientemente precisas y no existen aún puntos de corte establecidos para ninguna entidad nosológica.

Por eso, estamos desarrollando un proyecto en colaboración con el Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid para aplicar el uso de biosensores con resonadores de cuarzo para evaluar las propiedades viscoelásticas del LS en diferentes patologías y, además, relacionar la viscosidad y sus posibles cambios con otros factores como la celularidad, concentración de proteínas o glucosa, etc.

Objetivos: Estudiar si existen diferencias entre las medidas de parámetros relacionados con viscosidad de los LS de origen infeccioso e inflamatorio mediante un biosensor basado en resonadores de cristal de cuarzo.

Pacientes, material y métodos: Se han utilizado los remanentes de muestras de LS remitidas al Laboratorio de Urgencias (tubo con HepLi). Se han clasificado los LS en dos grandes grupos: patología inflamatoria (artritis reumatoide, gota…) y patología infecciosa (artritis séptica, infecciones protésicas). Esta agrupación se establece según el diagnóstico clínico (extraído de la Historia Clínica), que considera también la celularidad y el resultado del cultivo microbiológico (teniendo en cuenta antibioterapia previa):

	Muestras
Inflamatorio (1)	21
Infeccioso (2)	7
TOTAL	28

Tabla 1. Número de muestras de cada grupo de patología.

Se hace pasar una cantidad de muestra muy reducida (50µL) por el biosensor para medir la desviación de la frecuencia de resonancia (Δf) del mismo y el ancho de la curva de conductancia ($\Delta \Gamma$). La ecuación de Gordon y Kanazawa relaciona la viscosidad y la densidad (medida

experimentalmente) con Δf.

$$\Delta f = -\sqrt{n}\, f_0^{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{\rho_L \eta_L}{\pi \rho_q G_q}}$$

donde f_0: frecuencia de resonancia, ρ_L :densidad del fluido, η_L :viscosidad, ρ_q:densidad específica y G_q :módulo de corte del cuarzo

Resultados: Se analizan los resultados obtenidos mediante el test estadístico U de Mann Whitney, encontrándose diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) entre los LS de origen inflamatorio e infeccioso en las medidas de ΔΓ y Δf, pero no en el cálculo final de la viscosidad.

	Grupo 1	Grupo 2	p-value
Δf (Hz)	189,04	217,68	**0,015**
ΔΓ (Hz)	134,50	86,39	**0,002**
Viscosidad (mPa·s)	0,48	0,19	0,067

Tabla 2. Rango intercuartílico y p-value.

Conclusiones: La desviación de la frecuencia de resonancia (Δf) y el ancho de la curva de conductancia (ΔΓ) presentan diferencias significativas entre LS de origen inflamatorio y origen infeccioso, por lo que su determinación podría ser de ayuda en la orientación diagnóstica. Además, gracias al desarrollo actual de biosensores de cuarzo, se pueden medir estas propiedades del LS empleando muy poco volumen de muestra.

Teniendo en cuenta lo observado en este estudio preliminar, sería interesante continuar analizando los dos grupos de pacientes para establecer posibles puntos de corte para la diferenciación infeccioso/inflamatorio.

Bibliografía:

- Kanazawa K. The oscillation frequency of a quartz resonator in contact with liquid. Anal Chim Acta. 1985 175:99-105.

910
MIRNAS ASSOCIATION WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME PHENOTYPES

G. Sanchez, A. Ferruelo, M. De Paula, R. Murillo, J.Á. Lorente, R. Herrero.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introduction: The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is characterized by the presence of bilateral lung infiltrates, acute hypoxemia, absence of heart failure and the presence of at least one risk factor such as sepsis, pneumonia, coronavirus disease, major trauma or mechanical ventilation, among others. The histological correlate of ARDS is the diffuse alveolar damage (DAD) in which the alveolar epithelial and endothelial cell damage, increased protein permeability of the alveolar-capillary membrane, altered coagulation and inflammation are critical events that occur early in the development of ARDS.

It has been described different phenotypes of ARDS based on clinical, biochemical, histological and radiological parameters that have different outcomes and are susceptible to respond differently to therapy.

In the last years, the microRNAs (miRNAs) have been studied in different models of ARDS as these molecules regulate gene expression and could be involved in the pathogenesis of this syndrome.

Objectives: To associate a change in miRNA expression with the development of DAD and acute inflammation in order to differentiate different phenotypes of ARDS.

Methods: Male Sprague–Dawley rats were anesthetized and ventilated during 2.5 h using two ventilatory strategies: a protective strategy with low tidal volume (Low Vt= 9ml/kg and PEEP=5 cm H2O, n= 9) and an injurious strategy with high VT ventilation (High VT= 25ml/kg; PEEP= 0 cmH2O [VILI], n = 17). We assessed inflammation, apoptosis and permeability in the lung, and inflammation in serum and intestine. The miRNA expression was determined in rat lungs by NGS.

Human pulmonary alveolar epithelial cells (HAEpcS) were transfected with the inhibitor of miR 146a-5p and the negative inhibitor control and stimulated with IL1-β 1 ng/mL for 15 hours in vitro. We measured the viability, miRNA expression, levels of cytokines and potential targets of miR 146a-5p in these cells. A pvalue <0.05 was considered statistically significant.

Results: Some rats ventilated with high VT developed DAD (n= 8) and these rats showed compared to rats ventilated with low VT and rats ventilated with high VT without DAD:

1) Higher concentration of IL-6, MCP-1, MIP-2 in serum and higher levels of IL-6, MCP-1, MIP-2, TNF- α and IL1-β in the lung 2) more apoptosis (TUNEL positive cells) in the lung, and 3) increased pulmonary protein permeability (IgM and total protein in BALF). The miRNA analysis showed more than 25 miRNAs were differently expressed in rat lungs between groups. Among those, we determined that miR 146a-5p augments the expression in HAEpcS upon IL1-β treatment *in vitro*. The transfection of miR 146a-5p inhibitor in HAEpcS treated with IL1-β led to higher levels of IL-8, lower expression of IRAK-3 and did not have any changes in viability compared to controls.

Conclusion: Changes in miRNAs expression could be associated with a phenotype of ARDS that present histological damage and acute inflammation. The modulation of these miRNAs could ameliorate the damage produced by dysregulated inflammation, apoptosis, and permeability in the lung. Our findings may have relevant implications for the discovery of pathogenic mechanisms, biomarkers, and innovative therapeutic targets in acute lung injury.

Bibliografía:

1. Reilly J, Calfee C, Christie J. Acute Respiratory Distress Syndrome Phenotypes. Semin Respir Crit Care Med. febrero de 2019;40(01):019-30.
2. Vaporidi K, Vergadi E, Kaniaris E, Hatziapostolou M, Lagoudaki E, Georgopoulos D, et al. Pulmonary microRNA profiling in a mouse model of ventilator-induced lung injury. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 1 de agosto de 2012;303(3):L199-207.
3. Perry MM, Moschos SA, Williams AE, Shepherd NJ, Larner-Svensson HM, Lindsay MA. Rapid Changes in MicroRNA-146a Expression Negatively Regulate the IL-1β-Induced Inflammatory Response in Human Lung Alveolar Epithelial Cells. J Immunol. 15 de abril de 2008;180(8):5689-98.

911
NIVELES DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

D. López Mecández, M. Domínguez Mozo, M.Á. García Martínez, I. Ortega Magueño, C. Rodríguez García, R. Álvarez Lafuente.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que reside en el tracto gastrointestinal. Este conjunto forma parte funcional del organismo humano participando en múltiples procesos fisiológicos como la nutrición o la inmunidad. Además, parte de estas bacterias se encargan de degradar carbohidratos de la dieta y producen la liberación de ácidos grasos de cadena corta (SFCA). Estos metabolitos influyen en el adecuado funcionamiento del sistema inmunológico y del sistema nervioso central. El 95% de los ácidos grasos de cadena corta son acetato, propionato y butirato (1).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica de carácter autoinmune y causa desconocida, que cursa inflamación del sistema nervioso central y desmielinización, produciendo daño neuronal y destrucción axonal. Actualmente se ha demostrado que los pacientes EM presentan disbiosis intestinal, si bien, todavía se está estudiando el papel que podría ejercer en la enfermedad. (2)

Objetivos: Evaluar los niveles de acetato, propionato y butirato en pacientes con esclerosis múltiple mediante la comparación de su concentración en plasma en pacientes y controles sanos.

Materiales y métodos: Se incluyeron un total de 130 controles sanos y 161 pacientes de esclerosis múltiple. La medición de la concentración de acetato, propionato y butirato se realizó en muestras de plasma conservadas a - 80ºC mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas, para ello, se utilizó un espectrómetro de masas triple cuadrupolo (Shimazu 8030) equipado con una fuente de ionización por electroespray.

Los cálculos estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa SPSS Statistics 2. Primero se evaluó la normalidad mediante el test estadístico de Kolmogorov-Smirnov y posteriormente se estudiaron diferencias con el test T de Student.

Resultados: La concentración de propionato resultó inferior en pacientes. Los resultados se reflejan en la tabla:

	Acetato (µmol/L)	Propionato (µmol/L)	Butirato (µmol/L)
Media controles ± Desviación estándar	25,31 ± 9,60	6,17 ± 3,08	4,77 ± 1,93
Media pacientes ± Desviación estándar	26,08 ± 14,80	4,89 ± 2,30	4,90 ± 1,85
p (T de student)	0,613	0,0001	0,561

Conclusiones: Los pacientes de EM presentan niveles inferiores de propionato con respecto a la población general. Estudios más exhaustivos son necesarios para comprobar que la suplementación con propionato podría suponer un beneficio para los pacientes.

Bibliografía:

1. Saresella M, Marventano I, Barone M, La Rosa F, Piancone F, Mendozzi L, et al. Alterations in Circulating Fatty Acid Are Associated With Gut Microbiota Dysbiosis and Inflammation in Multiple Sclerosis. Front Immunol, 11, 2020, 1390-1413.
2. Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S, Yissachar N, Stangl GI, Eilers E, et al. Propionic Acid Shapes the Multiple Sclerosis Disease Course by an Immunomodulatory Mechanism. Cell. marzo de 2020;180(6):1067-1080.

912
OPTIMIZACIÓN DE UN MÉTODO DE HPLC-MS/MS DE OXILIPINAS DERIVADAS DEL ARAQUIDÓNICO EN SANGRE SECA

J.Á. Cocho De Juan[1], M.L. Couce Pico[1], R. Picans Leis[1], D. Gómez Brañas[1], D. Rodrigues[1], A. Toyos Martín[2].

[1]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela; [2]Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense.

Introducción: Las oxilipinas son sustancias muy importantes en la regulación inflamatoria y en procesos del sistema inmunológico del cuerpo y se forman tras la oxidación enzimática de ácidos grasos poliinsaturados.[1] Recientemente, se ha sugerido que la elevación de ciertas oxilipinas se asocian con ciertas enfermedades como la diabetes, la artritis reumatoide y la arteriosclerosis. Para su detección se usan métodos poco prácticos y que no son coste-efectivo. Para mejorar este aspecto, la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS/MS) es una técnica que permite detectar simultaneamente múltiples oxilipinas.

Objetivos: Optimizar un método por HPLC-MS/MS para la detección de diferentes oxilipinas derivadas del ácido araquidónico en sangre seca.

Material y métodos: Para el optimización de la técnica se preparó una mezcla de concentración 50 ng/mL de las siguientes oxilipinas del araquidónico (5(S)-HETE, 8(S)-HETE, 9(R)-HETE, 11(S)-HETE, 12(S)-HETE, 15(S)-HETE, 5-OxoETE, 12-OxoETE, 15-OxoETE) y los estándares internos deuterados 5(S)-HETE-d_8, 12(S)-HETE-d_8, 15(S)-HETE-d_8. Se utilizó un equipo HPLC Agilent Technologies 1260 Infinity II acoplado al MS/MS QTRAP4500. Se preparon ocho calibradores por adiciones estándar en sangre seca con las siguientes concentraciones: 0, 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1000 ng/mL de cada una de las oxilipinas anteriormente mencionadas (5(S)-HETE, 8(S)-HETE, 9(R)-HETE, 11(S)-HETE, 12(S)-HETE, 15(S)-HETE, 5-OxoETE, 12-OxoETE, 15-OxoETE). Para la extracción de la sangre seca, se pusieron 2 spot de sangre seca de 3,2 mm en una placa con 160 microlitros de una disolución de los estándares internos deuterados (5(S)-HETE-d_8, 12(S)-HETE-d_8, 15(S)-HETE-d_8) en 80:20 metanol:agua, se agitaron a 25ºC. Tras la agitación, se trasvasaron a otra placa y se introdujo la placa en el analizador.

Resultados: Las condiciones de espectrometría de masas óptimas de las oxilipinas descritas anteriormente se obtienen mediante ionización por electrospray negativa, se utiliza el método de monitorización de múltples reacciones (MRM) con precursores con la relación masa/carga de 317,2 a 327 y productos de masa/carga de 113 a 226. En

cuanto a las condiciones más especificas, el declustering potencial(DP) varia de -90 a -110 voltios y la energía de colisión(CE) de -19 a -25 voltios. Cabe destacar que cada una de las oxilipinas tiene su precursor, su producto, su DP y su CE especifico. El voltaje usado para la ionización es de -4500V y la temperatura de vaporización de 450 ºC.

En referencia a las condiciones óptimas de cromatografía, se utiliza una columna Kinetex® 1,4mm C8 100Å 100 x 2,1 mm con un flujo de 0,3 mL/min, dos fases moviles, la fase movil A (acetonitrilo:H_2O (50:50) con ácido fórmico 0,05 %) y la fase móvil B (acetonitrilo con ácido fórmico 0,05 %), un volumen de inyección de 20 mL, con una temperatura del horno de 40 ºC y un tiempo de cromatografía de 10 min. Estas condiciones se obtuvieron siguiendo la referencia bibliográfica 2 y la mejor señal analítica del equipo siendo un estudio preliminar.

Conclusiones: Este estudio permitirá cuantificar 9 oxilipinas diferentes en sangre seca. Además es un método práctico, con un tiempo de cromatografía no demasiado largo y permite determinar las 9 oxilipinas en volúmenes mínimos de sangre humana.

Bibliografía:

1. Buckley, C. D., Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of aute inflammation, Immunitiy 40, 2014, 315-327.
2. Hewawasam, E., A stable method for routine analysis of oxylipins from DBS using UPLC-MS/MS. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acid 137, 2018, 12-18.

913
PATRÓN CIRCADIANO POBLACIONAL DE LEUCOCITOS. DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES

P. Fuentes-Bullejos[1], D. Melguizo-Melguizo[2], A.L. Blázquez-Manzanera[3], M.C. Lorenzo-Lozano[4], A.M. López-Martos[4], M.A. Ruiz-Ginés[4], M.P. Picazo-Perea[4].

[1]Clínica Universidad de Navarra, Madrid; [2]Hospital Santa Bárbara, Puertollano; [3]Hospital General de Villarrobledo, Villarobledo; [4]Complejo Hospitalario, Toledo.

Introducción: La cronobiología es la disciplina que estudia la influencia de los ritmos biológicos sobre la salud (1,2). En la actualidad, el número de estudios que demuestran la presencia de ritmos biológicos en parámetros bioquímicos está en auge. El ciclo más conocido en los procesos fisiológicos es el circadiano (1,2). El principal inconveniente a la hora de realizar estos estudios es la dificultad de obtener determinaciones seriadas de pacientes en 24 horas. En estudios previos, nuestro grupo de trabajo ha descrito la presencia de ritmo circadiano de distintos parámetros bioquímicos y hematológicos a nivel poblacional, analizando la gran cantidad de datos obtenidos en el Laboratorio.

Objetivo: Estudiar la existencia de ritmo circadiano poblacional de Leucocitos en hombres y mujeres entre 18 y 85 años, comparando ambas poblaciones entre sí, analizando los datos recogidos en el Laboratorio de Bioquímica entre los años 2013 y 2019.

Material y métodos: Se analizaron un total de 189.503 analíticas, 101.625 de hombres y 87.878 de mujeres que acudieron al Servicio de Urgencias entre 2013 y 2019. Todos los pacientes presentaban valores de Leucocitos dentro del rango de normalidad (4.5-11.0 x 10^9/L) La determinación de Leucocitos se llevó a cabo en el analizador Coulter LH-750® (Beckman Coulter). Los resultados se agruparon, para cada población, en intervalos de frecuencias de 30 minutos y se calcularon los siguientes parámetros: mesor (valor medio), amplitud (diferencia entre el valor más alto y el más bajo) y acrofase (hora donde la función alcanza su valor máximo). El análisis se realizó por el método cosinor. (1)

Resultados:

Leucocitos en hombres:

Mesor (x10^9/L)	**Amplitud** (x10^9/L)	**Acrofase** (hh:mm)	V (%)	p
7.52±0.10	0.50±0.18	00:28±1:27	50.86	<0.01

Leucocitos en mujeres:

Mesor (x10^9/L)	**Amplitud** (x10^9/L)	**Acrofase** (hh:mm)	V (%)	p
7.54±0.07	0.62±0.13	23:30±00:48	76.59	<0.01

En ambas poblaciones se observa un claro ritmo circadiano ($p<0.01$). Las acrofases se sitúan en torno a las 00:00 horas, al igual que lo descrito en la literatura a nivel individual (3). En mujeres se observa un mejor valor de coeficiente de varianza explicada V(%) que en hombres.

Conclusiones: Este estudio demuestra la presencia de un claro patrón circadiano poblacional de leucocitos tanto en hombres como en mujeres. En ambas poblaciones el valor máximo de la función (acrofase) se alcanza en torno a las 00:00h coincidiendo con lo descrito en trabajos previos (3), con un coeficiente de varianza explicada mejor en mujeres. Estos datos sugieren la necesidad de realizar más estudios abriendo una nueva línea de investigación a desarrollar en futuros trabajos.

Bibliografía:

1. Lorenzo Lozano MC. Role of biological rhytms in the interpretation of clinical laboratory results. Basic concepts. Revista de Medicina de Laboratorio. 2020 Jan 1.
2. Halberg F. Chronobiology. Annu Rev Physiol. 1969, 31: 675-725.
3. Henriette et al. (2011) Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: The bispebjerg study of diurnal variations. Scandinavian journal of clinical and Laboratory investigation. 71, 532-541.

914
PODER DISCRIMINATIVO DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN MONOCITARIA (MDW) PARA LA DETECCIÓN DE SEPSIS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

C. Hernández Hernández, J. Ferriz Vivancos, A. Sierra Rivera, M.A. Elía Martínez, Á. Férez Martí.

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

Introducción: La sepsis es un síndrome clínico que cursa con disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada a la infección. Se trata de la primera causa de

muerte hospitalaria y, dada su gravedad tiempo dependiente y presentaciones diversas, continúa siendo un desafío para los clínicos, fundamentalmente en los servicios de urgencias. Desde el laboratorio se facilitan diversas herramientas que son cruciales para su diagnóstico. Entre ellas encontramos marcadores clásicos, como la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR), y otros de reciente incorporación, como el ancho de distribución monocitaria (MDW). Éste último ha demostrado proporcionar un valor añadido al diagnóstico precoz, especialmente por la inmediatez con la que se obtiene el resultado y por su bajo coste, ya que puede ser incluido las determinaciones realizadas en el hemograma convencional.

Objetivos: Comparar el poder discriminativo para predecir sepsis de los parámetros MDW, PCT y PCR. Determinar el punto de corte óptimo calculado según el Índice de Youden (IY) y los valores de especificidad y sensibilidad para cada uno de ellos.

Material y método: Se realizó una búsqueda en la base de datos del hospital y se registró un total de 15261 pacientes que habían acudido al servicio de urgencias entre septiembre de 2021 y febrero de 2022. A todos ellos se les determinó el MDW (n=15261) y, en aquellos que el médico lo solicitó, la PCR (n=13459) y la PCT (n=2063). A continuación, se identificaron los pacientes que habían sido diagnosticados de “sepsis” o “shock séptico” (n=205) y los restantes fueron utilizados como controles.

Para determinar qué prueba diagnóstica tiene mejor poder discriminativo se utilizó un análisis mediante curvas ROC y el área bajo la curva (AUC). Así mismo, aplicando el IY (IY=Sensibilidad + Especificidad – 1), entre todos los puntos de la curva ROC, se seleccionó el valor máximo como criterio para obtener el valor de corte para cada uno de los parámetros.

Resultados: Se observaron diferencias estadísticamente significativas (p<0,001) para los valores de PCT, MDW y PCR entre los pacientes con sepsis y los controles. En cuanto a las curvas ROC, revelaron un AUC similar en los tres casos:

MDW (AUC): 0.866; PCT (AUC): 0.868; PCR (AUC): 0.883. Se obtuvieron las siguientes S y E para los puntos de corte calculados según el IY de mayor valor.

	MDW	PCT	PCR
I. Y máx.	0.60021	0.59676	0.63801
Sensibilidad	88.8%	73.9%	88.3%
Especificidad	71.2%	85.8%	75.5%
Punto de corte calculado	20.41	0.97(ng/dl)	3.15(mg/dl)

* MDW no presenta unidades al tratarse de una magnitud poblacional.
* MDW determinado en tubo con EDTA bipotásico.

Conclusiones: El MDW, la PCT y la PCR poseen un poder discriminativo similar, lo que convierte al MDW en una buena alternativa de cribado a las herramientas empleadas en la actualidad para la detección de sepsis.

Empleando los puntos de corte calculados, próximos a los utilizados en la práctica clínica, el MDW y la PCR presentan una sensibilidad superior a la PCT, mientras que esta última resulta notablemente más específica para el diagnóstico de sepsis.

Bibliografía:

- Agnello, L. (2020). Monocyte distribution width (MDW) as a screening tool for sepsis in the Emergency Department. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, *58*(11), 1951-1957.
- Smith, L. E. F. (2013). Metodología para la elección de punto de corte óptimo para dicotomizar covariables continuas. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*, *7*(3), 36-42.

915
SENESCENCIA CELULAR INDUCIDA POR ESTRÉS OXIDATIVO EN DIFERENTES LINEAS CELULARES AUDITIVAS

L.D.M. Rivas Chacón, C. Sánchez Rodriguez, R. Madrid García, T. Pascual Durán.

Hospital Universitario de Getafe, Getafe.

Introducción: La presbiacusia es la pérdida de audición relacionada con la edad que afecta al 33% de la población mundial (1). Diversos estudios proponen que los radicales libres son unos de los causantes del envejecimiento celular. La senescencia celular, detención del crecimiento esencialmente irreversible, es una respuesta al estrés oxidativo asociado con el envejecimiento. Se han estudiado numerosas patologías del envejecimiento asociadas con la senescencia donde se produce un aumento de estas células en los sitios dañados según progresa la enfermedad (2). Existen evidencias experimentales donde estas células indujeron una alta producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), por ello que al H_2O_2 se le considera el inductor natural del estrés oxidativo de senescencia más utilizado (3).

Objetivo: Comprender el comportamiento de las células auditivas de ratón transgénico bajo estrés oxidativo inducido con H2O2 con el fin de demostrar su capacidad de inducir senescencia celular.

Material y métodos: El estudio se realizó en tres líneas celulares auditivas de ratón, SV-k1, HEI-OC1 y OC-k3. Se trataron con H_2O_2 a diferentes concentraciones (50, 100, 150, 200 o 400 µM; 1, 2 o 5 mM) durante 1 y 2 h. Se analizaron postratamiento a las 24, 48 y 72 h para estudio de viabilidad celular con Prestoblue, medición de la actividad de β-galactosidasa asociada a la senescencia así como la detección de anión superóxido y especies reactivas de oxígeno por fluorescencia.

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS 19.0 mediante la prueba ANOVA de varianza y la prueba comparación múltiple de Tukey. Valores de p < 0,05 indican significación estadística.

Resultados: Se observó que la viabilidad celular como la tasa de duplicación de la población disminuyeron de una manera dependiente de la dosis y del tiempo en las tres líneas celulares con respecto al control(100%), existiendo diferencias entre el 64 % (50 µM/1h/24 h) y el 7% (5mM/2h/72 h) (p<0.05) .

Los datos obtenidos de nuestra prueba de actividad de la β-galactosidasa después de 24, 48 y 72 h de postratamiento con H2O2, donde HEI-OC1, OC-k3 y SV-k1 mostraron un aumento en la β-galactosidasa dependiente con la dosis. En concreto, el mayor efecto senescente fue evidente a las 72 h para HEI-OC1 y OC-k3:

	OC-k3	HEI-OC1
Dosis H_2O_2	B-Galactosidasa 72 h (%)	B-Galactosidasa 72 h (%)
Control	0	0
50 uM	5	3
100 uM	81	85
150 uM	88	90
200 uM	92	95
400 uM	95	95
1 mM	96	97
2 mM	96	98

Tabla 1. B-galactosidasa para HEI-OC1 y OC-k3 a 72 h (%) (p<0.05)

La exposición al H2O2 duplicó los niveles de 8-oxoG (400 µM,1 h, 24h) con respecto al control, ratificando su capacidad para inducir daño oxidativo en el ADN **(p<0.05)**.

Conclusión: Este estudio es el primero en demostrar que el estrés oxidativo induce la senescencia en tres tipos de poblaciones de células auditivas (HEI-OC1, OC-k3 y SV-k1), pudiendo ser una herramienta útil para estudiar mecanismos intrínsecos responsables de presbiacusia y permitir el desarrollo de terapias antisenescentes y prevenir dicha enfermedad.

Bibliografía:

- Jayakody D.M.P, Impact of Aging on the Auditory System and Related Cognitive Functions: A Narrative Review. *Front. Neurosci.*, *12*,**2018,** 125.
- Regulski MJ. Cellular Senescence: What, Why, and How. Wounds Compend Clin Res Pract. 2017;29(6):168-74.
- Wang Z, Wei D, Xiao H. Methods of cellular senescence induction using oxidative stress. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2013;1048:135-44.

916
TRANSFERRINA DEFICIENTE EN CARBOHIDRATOS COMO MARCADOR DE DETECCIÓN DE CONSUMO DE ALCOHOL GESTACIONAL

M.L. Azurmendi Funes, S. García Muñoz, A. Pérez- Alija Fernández, S. Valderrama Sanz, R. Jiménez Torres.

Hospital la Inmaculada del Servicio Andaluz de Salud, Huercal Overa.

Introducción: El alcohol es una sustancia teratogénica viéndose afectado el desarrollo fetal en cualquier etapa del embarazo y pudiendo ocasionar trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF). En España, el consumo de alcohol es elevado en mujeres en edad fértil. La detección del consumo de alcohol en el embarazo se lleva a cabo mediante entrevista cara a cara, sin embargo, puede conducir al infrareporte. Es por ello que en las últimas décadas ha habido un auge en investigar biomarcadores que puedan ayudar a la detección del consumo de alcohol en el embarazo. En este sentido, la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) es un marcador de alcoholismo bien establecido en población general, sin embargo en el embarazo hay pocos estudios de alcohol en el embarazo, en la detección del TEAF así como el punto de corte y trimestre requerido para su determinación en gestantes.

Objetivos: Hacer una revisión bibliográfica sobre la utilidad de la CDT como marcador de detección del consumo

Material y método: Revisión de la literatura científica publicada en los últimos 10 años de los artículos publicados en español o en inglés indexados en Medline. Estrategia de búsqueda combinada con los descriptores MeSH: 'pregnancy, alcohol drinking, carbohydrate deficient transferrin'.

Resultados: En la mayoría de los casos la determinación de CDT se realiza junto con otros marcadores sanguíneos de alcoholismo y con cuestionarios estandarizados de detección de consumo de alcohol. En un artículo encontramo que %CDT fue significativamente mayor en madres de niños/as afectados con TEAF, otro estudio mostró que la sensibilidad era mayor cuando se combinaba con el marcador gamma glutamil transferasa (GGT). En cuanto a la detección del consumo de alcohol, destaca que todas las gestantes tuvieron un valor de CDT inferior al punto de corte asignado en cada estudio, y que no había diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de consumo de alcohol obtenido mediante cuestionario y el valor de CDT medido. La especificidad de la CDT aumenta cuando se combina con un cuestionario.

CDT está altamente correlacionado con la semana gestacional en la que se determina, de tal forma que se incrementa gradualmente conforme transcurre el embarazo y se encuentra elevado al final del embarazo, siendo el primer trimestre el periodo óptimo para su determinación.

No se han encontrado estudios que establezcan un punto de corte en embarazadas.

Conclusión: La transferrina aumenta de forma fisiológica en la gestación, por lo que se requieren más estudios para establecer un punto de corte de CDT en los diferentes trimestres de gestación. Hasta la fecha, no se recomienda utilizar CDT sólo como marcador de detección del consumo de alcohol, sino junto con otros marcadores de alcoholismo y/o cuestionarios.

Bibliografía:

- Bortolotti, F., Raffaelli, R., Di Simone, N., Semprebon, M., Mirandola, M., Simonetto, C., De Marchi, F., Trevisan, M. T., Carli, G., Dorizzi, R. M., Scambia, G., Franchi, M., & Tagliaro, F. (2020). CDT reference values for monitoring chronic alcohol abuse in pregnancy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, *507*, 156–160.
- Niemelä O. (2016). Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *International journal of environmental research and public health*, *13*(2), 166.
- Howlett, H., Mackenzie, S., Gray, W. K., Rankin, J., Nixon, L., Richardson, A., Strehle, E. M., & Brown, N. W. (2018). Assessing prevalence of alcohol consumption in early pregnancy: Self-report compared to blood biomarker analysis. *European journal of medical genetics*, *61*(9), 531–538.

917
UTILIDAD DEL PSA EN LA VALORACIÓN DE LA TERAPIA ANDROGÉNICA DEL HOMBRE TRANSGÉNERO

G. Velasco De Cos[1], M.T. García Unzueta[1], A. Moyano Martínez[2], A. Maiztegi Azpitarte[1], M. Iturralde Ros[1], A. Villar Bonet[1], A. Berja[1], L.A. Vázquez Salvi[1].

[1]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; [2]Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca.

Introducción: La terapia de afirmación de género en los hombres transgénero se realiza siguiendo protocolos que aplican dosis crecientes de testosterona. El tratamiento androgénico se administra de forma escalonada mediante incrementos graduales durante el primer año de tratamiento. Actualmente se dispone de pocos parámetros bioquímicos, que permitan realizar un seguimiento e individualización de las dosis de testosterona en estos pacientes. El más utilizado es es el valor de testoterona e indirectamnete es útil el hematocrito.

Objetivos: Evaluar la utilidad del PSA como marcador de evolución durante los primeros meses de terapia hormonal.

Material y método: Se analizaron muestras de 10 hombres trans que siguieron terapia androgénica durante un año. Las determinaciones de PSA en suero y orina se realizaron en el autoanalizador Atellica © y el hemograma en el analizador DXH800 de Beckman Coulter ©. . El análisis estadístico se realizó mediante SPSS21.0.

Resultados: Los resultados de PSA sérico, hematocrito y testosterona se reflejan en la siguiente tabla:

	0m n=7	3m n=7	6m n=8	9m n=10	12m n=10
PSA (ng/mL)	M=0,0 3[0,01-0,05]	M=0,02 [0,01-0,04]	M=0,04 [0.01-0,09]	M=0,05 [0,02-0,14]	M=0,065 [0,03-0,10]
HTC%	38,2 [32,5-43,6]	37,9 [34,9-45,6]	40,3 [34,2-47,5]	40,05 [35,3-48,7]	42,1 [38,0-48,3]
Testosterona (ng/mL)	0,33 [0,28-0,58]	0,36 [0,23-6,79]	0,94 0,23-2,85]	1,08 [0,37-8,23]	2,99 [0,38-7,23]

Los valores de PSA urinario en 24 horas fueron:

	0m n=8	3m n=7	6m n=7	9m n=7	12m n=4
PSA24h (ng/L)	0,04 [0,03-0,16]	0,04 [0,3-1,35]	0,06 [0,05-0,22]	0,25 [0,04-0,58]	0,11 [0,08-0,29]
PSA24h/ Crea (ng/mg)	0,24 [0,14-0,8]	0,36 [0,14-3,76]	0,70 [0,23-1,73]	0,69 [0,41-2,2]	0,57 [0,18-0,87]

Se utilizaron test no paramétricos (Friedman-múltiples comparaciones realizadas- Wilcoxon- Comparaciones por parejas) entre los tiempos.

Se encontraron diferencias significativas en los valores de PSAsentre el valor basal y 12 meses(p=0,007); respecto al hematocrito existen diferencias significativas entre todos los tiempos excepto Basal-3meses (Basal-6m = 0,003, Basal-9m = 0,001, Basal-12m= 0,001). En las comparaciones de testosterona, al igual que el hematocrito, también se encontraron diferencias en todos los tiempos salvo el primerop (p<0,001). Respecto a las PSA en orina de 24 horas existe una clara tendencia a su elevación desde los 6 meses (Basal-6m p=0,086, Basal-9m p=0,046, Basal-12m p=0,043); utilizando el ajuste de Bonferroni para míltiples comparaciones no paramétricas (p<0,012) no obtenemos significación, pero es clara la tendencia y probablemente solo dependa del tamaño muestral. Los ratios PSA24h/ Creatinina no mostraron diferencias significativas.

Conclusión: Los valores de PSA tanto sérico como urinario se ven incrementados durante la terapia, en probable relación con el incremento de la secreción de PSA por la glándula de Skene.[1] La ventaja del PSA frente a la determinación de testosterona radica en que su síntesis en el hombre trans se relaciona con la respuesta tisular a los andrógenos, mientras que la determinación de testosterona refleja una concentración pero no una respuesta. Su seriación puede ser de utilidad a la hjora de determinar la respuesta de determinados tejidos al andrógeno.

Por tanto el PSA es un parámetro de interés en el seguimiento de la androgenización del hombre trans. Es necesaria la inclusión de un mayor número de sujetos para obtener conclusiones más definitivas.

Bibliografía:

- Obiezu C, Giltay E, Magklara A, Scorilas A, Gooren L, Yu H et al. Serum and Urinary Prostate-specific Antigen and Urinary Human Glandular Kallikrein Concentrations Are Significantly Increased after Testosterone Administration in Female-to-Male Transsexuals. Clinical Chemistry. 2000;46(6):859-862.

PEDIATRÍA

918
APORTACIÓN DEL LABORATORIO CLÍNICO EN UN CASO DE METAHEMOGLOBINA. A PROPÓSITO DE UN CASO

M.M. Calero Ruiz, M. Barrera Ledesma, A. Saez-Benito Godino.

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: La metahemoglobina es una variante de la hemoglobina resultado de la oxidación del hierro del grupo hemo de estado ferroso (Fe+2) a su estado férrico (Fe+3). Este cambio en su estructura ocasiona una reducción en la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos (anoxia de transporte).

En individuos normales, la autooxidación de la hemoglobina a metahemoglobina se produce espontáneamente a un ritmo lento, y es paralela a la reducción de la metahemoglobina a hemoglobina, para mantener un nivel estable de metahemoglobina de aproximadamente el 1% de la hemoglobina total.

Presentamos el caso de una lactante con cambio de coloración de las mucosas acompañado de vómitos en el que la aportación del laboratorio supuso una orientación diagnóstica para la resolución del cuadro clínico.

Exposición del caso: Paciente de 1 año de edad con comunicación interauricular que acudió al servicio de urgencias por cambio de coloración de la piel 7horas antes acompañado de vómitos.

En la exploración destaca una cianosis generalizada, tanto central como periférica, que no mejora con oxigenoterapia con saturación de 89%, acompañada de taquicardia (185 ppm) y tendencia a la hipotensión (TA:54/89).

En la analítica de urgencia se observa:

a) Gasometría arterial: pH 7,44 (VN: 7,35-7,45), pCO2 36,9mmHg(VN: 35-45mmHg)), pO2 87mmHg (VN: 83-109mmHg)), HCO3 26mEq/L (VN:22-26mEq/L) y Metahemoglobina 37% (VN<2%)
b) Hemograma: sin hallazgos patológicos con las tres series con valores dentro de rango para la edad del paciente.
c) Bioquímica: Bilirrubina total 0,27mg/dL (VN: 0,3-1,2mg/dL), bilirrubina directa 0,05mg/dL (VN:0-0,5mg/dL), GOT 41U/L (VN: 1-45U/L), GPT 26U/L (VN: 1-41U/L), Fosfatasa alcalina 182U/L (40-230U/L), PCR 1,5mg/dL (VN: 0-5mg/dL) y procalcitonina 0,1ng/mL (VN:0,02-0,5mg/dL).

Con el diagnóstico de metahemoglobina realizado tras el resultado de la gasometría, se inicia tratamiento con azul de metileno al 1% intravenoso (antídoto) y manteniendo oxigenoterapia. A la hora de la administración se observa una clara mejoría, con disminución de la cianosis y elevación de la saturación de oxígeno a un 97% y disminución de metahemoglobina a un 5,5%. Posteriormente, se retira oxigenoterapia y se inicia tolerancia oral, sin reaparición de vómitos. A las 24horas se procede al alta docimiliaria con niveles de metahemoglobina de 0,4%.

Discusión:

- En este caso clínico la cianosis fue el signo clínico predominante y el pediatra de urgencias debe descartar otras patologías más frecuente que la metahemoglobina. Desde el laboratorio, se realizó el diagnóstico por el porcentaje de dicha hemoglobinopatía detectada e informada como valor crítico al médico solicitante.
- El diagnóstico temprano y el tratamiento que incluye el antídoto reduce la mortalidad asociada al cuadro siendo de vital importancia el papel del laboratorio para ello tal y como se refleja en este caso clínico.
- Los pulsioxímetros clásicos confunden la oxihemoglobina con la metahemoglobina y pueden dar una saturación de oxígeno falsamente normal. La prueba de elección para el análisis de la metahemoglobina es la cooximetría ya que analiza el espectro de absorción de dicho analito (630nm) en la sangre venosa o arterial aunque pueden ocurrir falsos positivos en presencia de otros pigmentos como la sulfohemoglobina.

Bibliografía:

1. Hernández Abadía, R., Hidalgo Sanz, J., Rubio Sánchez, P., Subirón Ortego, R., Castejón Ramírez, S., & Arana Navarro, T. (2020). Lactante con obnubilación y cianosis que no responde a la oxigenoterapia. *Pediatría Atención Primaria*, *22*, 70-70.
2. Herranz, M., & Clerigué, N. (2003). Intoxicación en niños: Metahemoglobinemia. *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 26, pp. 209-223). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.

919
APOYO DIAGNÓSTICO DEL LABORATORIO CLÍNICO EN LA ENFERMEDAD DE DENT (ED): A PROPÓSITO DE UN CASO

N. Mamani Benítez, M.D. Fernández De Córdoba Castosa, A.Á. Piñeiro Caamaño, F.J. Fraiz Álvarez, M.F. Otero Santiago.

Hospital de Pontevedra, Pontevedra.

Introducción: La enfermedad de Dent es una enfermedad rara de origen genético y hereditario donde se ve afectado el cromosoma X. Se caracteriza por daño renal en el túbulo proximal, ocasionando proteinuria, hipercalciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, llegando a provocar insuficiencia renal de carácter progresivo. Dando como complicaciones el raquitismo y la osteomalacia.

Exposición del caso: Niño de 10 años de edad, valorado por presentar proteinuria. Antecedentes familiares: tío de primer grado con transplante renal, hermano en estudio por presentar proteinuria, padres sanos. El año 2008 comienza a ser estudiado por las recurrencias de proteinuria, en una ocasión coincidiendo con proceso febril, el resto en estado asintomático. Se realizan múltiples pruebas para llegar al diagnóstico.

Estudios de laboratorio clínico:

Orina	2008	2014	2016	2018
Proteínas tira reactiva	++	++	++	++
Sangre en tira reactiva	Indicios	Indicios	Indicios	Indicios
Sedimento urinario	Cilindros hialino-granulosos abundantes	Cilindros hialino-granulosos abundantes	Cilindros hialino-granulosos moderados	Cilindros hialino-granulosos moderados
Proteínas en orina	1,42g/L	3,24 g/L	3,93 g/24 h	1,27 g/L
Albúmina en orina		349 mg/L	332,5 mg/L	149,7 mg/L
Suero				
Creatinina		0,64 mg/dL	1,52 mg/dL	1,47 mg/dL
Urea		50 mg/dL		117 mg/dL
Filtrado glomerular				33 ml/m/1,73
ANAS				Negativo
ANCAS				Negativo
Cistatina C	**2018**	**2020**	**2021**	**2022**
	2,87 mg/L	1,40 mg/L	1,14 mg/L	1,22 mg/L

Estudios de imagen:

Ecografía renal	2014	2015
	Normal	Dilatación piélica izquierda. Hematoma en riñón izquierdo

Estudios de anatomía patológica: Histopatología de glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Estudio genético: Mutación *CLCN5* variante NM, compatible con enfermedad de Dent.

Discusión: La enfermedad de Dent es una patología tubular renal hereditaria rara.

La enfermedad está causada por mutaciones en los genes:

- *CLCN5*: ED tipo 1, donde predominan las manifestaciones renales.
- *OCRL1*: ED tipo 2, en la que predominan las manifestaciones extrarrenales, como déficit intelectual leve, hipotonía y cataratas.

El desconocimiento sobre esta enfermedad dificulta mucho llevar a un correcto diagnóstico en nuestro caso clínico se fueron descartando patologías más comunes por ejemplo la enfermedad de Alport que cursa con alteraciones renales.

Los hallazgos de laboratorio fueron imprescindibles para orientar al diagnóstico, realizar consejo genético y tratamiento adecuado para controlar la falla renal.

La prevalencia de esta enfermedad se desconoce, el pronóstico es bueno en la mayoría de los pacientes, cuando progresa a enfermedad renal terminal se presenta en la tercera quinta década de la vida.

Actualmente se hace un seguimiento de la función renal con análisis cuantitativos de proteínas en orina ya que no existe un tratamiento curativo, tan solo terapias farmacológicas, de mantenimiento y terapias de apoyo para controlar el progreso de esta enfermedad.

920
BIOTINIDASA, POTENCIAL BIOMARCADOR PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE GLUCOGENOSIS TIPO IX

N. López Barba[1], B. De Alba Iriarte[1], A. Maiztegi Azpitarte[2], D. Monzón Casado[1], J. Barado Hualde[1], M.E. Redín Sarasola[1], A. Garrido Chercoles[1], J. De Las Heras Montero[3], A. Arza Ruesga[3], M. Unceta Suárez[3].

[1]Hospital Donostia, San Sebastián; [2]Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; [3]Hospital de Cruces, Barakaldo.

Introducción: La glucogenosis tipo IX es una enfermedad metabólica rara causada por mutaciones en los genes que codifican las distintas subunidades de la enzima glucógeno-fosforilasa kinasa (PhK), que participa en la liberación de glucosa a partir del glucógeno almacenado. El diagnóstico definitivo de esta enfermedad se realiza mediante estudio genético, y a día de hoy no existen biomarcadores que permitan un diagnóstico precoz. La elevación de la actividad biotinidasa se ha descrito previamente como posible biomarcador de glucogenosis hepática. Presentamos un caso clínico de glucogenosis tipo IX con actividad biotinidasa elevada.

Exposición del caso: Se presenta el caso de un lactante de 3 meses remitido desde Atención Primaria por hepatomegalia. Antecedentes personales: nacido a término, período neonatal sin incidencias, clínicamente asintomático, con buena ganancia ponderal con alimentación por lactancia materna exclusiva. En la exploración física se observa una marcada hepatomegalia de 6 cm confirmada mediante ecografía, sin otros hallazgos de interés. Se le realiza analítica de sangre en la que destaca una hipoglucemia de 40 mg/dL [70-110 mg/dL] y una elevación de transaminasas (aspartato aminotransferasa (GOT) 231 U/L [0-37 U/L], alanina aminotransferasa (GPT) 85 U/L [0-41 U/L]), gamma-glutaril transferasa (GGT) 187 U/L [10-71 U/L], fosfatasa alcalina (FA) 489 U/L [40-129 U/L]. El resto de parámetros se encuentran en rango.

Se decide realizar estudio metabólico solicitando perfil de aminoácidos y acilcarnitinas en plasma y ácidos orgánicos en orina, en el que destacan hallazgos compatibles con cetosis: cetonuria (3-OH-butirico > acetoacético) así como aciduria dicarboxílica (adípico, subérico, sebácico, 3-OH-sebácico y sus formas insaturadas), ligera elevación de aminoácidos ramificados y de acetilcarnitina (C2) y 3-OH-butirilcarnitina (C3DC/C4OH).

Se solicitan también otras pruebas complementarias incluyendo la actividad biotinidasa, quitotriosidasa y lipasa ácida lisosomal, encontrándose una elevación en la actividad biotinidasa de 19,38 nmol/min mL [7,80-13,50 nmol/min mL].

Se ha descrito previamente en la literatura una elevación de la actividad biotinidasa como hallazgo casual en las glucogenosis hepáticas. Ante este dato y la presencia en el paciente de hepatomegalia e hipoglucemia compatibles con esta enfermedad, se solicita panel genético de glucogenosis y se encuentran dos variantes probablemente patogénicas en heterocigosis en el gen PHKG2: c.168_172dup p.(Thr58Lysfs*2) y c.55del p.(Glu19Serfs*16), ambas causantes de un cambio en el marco de lectura generando un codón stop prematuro y dando lugar a una proteína truncada.

El paciente es diagnosticado de glucogenosis hepática tipo IX y se establecen las recomendaciones dietéticas adecuadas: evitar los episodios de hipoglucemia y cetosis mediante comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono.

Discusión: El caso expuesto pone de manifiesto la posible utilidad de la actividad biotinidasa como biomarcador que enfoque el diagnóstico diferencial hacia una glucogenosis hepática ante signos clínicos inespecíficos. El uso de este biomarcador, que además ya se dispone en los laboratorios clínicos desde la inclusión del déficit de biotinidasa en los programas de cribado neonatal en el año 2019, permitiría una sospecha precoz de esta enfermedad y un consiguiente diagnóstico temprano, permitiendo instaurar las recomendaciones dietéticas apropiadas y mejorando, por tanto, la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía:

- Paesold-Burda, P. Elevated serum biotinidase activity in hepatic glycogen storage disorders – A convenient biomarker. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2007, 30(6):896-902.
- Morales-Vila, A. Biomarkers in Glycogen Storage Diseases: An Update. International Journal of Molecular Sciences. 2021, 22, 4381.

921
CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE VARIANTES CODIFICANTES NO-HLA DE RIESGO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES TIPO 1

C. Pérez Barrios, M.E. Donoso Navarro, M. Díez Blanco, N. Santiesteban Rodríguez, F.A. Bernabeu Andreu, M.E. Colino Alcol, P. Ros Pérez.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la patología metabólica crónica más frecuente en la edad pediátrica. A pesar de que su origen es multifactorial, se sabe que la genética juega un importante papel en la autoinmunidad descrita en estos pacientes, habiéndose identificado numerosos alelos de riesgo. De ellos, los localizados en la región codificante no-HLA son los menos conocidos, pudiendo estar implicados en la variabilidad clínica de los pacientes, y siendo potenciales marcadores para terapias dirigidas.

Objetivos: Caracterizar 5 alelos no-HLA de riesgo localizados en regiones codificantes en 100 pacientes pediátricos diagnosticados de Diabetes Tipo 1.

Material y método: Se reclutaron un total de 100 pacientes pediátricos (<18 años) diagnosticados de Diabetes Tipo 1. La extracción de ADN se realizó mediante el sistema QIAamp® DNA Mini Kit (Qiagen) a partir de muestras de EDTA-k2. Las variantes se analizaron utilizando 4 sondas Taqman prediseñadas (C__16021387_20, C___2415786_20, C___1464836_20, C___2981072_10) y 1 sonda de diseño custom (ANWDEJA) de Thermofisher en un equipo de qPCR Step One Plus (Applied Biosystems). Los datos clínicos se recogieron de la Historia Clínica electrónica. Los datos de frecuencia poblacional se obtuvieron de la base de datos Reference SNP Report (NIH).

Resultados: Se analizaron un total de 100 pacientes de los cuales 49 fueron mujeres y 51 hombres. La mediana de la edad de debut fue 82,5 meses [IQR:43-127,5], no presentando diferencias significativas por sexo (P=0,301).

De los 90 pacientes con datos recogidos de autoinmunidad pancreática (aGAD, aIA2 e aIA), 86 tuvieron algún anticuerpo positivo (95,5%) y 4 resultaron negativos para los 3 autoanticuerpos analizados.

Por otra parte, de los 83 pacientes con información de inmunidad tiroidea, 14 presentaron autoanticuerpos (aTPO o aTG), desarrollando 3 de ellos patología tiroidea. Además, 11 presentaron autoanticuerpos de celiaquía (aTG y aTGt/aE), de los cuales 6 fueron diagnosticados de enfermedad celiaca.

En cuanto a las variantes de riesgo analizadas, los resultados se muestran en la tabla.

Además, el 31% de los pacientes presentaron 4 o más variantes de riesgo, siendo el número de variantes superior en el grupo de celiaquía (P = 0,0354).

Conclusión: A pesar de que los resultados son preliminares, observamos que las variantes de riesgo están claramente sobrerrepresentadas en la población de estudio, lo que coincide con el elevado porcentaje de pacientes que mostraban autoinmunidad pancreática, tiroidea o celiaca.

Es necesario ampliar el estudio para evaluar correctamente la relación de estas variantes con la patología autoinmune de estos pacientes, así como con otras variables clínicas de interés, para valorar su posible utilidad como biomarcadores.

Bibliografía:

- Grant SFA, Wells AD, Rich SS. Next steps in the identification of gene targets for type 1 diabetes. Diabetologia. 2020 Nov;63(11):2260-2269.
- Robertson CC, Inshaw JRJ, Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Santa Cruz DF, Yang H, Cutler AJ, Crouch DJM, Farber E, Bridges SL Jr, Edberg JC, Kimberly RP, Buckner JH, Deloukas P, Divers J, Dabelea D, Lawrence JM, Marcovina S, Shah AS, Greenbaum CJ, Atkinson MA, Gregersen PK, Oksenberg JR, Pociot F, Rewers MJ, Steck AK, Dunger DB; Type 1 Diabetes Genetics Consortium, Wicker LS, Concannon P, Todd JA, Rich SS. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. Nat Genet. 2021 Jul;53(7):962-971.

Gen	Identificación rs	Proteína	Heterozigotos (N=100)	Homozigotos (N=100)	Frecuencia alélica (N=100)	Frecuencia poblacional
PTPN22	rs2476601 (G/A)	R620W	24	3	27,0%	8,6%
CTLA4	rs231775 (A/G)	T17A	47	7	54,0%	37,2%
CD226	rs763361 (C/T)	G307S	41	33	74,0%	48,7%
SH2B3	rs3184504 (C/T)	R262W	46	27	73,0%	46,0%
FUT2	rs601338 (G/A)	W154*	53	23	76,0%	47,1%

(Comunicación 921)

922
CO-EXISTENCIA DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA Y FENILCETONURIA DETECTADA EN EL CRIBADO NEONATAL

C. Montero Domínguez, A. Ortiz Temprado, P. Blanco Soto, M. Fernández Ruano, C. Puertas López, A. Cambra Conejero.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva que engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. La disminución en la síntesis de cortisol provoca acúmulo de 17-hidroxiprogesterona (17OHP).

La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad autosómica recesiva en la que se produce un aumento de fenilalanina en sangre por defecto en la actividad de la fenilalanina hidroxilasa, ocasionando daños a nivel del sistema nervioso central con distintos grados de afectación.

Ambas enfermedades están incluidas en el programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la Comunidad de Madrid.

Exposición del caso: Recién nacido a término de padres marroquíes consanguíneos. En la prueba del cribado neonatal de sangre seca en papel obtenida a las 48 horas de vida, destacan niveles aumentados de 17OHP (648 nmol/L; VR: <14 nmol/L) y una elevación de fenilalanina (289 µmol/L; percentil 99,5: 75,42 µmol/L), con ratio fenilalanina/tirosina elevada (7,1; percentil 99,5: 2,06). La determinación de 17OHP se realizó mediante fluoroinmunoensayo utilizando la plataforma AutoDELFIA (PerkinElmer) y la cuantificación de aminoácidos mediante espectrometría de masas en tándem (Acquity™ TDQ UPLC/ MS (Waters)) utilizando el kit NeoBase™ 2 non-derivatized MS/MS (PerkinElmer). Ante dicha elevación se remitió al recién nacido a las unidades de referencia clínica para su estudio.

En la exploración inicial se objetivo deshidratación e hiperpigmentación de mamilas y escroto. Para evitar una posible pérdida salina se realizó seguimiento del equilibrio hidroeléctrico, tensión arterial, peso y diuresis, y se inició tratamiento con suplementos de sodio, hidrocortisona y fludrocortisona. Debido a la sospecha de PKU y al ascenso de los niveles de fenilalanina hasta 1600 µmol/L, se restringió la leche materna y se inició alimentación con fórmula exenta de fenilalanina.

El análisis molecular del gen *CYP21A2* mostró en ambos alelos una duplicación del gen funcional, uno con la mutación puntual c.995C>T (p.Gln319*) y el otro con las alteraciones c.293-13C>G y c.332-339del, combinación compatible con la forma clásica de HSC. Asimismo, el estudio molecular del gen *PAH* confirmó la mutación en homocigosis para la variante patogénica c.1067-11G>A, compatible con el diagnóstico de PKU.

Discusión: La consanguinidad es uno de los principales factores que nos permite explicar la coexistencia de dos enfermedades hereditarias. En nuestro paciente se encontró una variante en homocigosis en *PAH*, que puede estar relacionada con la consanguinidad; sin embargo, el paciente era heterocigoto compuesto en *CYP21A2,* siendo en este caso un evento casual. La mayoría de los errores innatos del metabolismo se heredan de manera autosómica recesiva, por lo que constituyen un grave problema en zonas donde existen numerosos matrimonios consanguíneos, aumentando la probabilidad de que un niño padezca más de una de estas enfermedades. A diferencia de otras enfermedades genéticas hereditarias, estas tienen la particularidad de que, en general, poseen marcadores bioquímicos específicos que hacen que se puedan incluir en programas de cribado neonatal. Este caso nos debe mantener alerta sobre la posibilidad de detectar más de una enfermedad en los programas de cribado neonatal, especialmente cuando los padres son consanguíneos.

Bibliografía:

1. Zaffanello M, Maffeis C, Zamboni G. Multiple positive results during a neonatal screening program: a retrospective analysis of incidence, clinical implications and outcomes. J Perinat Med. 2005;33(3):246-51.
2. Belhassan K, Ouldim K, Sefiani AA. Genetics and genomic medicine in Morocco: the present hope can make the future bright. Mol Genet Genomic Med. 2016;4(6):588-598.
3. Marín Soria JL et al. Inicio, evolución y situación actual de los Programas de Cribado Neonatal en España. Rev Esp Salud Publica. 2021;95:e202102041.

923
CRISTALES EN GRAVILLA DE TRIGO, UN HALLAZGO POCO COMÚN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

R.A. Torrado Carrión[1], M.J. Cilleruelo Ortega[2], C. Pérez Barrios[3], F.A. Bernabeu Andreu[3].

[1]Laboratorio Central de Análisis Clínicos, Eurofins Megalab, Madrid; [2]Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda; [3]Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: La sulfadiazina es un fármaco que inhibe la síntesis de ácido fólico, evitando la formación de los ácidos nucleicos bacterianos[1, 2]. Sus indicaciones en pediatría están limitadas al tratamiento de la toxoplasmosis congénita y del paciente inmunodeprimido, asociada a pirimetamina[2, 3]. Se excreta por vía renal, en un 15-40% como metabolito acetilado (N-acetilsulfadiazina)[1, 3]. Están descritos una elevada frecuencia de efectos secundarios como hipersensibilidad, trastornos digestivos, discrasias sanguíneas y cristaluria[1, 2]. La cristalización es excepcional en pacientes pediátricos, depende fundamentalmente de su concentración en la orina y del pH urinario, ya que presenta escasa solubilidad en medio ácido[1, 2], pudiendo provocar fracaso renal agudo por obstrucción de las vías urinarias[1, 2].

Exposición del caso: Presentamos el caso clínico de un lactante de 11 meses diagnosticado de toxoplasmosis congénita asintomática. La madre presentó una seroconversión frente a *Toxoplasma gondii* en el segundo trimestre de embarazo. El lactante inició tratamiento con dosis recomendadas de sulfadiazina (100 mg/kg/día), pirimetamina (1 mg/kg/día) y ácido folínico (10 mg 3 veces por semana). Exploración física, fondo de ojo, ecografía cerebral y líquido cefalorraquídeo normales. Controles clínicos y analíticos cada 2-4 semanas durante el tratamiento

también normales.

En el control realizado a los 2 meses de tratamiento, se solicita sistemático y sedimento de orina al Laboratorio, informando un pH 5.0 y resto de parámetros de tira reactiva normales. Tras observar el sedimento urinario al microscopio, objetivamos abundantes cristales, en forma de aguja fina con unión excéntrica, de color claro o castaño, agrupados en la forma característica de «gavilla de trigo»[1], informándose como frecuentes cristales de origen medicamentoso, compatibles con cristales de sulfadiazina.

Tras informar desde el Laboratorio a los pediatras responsables del paciente, se decide suspender el tratamiento y favorecer la hidratación y alcalinización de la orina con citrato potásico (2 mL 4 veces al día). Dos semanas después se solicita nueva muestra de orina en la que se observa un pH 8.5 y ausencia de cristales. Siguiendo las recomendaciones, se decide reintroducir el tratamiento con sulfadiazina, a mitad de dosis[3] y manteniendo la alcalinización de la orina. Tras 6 semanas se aumenta la dosis de sulfadiazina a la dosis habitual sin volver a presentar cristaluria. En caso de recidiva se sustituiría la sulfadiazina por clindamicina 25-30mg/kg/día en 4 tomas[3].

Discusión: Con este caso, queremos destacar la importancia de observar al microscopio óptico los sedimentos urinarios de pacientes en los que podamos sospechar algún riesgo de sufrir patología renal. Gracias a la rápida actuación del Laboratorio Clínico y la buena comunicación con el servicio de Pediatría, se pudo evitar una situación mucho más grave al paciente, resolviéndose la cristaluria con la suspensión del tratamiento y alcalinizando la orina, hasta la desaparición de los cristales.

Bibliografía:

- García de Cruz S, Cores Calvo O, Campos Bueno A, Peña Busto C. Daño renal agudo por sulfadiacina en paciente con toxoplasmosis oftálmica. Rev Lab Clin. 2011; 4:160-162.
- Mata Navazo, S. D. L., Butragueño Laiseca, L., Slocker Barrio, M., Mata Fernández, A. Cristaluria por sulfadiazina en paciente con toxoplasmosis diseminada. An. pediatr. 2020; 93:268-269.
- Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I, Goncé Mellgren A, Fortuny Guasch C, de la Calle Fernández-Miranda M, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. An Pediatr (Barc). 2013.10.1016/j.anpedi.2012.12.001. [Epub ahead of print].

924
DEBUT DIABÉTICO EN MENORES DE 16 AÑOS ANTES Y DURANTE LA PANDEMIA DEL COVID-19

M. Díez Blanco[1], C. Pérez Barrios[1], M.E. Donoso Navarro[1], M. Valle González[2], N. Santiesteban Rodríguez[1], F.A. Bernabeu Andreu[1], M.E. Colino Alcol[1], P. Ros Pérez[1].

[1]Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda; [2]Farmacia Ortopedia Las Ventas, Madrid.

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es la forma de diabetes más común en la infancia. Se ha propuesto que la enfermedad del SARS-COV-2 puede desencadenar el debut de DM1, además de aumentar su gravedad, ya que este probablemente actúe sobre el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) de las células β pancreáticas.

Diversos estudios señalan la posibilidad de que durante la pandemia del COVID-19 se haya incrementado además de la incidencia del debut diabético, la gravedad. Las razones de esto último pueden ser: el miedo de la población a acudir a los centros sanitarios y el confinamiento estricto al inicio de la pandemia.

Objetivos: El primer objetivo es determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre los parámetros bioquímicos que definen el debut diabético antes del inicio del confinamiento en España (15 de marzo de 2020) y en los dos años posteriores en nuestro hospital, con el fin de determinar si existen diferencias en la gravedad del pronóstico.

El segundo objetivo es observar si existe una mayor gravedad en los pacientes de nuestro hospital que padecen o han padecido el COVID-19 durante el debut.

Material y método: Se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo. Se han estudiado los distintos parámetros bioquímicos (HbA_1c, péptido C, pH, bicarbonato (HCO_3^-) y exceso de bases [EB]) relacionados con la DM1 en los pacientes menores de 16 años que han debutado en nuestro hospital durante los años 2019, 2020 y 2021. El estudio estadístico se ha realizado con el programa R. Se realizan diversos test de hipótesis para establecer si se han producido diferencias significativas en los parámetros bioquímicos tras el inicio del confinamiento en comparación con el período previo. Se realizó el test t de Welch, el de la mediana de Mood y el test χ^2.

Resultados: Un total de 73 pacientes fueron incluidos en el estudio. 21 de ellos debutaron antes del confinamiento (mediana=118,6; IQR=98,5-147,5; 68,18% hombres) y 52 después (mediana=108,9; IQR=65-153; 49,02% hombres).

El test t de Welch que compara las medias de las HbA_1c sugiere que no hay diferencias estadísticamente significativas para este parámetro entre el pre y el postconfinamiento (t=0,58; 95% CI =-0,99-1,78; p>0,05). Tampoco para el péptido C (t=-0,56; 95% CI =-0,71-0,41; p>0,05), ni para el pH (t = -1,44; 95% CI =-0,08-0,01; p>0,05).

El test χ^2 sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas en la cetoacidosis de los pacientes que debutaron antes y después del confinamiento (χ^2 = 0.94, df = 2, p>0,05).

Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros.

De los 52 pacientes que debutaron durante la pandemia, sólo el 7,69% tuvieron COVID-19 durante el debut o en los meses previos, y solo uno de ellos cursó con cetoacidosis.

Conclusión: El bajo número de pacientes de nuestra muestra puede ser uno de los factores que ocasionan que los resultados del estudio no sean estadísticamente significativos.

Es necesario ampliar el estudio para valorar correctamente el aumento de la gravedad según se ha comunicado en algunas publicaciones.

Bibliografía:

- Kamrath C., Mönkemöller K., Biester T., Rohrer T.R., Warncke K., Hammersen J., et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. JAMA. 2020;324:801–804. doi: 10.1001/jama.2020.13445.

• Güemes M., Storch-de-Gracia P., Enriquez S.V., Martín-Rivada Á., Brabin A.G., Argente J. Severity in pediatric type 1 diabetes mellitus debut during the COVID-19 pandemic. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33:1601–1603.

925
DEFICIENCIA PRIMARIA COENZIMA Q10: A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Molinuevo García, A. Bastida Sáenz.

Hospital Txagorritxu, Vitoria.

Introducción: Este caso trata sobre una niña que tras varios días de ingreso por un fracaso renal y tras realizarle distintas pruebas, es diagnosticada de ERC estadio 5 con hallazgo de mutación en *gen COQ8B*. Esta variante es responsable del síndrome nefrótico y se relaciona con el desarrollo invariable a ERC entre los 10 y 20 años de edad. Esta mutación se relaciona con un déficit de coenzima Q10, lo que afecta especialmente a los riñones, los músculos y el cerebro.

Exposición del caso: Niña de 12 años que tras una visita programada a su pediatra es derivada a Urgencias debido a que en la analítica sanguínea se objetivan valores de fracaso renal con proteinuria nefrótica, además de cifras de TA elevadas.

BIOQUÍMICA	RESULTADO
Glucosa	85 mg/dL
Urea	134 mg/dL
Creatinina	5,40 mg/dL
Tasa de Filtración Glomerular *(CKD-EPI)*	11 mL/min/1.73 m2
Colesterol	219 mg/dL
Calcio	6,1 mg/dL
Proteínas	5,7 g/dL
Albumina	3,0 g/dL

Tabla 1: Resultados de la bioquímica.

Permanece ingresada varios días, en los cuales se constata que el ritmo de diuresis es adecuado con proteinuria en rango nefrótico y microhematuria, que no tiene edemas, pero sí que presenta anemia normocítica, hipocalcemia e hipoalbuminemia. En la ecografía abdominal lo que llama la atención es la hiperecogenicidad renal bilateral con pérdida de la diferenciación corticomedular y en la ecocardiografía la dilatación del ventrículo izquierdo. Es diagnosticada de ERC estadio 5.

Además de iniciar tratamiento farmacológico para tratar la TA y la ERC y de optimizar la dieta, se habla con la familia la posibilidad de entrada en programa de diálisis y se les explica que el único tratamiento curativo es el trasplante.

Se continua con el estudio de la enfermedad de base y se le realiza un estudio genético que determina que se trata de una variante en homocigosis tipo *missense* en el *gen COQ8B* considerada patogénica, de herencia AR. Esta variante es responsable del síndrome nefrótico y se relaciona con la deficiencia primaria de coenzima Q10, por lo que el tratamiento a dosis elevadas parece que puede prevenir la afectación de otros órganos.

Al cabo de unos días, la paciente empieza con la hemodiálisis, le añaden a su tratamiento la coenzima Q10 y es incluida en lista de espera de trasplante renal tras ser presentado el caso en el comité multidisciplinar de trasplante pediátrico.

Discusión: En esta situación vemos la importancia que tiene el diagnóstico genético en un paciente pediátrico con ERC grave de origen no filiado. Además, la detección temprana de esta deficiencia es relevante, ya que en el caso de la nefropatía el tratamiento con IECA y suplementos de la coenzima Q10 pueden enlentecer la progresión a insuficiencia renal. Por lo que, en este caso, además de confirmar el estado de portador sano en los padres, es importante el estudio genético de los hermanos de la paciente para determinar si son afectos y llevar a cabo el manejo oportuno.

Bibliografía:

• Xiaoxiang S. COQ8B nephropathy: Early detection and optimal treatment. Mol Genet Genomic Med. Epub 2020 Jun 16.

926
DETERMINACIÓN DE CREATININAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: JAFFÉ VS TÉCNICAS ENZIMÁTICAS

M. Luquin Irigoyen, C. Armendáriz Brugos, M. Ordoñez Marina, E. Barbón Alonso, M. Irañeta Poyo.

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona.

Introducción: La creatinina es el producto final del metabolismo muscular. Difunde pasivamente en el torrente circulatorio y se filtra por el riñón, siendo útil para la valoración del funcionamiento renal.

Actualmente en los laboratorios está extendido el uso del método Jaffé cinético para la determinación de creatinina. Este método se basa en la reacción de la creatinina con el picrato, formando un compuesto cromogénico que se mide espectrofotométricamente. Como ventaja su análisis es simple y tiene un bajo coste pero tiene poca sensibilidad y un insuficiente intervalo de análisis, lo cual limita su uso en pacientes pediátricos y geriátricos. Además, se producen múltiples interferencias con sustancias pseudocromógenas (Proteínas, glucosa, cefalosporinas etc.) que sobreestiman la creatinina. En cambio, concentraciones elevadas de Bilirrubina y hemoglobina pueden modificar el color del suero e infraestimarla.

Es por ello que las sociedades recomiendan los métodos enzimáticos, los cuales utilizan la creatininasa que cataliza una serie de reacciones y mediante la sarcosina peroxidasa formará peróxido de hidrógeno para ser cuantificado. Este método garantiza mayor especificidad, exactitud y precisión; con resultados comparables a la cromatografía líquida de altaeficacia (HPLC), de referencia.

Objetivo: Establecer si el método de Jaffé, actualmente utilizado en nuestro laboratorio, aporta resultados de creatinina adecuados para valorar el estado de función renal en pediatría.

Material y métodos: Se han recopilado 114 muestras de suero de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 0 y 15 años de atención primaria.

Se han procesado simultáneamente las muestras con el método de Jaffé y con el enzimático en los equipos Architect c16000 de Abbott diagnostics.

El análisis estadístico de los resultados se ha realizado a través del programa Passing Bablok obteniéndose la media, desviación estándar (SD) y la ecuación de la recta de regresión.

Resultados: Se han comparado las desviaciones respecto a la media esperada en diferentes rangos de edad obtenidas por ambos métodos y los resultados se observan en la tabla 1.

			Enzimático			Jaffé		
Edad	n	Media	VR	SD	Media	VR	SD	Ecuación de la recta
1-3	48	0.47	0.42-0.55	0.03	0.33	0.23-0.43	0.05	y=-0,47+1,71x
4-7	34	0.55	0.49-0.65	0.04	0.43	0.28-0.57	0.07	y=-0,6+1,86x
8-14	32	0.7	0.6-0.98	0.11	0.64	0.48-1.03	0.18	y=-0,51+1,65x

Tabla 1: resultados.

La dispersión dentro de cada grupo es pequeña, pero se obtiene una mayor desviación en la técnica de Jaffé.

Los intervalos de confianza obtenidos en las ecuaciones de las rectas de regresión indican que ambos métodos no son intercambiables, aunque sus valores son muy cercanos, por lo que unos valores de referencia diferentes podrían suplirlo.

Conclusiones: Ante los resultados obtenidos cabe plantear la modificación de los valores de referencia actuales con la técnica de Jaffé, puesto que se observan valores por encima del rango establecido.

A su vez, se debería valorar la implementación de una técnica enzimática que esté menos afectada por interferencias y que cubra todos los rangos de edad, aumentando la especificidad, en especial en valores bajos que suelen corresponder con población pediátrica y geriátrica.

Bibliografía:

- Diez de los Ríos Carrasco MJ, Montañés Bermúdez R, Gràcia Garcia S. Estandarización de los procedimientos de medida de creatinina: Estado actual. Rev del Lab Clin. 2012;5(2):87–101.

927
DIAGNÓSTICO DE PORFIRIAS GUIADO POR EL LABORATORIO CLÍNICO. CASO DE PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

A. Hervás Romero, H. López Escribano, A. Martí Martínez, A. Lope Martínez, A. Pozo Giráldez, M. Díaz Giménez, A. Carratalá Calvo.

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Introducción: Las porfirias son desórdenes metabólicos de caracter hereditario o adquirido producidas por el defecto en alguna de las enzimas que participan en la síntesis del grupo hemo. Las manifestaciones clásicas son las crisis neuroviscerales (dolor abdominal, debilidad, náuseas y vómitos) y los síntomas cutáneos (fotosensibilidad), clasificándose en agudas, cutáneas o mixtas.

Debido al amplio espectro de porfirias y para optimizar su diagnóstico, hemos creado una prueba en el SIL denominada “Estudio secuencial de porfirias” asociada a dos tipos de especímenes: orina de 24h y sangre total. Cuando el clínico solicita la prueba, debe rellenar una serie de campos en la solicitud que incluyan los síntomas y su edad de aparición. Con estos datos el especialista de laboratorio selecciona las pruebas más adecuadas en el estudio inicial de porfiria.

Exposición del caso: Niño de 3 años valorado por prurito generalizado con aparición de lesiones marronáceas en nariz, picor en antebrazos y cara que aparece tras exposición solar. El paciente presenta hiperpigmentación y engrosamiento del dorso de las manos. Tras descartar otras patologías, el pediatra solicita la prueba “estudio secuencial de porfirias”, y rellena la siguiente información relativa al paciente:

Síntomas (cutáneos, agudos o mixtos): Cutáneos.

Edad de aparición de los síntomas (infancia, edad adulta): Infancia.

Otros síntomas (ampolas, eritema, edema de piel, dolor abdominal, hipertricosis, anemia): Picor en antebrazos tras exposición solar, eritema y edema de piel.

Tras revisar los datos y la historia clínica, la sospecha inicial es el grupo de porfirias cutáneas eritropoyéticas, cuyas entidades son: Protoporfiria eritropoyética (PPE), Protoporfiria ligada al X (PPLX) y Porfiria eritropoyética congénita (PEC).

Primero, se realiza la determinación de porfirinas totales en orina de 24h, no observando un incremento de éstas, apoyando la sospecha clínica de PPE o PPLX, ya que las protoporfirinas no se eliminan por orina. La PEC es poco probable debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a las características clínicas del paciente: edema de piel con lesiones no ampollosas, ausencia de anemia hemolítica y aparición de síntomas más tardía, así como por los resultados de laboratorio obtenidos (porfirinas totales en orina no incrementadas).

Posteriormente, se realiza la cuantificación de protoporfirinas en sangre obteniendo un resultado de 82,1 uM/L eritrocitos (valor de referencia: <2,5 uM/L eritrocitos). También se realiza un barrido de emisión de fluorescencia (550-700 nm) con excitación a 405 nm obteniendo una protoporfirina IX (PPIX) libre del 94% y una PPIX unida a zinc del 6%, resultado compatible con la PPE (niveles de PPIX unida a zinc <15%, mientras que en la PPLX es >25%).

Por último, el estudio genético de la PPE (gen de la ferroquelatasa) revela un polimorfismo IVS3-48T>C así como una deleción de un nucleótido (c.194+2del*), ambos en el gen *FECH*.

Discusión: Debido a la baja prevalencia de las porfirias, es fundamental una elevada sospecha clínica para su diagnóstico. Una vez establecida la sospecha, el laboratorio clínico debe seleccionar las pruebas diagnósticas adecuadas para cada entidad, los cual nos va a permitir diagnosticar estas patologías con una mayor eficiencia.

Bibliografía:

- Diagnostic Delay in Erythropoietic Protoporphyria. Sajel M. Lala, Hetanshi Naik and Manisha Balwani. J Pediatr. Available in PMC 2019 November 01.
- Erythropoietic Protoporphyria and X-Linked Protoporphyria: Pathophysiology, Genetics, Clinical Manifestations, and Management. Manisha Balwani. Mol Genet Metab. Available in PMC 2020 November 01.

• The Diagnosis and Management of Erythropoietic Protoporphyria. Manish Thapar, MD, and Herbert L. Bonkovsky, M. Gastroenterology & Hepatology Volume 4, Issue 8 August 2008.

928
ESTIMACIÓN DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

O.D. Pons-Belda, M.A. Alonso, M. Pino-Martínez, M.R. Galiano-García, M.F. González-Álvarez, B. Prieto-García, N. Avello.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: El número de publicaciones científicas relacionadas con la vitamina D se ha visto incrementado de manera importante en las últimas décadas. El potencial papel de la vitamina D en la prevención de múltiples patologías (cáncer, diabetes, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, etc.), además de la clásica función a nivel esquelético, generó un importante interés científico por definir cuál es el estado de suficiencia de vitamina D que permite el desarrollo adecuado de todas sus funciones. En este campo, la investigación en población pediátrica ha proliferado menos respecto a la población adulta por lo que gran parte de las conclusiones obtenidas en estudios realizados en adultos han sido extrapoladas a niños, a pesar de la escasa evidencia científica actual en este grupo.

El estatus de vitamina D se evalúa mediante la determinación de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D (25OHD) que es la forma circulante mayoritaria. Como resultado de los estudios realizados para conocer el estatus de la vitamina D, se ha establecido un punto de corte de 20ng/mL de 25OHD como umbral de suficiencia de vitamina D. Sin embargo, este punto de corte ha sido establecido en población adulta, extrapolando los resultados a la población infantil.

Objetivos: Estudiar los niveles de 25OHD en población pediátrica.

Materiales y métodos: Estudio clínico transversal descriptivo que se llevó a cabo por parte del Área de Gestión Clínica (AGC) de Pediatría y el AGC del Laboratorio de Medicina durante un periodo de dos años.

Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes con patologías que puedan afectar al metabolismo mineral óseo (p. ej: celiaquía, hiperparatiroidismo, etc.), aquellos que habían sido sometidos a cirugía de hueso/articulación en los 6 meses previos y a los que se les había administrado fármacos que interfieran en el metabolismo mineral óseo (p.ej. glucocorticoides, anticonvulsivantes, etc.).

La determinación de 25OHD en suero se realizó en autoanalizadores Cobas 8000 módulo e801 (Roche Diagnostics) mediante electroquimioluminiscencia (ECLIA).

El estudio cuenta con la aprobación del comité ético del hospital donde se desarrolló el estudio.

Resultados: Un total de 276 niños fueron incluidos en el estudio. Las características de los niños se muestran en la tabla. Se obtuvo un 24% de valores de 25OHD por debajo del límite de deficiencia establecido para adultos (20 ng/mL).

Población (n=276)	n (%)
Sexo:	
Varones	157 (57)
Mujeres	119 (43)
Grupo de edad:	
<2 años	10 (4)
2-6 años	86 (31)
>6años	180 (65)
Etnia:	
Caucásicos	255 (92)
Otros*	21 (8)

*Sudamericanos, marroquíes.

Conclusiones: El hallazgo de un 24% de niños sanos con deficiencia de vitamina D en nuestra población está en consonancia con las numerosas publicaciones que alertan sobre cifras de deficiencia a nivel mundial y debaten sobre la necesidad de promover pautas de suplementación, así como de mejorar las políticas de prevención a nivel comunitario.

Bibliografía:

• Mansbach, J. M., Ginde, A. A. & Camargo, C. A. Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? Pediatrics 124, 1404–1410 (2009).
• Greer, F. R. Defining vitamin D deficiency in children: beyond 25-OH vitamin D serum concentrations. Pediatrics 124, 1471–1473 (2009).
• Alonso, M. A. et al. Can vitamin D status be assessed by serum 25OHD in children? Pediatr. Nephrol. 30, 327–332 (2015).

929
ESTUDIO DE LA HEMÓLISIS EN NEONATOS ICTÉRICOS Y SU IMPLICACIÓN EN LA DECISIÓN DE FOTOTERAPIA

E. Antón Martín, M.E. López Guío, J.A. Del Campo Morillo-Velarde.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Introducción: La ictericia neonatal es la coloración amarillenta de piel y mucosas secundaria a una hiperbilirrubinemia en el neonato, es una de las causas más frecuentes de hospitalización en este periodo de edad. Generalmente hace referencia a una ictericia fisiológica que desaparece en las primeras semanas de vida, aunque en determinadas circunstancias es necesario llevar a cabo fototerapia. La decisión de iniciar este tratamiento se basa en la edad del neonato y el nivel de bilirrubina sérica. Todo aquello que no permita obtener un valor de bilirrubina exacto puede ser crucial en la decisión de inicio de la terapia. La hemólisis es una de las interferencias más importantes y con más repercusión cuando la determinación de bilirrubina se realiza con métodos basados en sales de diazonio. Esta interferencia está basada en el desplazamiento que produce la hemoglobina al unirse al sustrato de la reacción, desplazando así a la bilirrubina e infravalorando sus niveles.

Objetivo: Estudiar el número y efecto de la hemólisis en muestras de neonatos ictéricos con niveles de bilirrubina sérica y su implicación en la decisión del inicio en fototerapia.

Material y métodos: Se evaluaron 55 muestras pertenecientes a 31 pacientes diagnosticados de ictericia en

el periodo comprendido desde junio/2021 hasta mayo/2022. Se seleccionaron aquellos pacientes con menos de 29 días, bilirrubina total, bilirrubina indirecta, índice hemolítico (IH), y se hizo una revisión de la decisión terapéutica.

Resultados: En referencia al IH, un 50,90% de las muestras presentaban un IH = 0, un 14,54% igual a 1 (50 - 99mg/dL Hemoglobina), un 21,81% mayor a 1, y un 12,75% no se determinó el grado de hemólisis. De aquellas muestras con IH >1 se observa que en un 66,66% se elimina la hemólisis diluyendo con suero fisiológico hasta conseguir IH ≤1 (valor no interferido), se repite la medición obteniéndose una variación entre determinaciones de bilirrubina de un 11,35%. En el 33,34% restante se informaron sin realizar medida correctiva.

En este estudio el 12,90% de los pacientes tenían niveles de bilirrubina sérica para entrar en fototerapia, de los cuales en el 75% fue necesaria la corrección de la interferencia, observándose en todos los casos que, tras eliminar la interferencia, los niveles de bilirrubina sérica eran mayores que los iniciales.

Conclusiones: En nuestro estudio se hace constar la importancia que tiene la determinación del IH para poder cuantificar de forma fiable los valores de bilirrubina, especialmente en neonatos ictéricos ya que puede determinar su entrada en fototerapia como consecuencia de la infravaloración de la bilirrubina que produce la presencia de hemólisis en la muestra.

A nivel de laboratorio la posibilidad que tenemos de poder corregir esta interferencia en este tipo de pacientes (neonatos) es esencial porque no siempre es fácil conseguir nueva muestra o que no vuelva a presentar hemólisis.

Bibliografía:

- Greene. D.N. Development of an equation to correct for hemolysis in direct bilirubin measurements. Clinica Chimica Acta. Vol 429. 2014. 194–197.
- González-Valcárcel Espinosa M. Ictericia Neonatal. Pediatría Integral XXIII. Vol 3. 2019. 147-153.

930
ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL ANÁLISIS DE LÍQUIDO SINOVIAL EN PACIENTES PEDIATRÍCOS

E. Antón Martín, M.E. López Guío, J.A. Del Campo Morillo-Velarde.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Introducción: El análisis del líquido sinovial (LS) es fundamental para el diagnóstico diferencial de enfermedades articulares inflamatorias o sépticas. En función de la sospecha clínica toma prioridad la realización de pruebas microbiológicas o bioquímicas del LS.

El análisis se basa en el cultivo del LS en medios de cultivo convencionales o su inoculación en frascos de hemocultivo, y en su análisis bioquímico con la determinación de leucocitos, diferenciación en polimorfonucleares y mononucleares, valores de glucosa y proteínas. Cuando la enfermedad articular tiene un origen infeccioso se caracteriza por tener cultivo microbiológico positivo, recuento de leucocitos >50.000/mm3, predominio de polimorfonucleares (>90%), niveles disminuidos de glucosa y elevados de proteínas. Si tiene origen inflamatorio el cultivo es negativo, recuento leucocitos entre 20.000-50.000/mm3, 50-90% polimorfonucleares, niveles de glucosa y proteínas normales.

Objetivo: Analizar las peticiones de LS recibidas en nuestro laboratorio en los años 2020 y 2021 que presentaban tanto pruebas microbiológicas como bioquímicas, con el fin de determinar si los resultados de leucocitos tienen concordancia con los resultados de los cultivos.

Material y métodos: Se recogieron peticiones de LS del periodo enero/2020 a diciembre/2021, y se analizaron los resultados de cultivo convencional, cultivo en frasco de hemocultivo, recuento leucocitos y diferenciación, glucosa y proteínas.

Se utiliza para el análisis estadístico el programa Stata 13.

Resultados: Se recibieron 142 peticiones para el análisis de LS.

De ellas un 16.9% presentaba cultivo convencional (siendo positivos el 29,16% y negativos el 70,84%), y de éstas sólo en un 37,5% se realizó análisis bioquímico.

Por otra parte, un 91,54% de las peticiones tenían LS en frasco de hemocultivo (siendo positivos el 7,69% y negativos el 92,30%), y en un 76,15% se llevó a cabo su bioquímica.

En base a los resultados microbiológicos, se consideró causa infecciosa en 16 casos (10.64%) y otras causas en 126 casos (89.36%). Se realizó el promedio de los valores de leucocitos, polimorfonucleares, glucosa y proteínas y se compararon en ambos grupos, no encontrándose diferencias significativas en el caso de la glucosa (p=0.17) y proteínas (p=0.97) pero si en los leucocitos (p=0.015) y polimorfonucleares (p=0.021).

Conclusiones: Existe una diferencia en la utilización de cultivo convencional e inoculación de LS en frasco de hemocultivo, un 16,9% vs 91,54% respectivamente.

Por otro lado, los resultados de leucocitos y polimorfonucleares en LS infecciosos fueron mayores que los encontrados en LS inflamatorios. Sin embargo, el recuento leucocitario no alcanza los 50.000/mm3 descritos en la bibliografía. Los valores de glucosa y proteínas no fueron adecuados para diferenciar entre ambos tipos de LS.

El bajo número de muestras consideradas como infecciosas con recuento leucocitario, polimorfonucleares y bioquímica hace que se necesiten más datos para corroborar las conclusiones.

A pesar de la utilidad de la bioquímica, el recuento celular y su diferenciación, el cultivo sigue siendo el gold estándar para diferenciar entre ambos tipos de LS.

Bibliografía:

- Saavedra-Lozano. J. Documento de Consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiopatogenia y diagnóstico de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas. Anales de pediatría. Vol 83 (3). 2015. 216 1-10.
- Gallo Vallejo. F.J. Diagnóstico. Examen del líquido sinovial. Atención Primaria. Vol 46. 2014. 29-31.

Tabla con promedios e IC95% entre grupos.

	Leucocitos/mm^3	Polimorfonucleares(%)	Glucosa(mg/ml)	Proteínas(mg/ml)
Grupo Infeccioso	33441,67(-49633.16 – 116516,5)	91,26(87,61- 94,90)	48,66(-58,47 – 155.81)	4,22(2,57–5,86)
Grupo Inflamatorio	12924,53(10183,4 – 15665,66)	67,50(65,31-69,68)	67,72(63,08 – 72,34)	4,20(3,98–4,42)

931
HEMATOQUECIA EN RECIÉN NACIDO

O. Baixauli Algilaga, A. Cerezo Nicolás, F. Macho Carballido, J. Martínez Mayordomo, M.F. López Marín, R. Martínez López, E. Simarro Rueda.

Hospital General Universitario de Albacete, Albacete.

Introducción: La hematoquecia consiste en la presencia de sangre fresca en heces que habitualmente procede de lesiones localizadas por debajo del ángulo de Treitz.

El test APT Downey es un test colorimétrico cualitativo que ayuda en neonatos a dilucidar si la hematoquecia es de origen materno, debido a sangre deglutida, o es del bebé. El test se basa en la diferente resistencia a la oxidación por álcalis que muestran las distintas hemoglobinas presentes en el recién nacido. El resultado se considera positivo cuando no se detecta cambio de color significando que la hemoglobina es HbF.

Exposición del caso: Recién nacida de 39 semanas y gestación normal. En las primeras 24 horas de vida la paciente realiza varias deposiciones mucosanguinolentas.

Las pruebas realizadas muestran un hemograma sin alteraciones y una bioquímica con un aumento de PCR: 13,8 mg/dl [0-5]. Descartadas clínicamente la enterocolitis necrosante y la malrotación intestinal, al realizar el diagnóstico diferencial se solicita el test APT-Downey con resultado positivo, y en la radiografía se observa una distensión gástrica.

Ante los resultados de las pruebas se predice el diagnostico de proctocolitis eosinofílica transitoria y se decide medir la proteína catiónica eosinofílica: 27,5 mcg/L [< 13,3], confirmando la sospecha. La evolución de la paciente es positiva observándose una mejoría tras suprimir la lactancia materna.

Discusión: La proctocolitis eosinofílica es un trastorno alérgico que afecta a la parte distal del colon y recto, siendo más frecuente en lactantes del sexo femenino. Cursa con síntomas gastrointestinales y reacciones cutáneas, sin pérdida de peso. La causa principal son las proteínas de la leche de vaca ingeridas por el neonato a partir de la lactancia. El tratamiento es la eliminación del alimento causante de la alergia. El diagnostico se realiza con la clínica, pruebas de imagen y laboratorio.

El test APT-Downey es un test rápido, sencillo y no invasivo que permite con firmar la sospecha diagnostica y ayuda al pediatra a esclarecer el origen de la hemorragia.

Bibliografía:

- Abdulrahman A., Alfadda, Martin A., Storr, Eldon A. Shaffer. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features and current management.Therap Adv Gastroenterol. 2011 Sep; 4(5): 301-309.
- Lozinsky A.C., Morais M.B. Eosinophilic colitis in infants. J Pediatr (Rio J) 2014; 90:16-21
- Apt L., Downey Jr. W.S . “Melena” neonatorum: The swallowed blood syndrome: A simple test for the dif ferentiation of adult and fetal hemoglobin in bloody stools. The Journal of Pediatrics; 1955; 47:6-12.

932
HIPERAMONIEMIA NEONATAL CAUSADA POR DEFICIENCIA DE CARBAMOIL-FOSFATO SINTETASA 1. IMPORTANCIA DEL CRIBADO NEONATAL

A. Zamora Trillo[1], I. Monge Lobo[2], C. Montero Dominguez[1], A. Guillamon Seoane[1], P. Blanco Soto[1], A. Cambra Conejero[1], S. Sanchez Berdial[1], C. Puertas López[1].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; [2]Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

Introducción: Los defectos del ciclo de la urea son uno de los grupos de errores congénitos del metabolismo (ECM) más comunes. La deficiencia de carbamoil-fosfato sintetasa 1 (CPS1D) se debe a mutaciones en el gen *CPS1*, que codifica CPS1, enzima que controla la primera reacción del ciclo de la urea. La CPS1D es de herencia autosómica recesiva y suele debutar como hiperamoniemia grave de inicio neonatal y clínica neurológica asociada.

El diagnóstico se basa principalmente en hallazgos clínicos y pruebas de laboratorio. Los hallazgos bioquímicos incluyen hiperamoniemia grave con niveles plasmáticos bajos de citrulina y arginina y elevados de glutamina, un aumento de las transaminasas y niveles bajos o normales de ácido orótico en orina.

Exposición del caso: Recién nacido de 48 horas de vida remitido a nuestro centro por alteración del nivel de consciencia y sospecha de hiperamoniemia. No antecedentes familiares de interés. Nació a las 39+3 semanas de gestación, con un peso de 3355 g. A las 24 horas de vida inició mala tolerancia digestiva. Debido a la persistencia de vómitos y empeoramiento neurológico progresivo se derivó a nuestro centro. A su llegado se realizó analítica sanguínea donde destacó hiperamoniemia con niveles de 201 µmol/L (LSR <54), por lo que se inició dieta absoluta con aportes de glucosa a 10 mg/kg/min y cofactores. Los niveles de amonio aumentaron (niveles máximos de 452 µmol/L), por lo cual se realizó hemodiafiltración venovenosa continua.

Ante la sospecha de ECM se repitieron las pruebas metabólicas de talón y se extrajeron muestras de líquido cefalorraquideo (LCR) y plasma y se recogió orina de 24 horas que se enviaron al centro de referencia para su estudio. En las pruebas del talón mediante espectrometría de masas en tándem (Acquity™ TDQ UPLC/MS (Waters)) utilizando el kit NeoBase™ 2 non-derivatized MS/MS (PerkinElmer), se observó glutamina elevada (1810; percentil 99,9: 531,93) y citrulina levemente disminuida (3,13; percentil 0,5: 4,81). Además, se informó de elevación de glutamina en LCR 7000µmol/L y elevación en orina de ácido glutámico y ornitina con citrulina normal. Estas alteraciones podrían corresponder con una alteración primaria del ciclo de la urea, que se confirmó mediante análisis molecular, donde se identificaron dos variantes probablemente patogénicas en heterocigosis en el gen *CPS1*: c.3767_3768del, p.(Cys1256Ter) y c.2445G>A, p(Met815Ile).

Discusión: El cribado neonatal de la Comunidad de Madrid incluye el despistaje de diversos ECM por espectrometría de masa en tándem. El panel de metabolitos analizados también permite la detección complementaria de otros ECM como defectos del ciclo de la urea, que actualmente no están incluidas en el programa de cribado.

La deficiencia de CPS1 no se incluye en los programas de

cribado neonatal debido a la baja especificidad y sensibilidad para la detección de niveles bajos de citrulina y la baja estabilidad de la glutamina. Sin embargo, podría ser de gran utilidad, como en el caso expuesto, al facilitar una detección precoz de la enfermedad pudiéndose iniciar un tratamiento oportuno que puede evitar los efectos devastadores de la hiperamoniemia e influir de forma positiva en el pronóstico neurológico.

Bibliografía:

- Häberle J et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:32.
- Yang X, Shi J, Lei H, Xia B, Mu D. Neonatal-onset carbamoyl phosphate synthetase I deficiency: A case report. Medicine (Baltimore). 2017;96(26):e7365.

933
HIPERFOSFATASEMIA TRANSITORIA BENIGNA DE LA INFANCIA: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS

I. Del Águila Barrado, C. Pérez Barrios, M. Díez Blanco, A. Martín García, A.M. Roldán Cabanillas, J. Vega Benjumea, N.M. García Simón.

Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Introducción: La hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia (HTBI) se define como la elevación desproporcionada de la fosfatasa alcalina sérica (FAL) sin evidencia clínica, ni de patología ósea o hepática [1].

El interés en conocer esta entidad se debe a su relativa frecuencia, carácter autolimitado y diagnóstico fácil que puede evitar exploraciones innecesarias en la población pediátrica [2].

Objetivos: El objetivo de este estudio es identificar los casos de HTBI en nuestra población durante los 5 últimos años para evaluar su incidencia y su evolución durante este periodo de tiempo, así como revisar las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes.

Material y método: Se realizó una búsqueda de todos los valores de FAL mayores a 1000 U/L en niños menores de 10 años obtenidos en los últimos 5 años en nuestro laboratorio. Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes se consultaron en la historia clínica electrónica mediante el uso de la plataforma Selene.

Resultados: Después de eliminar aquellas elevaciones de FAL de origen hepático/óseo, se incluyeron un total de 81 pacientes en el estudio. De ellos, el 56% correspondieron a población femenina (N=45) y el 44% a población masculina (N=36). La mediana de los valores de FAL fue 2203 (IQR=1341-3466) y no presentó diferencias significativas por sexo (P=0,761). El 94% de los pacientes se localizaron en la franja de edad de entre 0 y 2 años (N=76). La repetición de la determinación de la FAL en un periodo inferior a 6 meses sólo se llevó a cabo en un 9% de los casos.

En cuanto a la procedencia de las solicitudes, la mayoría correspondió a centros de salud (62%), siendo el segundo nivel de atención médica la consulta (30%) y por último la hospitalización (8%).

Las patologías asociadas a la HTBI halladas con más frecuencia fueron las infecciones respiratorias (25%), el retraso ponderal (20%) y las infecciones gastrointestinales (16%).

El número de casos por año detectados se recoge en la siguiente tabla:

Año	Número de pacientes
2017	10
2018	25
2019	11
2020	3
2021	32

Conclusiones: Los resultados obtenidos indican que la HTBI es fundamentalmente un hallazgo casual en pacientes menores de 2 años, que acuden, en su mayoría, a centros de atención primaria por presentar cuadros clínicos leves como infecciones respiratorias, gastrointestinales o retraso ponderal.

Dado que es una entidad relativamente poco frecuente (3-32 casos/año), es recomendable que el laboratorio incluya comentarios que ayuden al clínico a su identificación, evitando así exploraciones innecesarias.

Bibliografía:

[1] González Conde OE, Bardají Pejenaute S, García Alonso E, Pugés Bria L, Gorrotxategi Gorrotxategi PJ. Hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia, presentación de dos casos. Rev Pediatr Aten Primaria Supl. 2020;(28):125.

[2] García Luzardo, MR.; Rodríguez Calcines, N.; Colino Gil, E. Hiperfosfatasemia benigna transitoria de la infancia: una entidad a tener en cuenta Pediatría Atención Primaria, vol. XIII, núm. 49, enero-marzo, 2011, pp. 107-111

934
HIPERFOSFATASEMIA TRANSITORIA BENIGNA: UN DESORDEN BIOQUÍMICO A CONSIDERAR

A. Medrano Pardo, J.J. Perales Afán, E. Del Castillo Díez, R. Tejel Puisac, M. Ramos Álvarez, J. Ruíz Budría, M. Fabre Estremera, M.V. Barra Pardos.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: La fosfatasa alcalina (FA) es una glicoproteína que se encuentra en la membrana de diversos tipos celulares, existen distintas isoenzimas, las predominantes en individuos sanos son la ósea y la hepática.[1]

Los niños presentan niveles más altos de FA que la población adulta, debido fundamentalmente al aumento de la isoenzima ósea, asociado al aumento de la actividad osteoblástica del hueso[2].

En ocasiones, y de forma puntual, se han reportado casos con elevaciones muy marcadas de FA, en niños menores de cinco años sin patología ósea o hepática asociada, y se ha relacionado, entre otras causas, con episodios de diarrea o infección respiratoria, aunque se desconoce su etiología exacta. Generalmente, esta elevación es transitoria y los valores se normalizan en un periodo de unos 3-4 meses, y no produce secuelas posteriores[3]. Esta condición ha sido denominada **Hiperfosfatasemia transitoria benigna de la infancia (HTBI)**.

Objetivos: El objetivo de este estudio es evaluar la incidencia y las causas de la HTBI en nuestro centro durante el periodo de estudio.

Material y método: Se ha realizado un estudio retrospectivo que incluía peticiones de niños menores de 4 años con valores de fosfatasa alcalina elevada, cuantificada en el laboratorio de Bioquímica Clínica entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2020.

Durante este periodo se detectaron 100 casos de niños con Hiperfosfatasemia (FA> 1000 UI/L, o cinco veces superior a su valor de referencia). Una vez excluidos aquellos que presentaban signos clínicos y bioquímicos de enfermedad ósea y/o hepática, se analizaron los resultados de los 35 pacientes restantes.

Se realizó un análisis estadístico con los resultados obtenidos mediante el software SPSSv20.

Resultados: De los 35 niños estudiados, sólo con 17 de ellos pudimos completar el análisis, el resto no presentaban valores de seguimiento de FA.

El valor medio de FA fue de 3285 UI/L (rango: 648-9418 UI/L) y tras la normalización del mismo de 240,4 UI/L (rango: 165 -342 UI/L).

El tiempo medio de normalización fue de 4 meses (rango: 1-16 meses). De los 17 pacientes estudiados, 11 de ellos recuperaron sus valores normales de FA antes de los cuatro meses, 6 de ellos después, y 2 no recuperaron valores normales durante el periodo de estudio.

De estos 17 casos, en el 65.7% de los mismos, el motivo de consulta fue por patología infecciosa (gastroenteritis infecciosa inespecífica, patología respiratoria, infección no respiratoria, diarreas o vómitos) y en el 34,3% restante por otras causas (prematuridad, disminución de peso, estancamiento ponderal o revisión).

Conclusión: A pesar de su condición benigna, es importante dar a conocer esta entidad. Por ello, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos para nuestra población, sería conveniente remarcar, por parte del laboratorio, en aquellas peticiones compatibles con una posible HTBI que se repita la determinación de FA tras 4 meses, de forma que puedan evitarse pruebas innecesarias para un seguimiento exhaustivo en niños sanos, con el consiguiente estrés que puede suponer, así como el gasto económico que implica y optimizar así los recursos.

Bibliografía:

- Sönmez AB, Arifoğlu, İ, Yıldırım A, Tütüncüler, F (2018). Benign transient hyperphosphatasemia in an infant during zinc supplementation. Turk pediatri arsivi, 53(2), 120–123.
- Viñallonga X., Bonjoch C (2011). Hiperfosfatasemia en la infancia: interpretación y actitud diagnóstica. Anales de Pediatría Continuada. 9,176–180.
- Sakurai Y, Higashiguchi T (2021). Transient hyperphosphatasemia: Possible association with pediatric acute respiratory infection. Pediatr Investig, 5:94-98.

935
HIPERINSILUNISMO EN EL NEONATO. DESARROLLO DIAGNÓSTICO DE UN CASO

F. Macho Carballido[1], V. Martínez Pina[2], A. Cerezo Nicolás[1], M.F. López Marín[1], O. Baixauli Algilaga[1], E. López Ballesteros[1], F.J. García Fernández[3], M. García-Alcalá Hernández[4].

[1]Hospital General Universitario de Albacete, Albacete; [2]Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; [3]Hospital General de Tomelloso, Tomelloso; [4]Hospital General la Mancha Centro, Alcázar de San Juan.

Introducción: El hiperinsulinismo congénito (HC) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el recién nacido y la infancia. Se debe a una hipersecreción de insulina por las células beta-pancreáticas, independientemente de los niveles de glucosa plasmáticos. Constituye un riesgo importante de daño cerebral y puede provocar además una alteración en el desarrollo psicomotor del paciente. Un rápido diagnóstico y un tratamiento adecuado pueden prevenir y paliar complicaciones como la epilepsia, retraso mental o parálisis cerebral.

Exposición del caso: Neonata de 27 horas de vida, que presenta episodio de hipotonía generalizada y escaso esfuerzo respiratorio. Después de iniciar ventilación con presión positiva y monitorizarla, es trasladada a la UCI neonatal.

Se realiza gasometría capilar al ingreso, en la que se observa **Glucemia de 2mg/dL**, con resto de parámetros en rango normal.

A las 5 horas de su ingreso en la unidad comienza a tener crisis convulsivas, despareciendo con tratamiento con fenobarbital aunque manteniéndose durante su ingreso crisis eléctricas en video encefalograma convencional aunque reduciéndose hasta su desaparición al alta.

Tras bolo intavenoso de suero glucosado 10%, se eleva la glucemia a **62 mg/dL**. Se le realiza bioquímica, con elevación de CK 1089 UI/L y resto normal. Cuerpos cetónicos en orina negativos. Hemograma normal.

Se realiza extracción de estudio de hipoglucemia (con glucemia 23 mg/dL), metabólico ampliado en sangre y orina, amonio y hemocultivo.

Estudio de Hipoglucemia**: Insulina 26. Cociente Insulina/Glucosa = 26/23 = 1,13**(>0,3). ACTH 11,4, Cortisol 13,1, GH 8,4, Peptido C 6,6. Hormonas tiroideas normales.

Estudio metabólico en sangre y orina: aminoácidos y ácidos orgánicos en orina y sangre normales. Perfil de acilcarnitinas, sialotranferrinas y actividad biotinidasa normales.

Amonio inicialmente de 159 µmol/L con reducción a 46 µmol/L cuatro días después.

Tras todo el amplio estudio analítico y los datos clínicos se confirma en la paciente el hiperinsulinismo neonatal con hipoglucemia precoz persistente sintomática, y estatus epiléptico secundario a la hipoglucemia.

Se cursa estudio genético a fin de encontrar causas moleculares de la afectación.

Se solicita un despistaje de anomalías cromosómicas mediante array CGH, con resultado normal, y estudio de metilación de la región 11p.15 y secuenciación de *CDKN1C* para descartar síndrome Beckwith-Wiedemann, ambos con resultado normal.

Finalmente se cursa estudio de exoma clínico a fin de dilucidar la causa genética.

Discusión: El hiperinsulinismo congénito es un trastorno con diversos orígenes genéticos, capaces de provocar un mismo cuadro sintomático. Todas las causas tienen en común ocasionar una alteración en la secreción de la insulina y la homeostasis de la glucosa. Hasta el momento es conocida la causa genética de al menos la mitad de los casos descritos, relacionándose con 14 genes. También Se ha observado hiperinsulinismo con hipoglucemia en algunos síndromes de sobrecrecimiento pre y postnatal, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann. La causa genética es desconocida todavía en el 50% de los casos, lo que sugiere que hay más genes o factores implicados. El laboratorio clínico es por tanto un elemento muy importante para el diagnóstico, seguimiento y manejo de este tipo de afección.

936
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CON CRIBADO NEONATAL NORMAL. ¿ES POSIBLE?

C. García Lacalle[1], V. Sánchez Escudero[1], M. Expósito Raspeño[1], G. Lorenzo Sanz[2], B. García Cuartero[2], A. González Vergaz[1].

[1]Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés; [2]Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: El hipotiroidismo congénito (HC) supone una causa prevenible de retraso mental por lo que el cribado neonatal constituye uno de los grandes éxitos de la medicina, y obliga a instaurar un tratamiento precoz, incluso antes del diagnóstico etiológico si éste no se realizado.

Objetivo: Determinar la forma de presentación y la evolución de los pacientes con cribado neonatal normal, diagnosticados antes de los 3 años de edad de hipotiroidismo primario no autoinmune.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes nacidos entre noviembre de 2002 y julio de 2017 con cribado de HC neonatal negativo.

Población:

Niños diagnosticados de hipotiroidismo no autoinmune en el periodo de lactante y en tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Criterios de exclusión: pacientes con riesgo aumentado de hipotiroidismo (pretérmino, peso al nacimiento <1500g, niños con cardiopatía, niños con síndrome de Down) o aquellos que precisaron ingreso en UCI neonatal.

Reevaluación a los 3 años de edad al suspender medicación mediante:

1. Determinación de TSH, T4Libre, anticuerpos anti-peroxidasa.
2. Gammagrafía tiroidea (I^{123}).
3. Panel de genes implicados en dishormonogénesis (cuando la gammagrafía era sugerente de este trastorno).

Resultados: Población estudiada: 47 pacientes.

Motivo de consulta: antecedente materno de enfermedad tiroidea (34,7%), estancamiento pónderoestatural (32,7%), retraso psicomotor (24,7%).

Resultados tras reevaluación a los 3 años:

- 20 pacientes, todos con glándula eutópica, no requirieron tratamiento definitivo, y se diagnosticaron de HC transitorios.
- 27 pacientes precisaron reiniciar tratamiento por presentar TSH ≥10 µU/mL y/o T4Libre <0,9ng/mL, siendo por tanto HC permanentes.

De los HC permanentes, 2 pacientes fueron diagnosticados de Síndrome de DiGeorge y de Síndrome de Dravet respectivamente.

23 pacientes mostraban alteraciones en la gammagrafía: 4 con disgenesia tiroidea (2 tiroides sublingual y 2 hipoplasia tiroidea). En el resto se realizó el panel de dishormonogénesis detectando 2 variantes patogénicas (*gen TSHR*) y 8 variantes de significado incierto (*gen TSHR* (3), *DUOX2*(2), *TG* (1), *TPO* (1), *SLC5A5*(1).

Los resultados de datos clínicos y analíticos aparecen en la siguiente tabla:

	HIPOTIROISIMO PERMANENTE (27 Casos)	HIPOTIROISISMO TRANSITORIO (20 Casos)	*Sig.*
DATOS CLÍNICOS			
Sexo (varones/ mujeres)	15/12	10/10	*ns*
Edad al diagnóstico (meses)	10.4±8.91	13.56±13.79	***0.009***
MOTIVO DE CONSULTA (casos)			
Hijo de madre con enfermedad tiroidea	11	6	
Estancamiento ponderoestatural	7	9	
Retraso psicomotor	6	1	
Estreñimiento	3	0	
Otros	2	4	
Dosis máximas de Levotiroxina	3.0µg/Kg/d	2.5µg/Kg/d	*0.06*
DATOS ANALÍTICOS			
TSH inicial (µU/mL)	12.72±4.24	10.64±1.87	***0.02***
T4Libre inicial (ng/dL)	1.11±0.17	1.2±0.15	*ns*

Conclusiones: El antecedente de enfermedad tiroidea materna ha sido el motivo más frecuente de consulta.

Los diagnósticos etiológicos más frecuentes han sido las disgenesias tiroideas y las dishormonogénesis.

Aunque el cribado de hipotiroidismo congénito en el neonato sea normal, hay que valorar la función tiroidea, de forma precoz, ante la mínima sospecha clínica (retraso psicomotor, estreñimiento, etc)..

Los valores elevados de TSH al diagnóstico, los requerimientos mayores de levotiroxina y los antecedentes maternos de enfermedad tiroidea pueden ser factores de riesgo de hipotiroidismo primario permanente, siendo estos pacientes candidatos a un seguimiento más estrecho.

937
IL-6 Y PH EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL: ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y RELACIÓN CON OTRAS VARIABLES

T. Viñambres Sánchez, C. Pérez Portugués, S. Muñoz Peña, G. Agramunt García-Sala, R. Venta Obaya.

Hospital San Agustín, Aviles.

Introducción: La determinación del pH en sangre de cordón de recién nacidos (RRNN) se utiliza como marcador de asfixia intraparto (pH<7). También se realiza una exploración física cuantificada como puntuación Apgar a los 5 minutos de vida (Apgar5') que, aunque no es una herramienta precisa, un valor inferior a 7 aumenta el riesgo de necesitar soporte respiratorio. Se registra además el tiempo de rotura de bolsa (TBR) hasta el alumbramiento, siendo 18 horas el punto de corte a partir del cual aumenta el riesgo de infección por estreptococo.

La producción de interleukina 6 (IL-6) es inducida durante las reacciones inflamatorias alcanzando su máxima concentración transcurridas 3 horas del evento desencadenante. Dado que la inflamación fetal guarda una estrecha relación con la morbilidad neonatal, la IL-6 se estudia como marcador precoz de mortalidad y riesgo de sepsis neonatal.

Objetivos: Realizar un análisis descriptivo de los valores de pH e IL-6 en sangre de cordón. Estudiar su relación con el TRB y el Apgar5', así como su capacidad para predecir la necesidad del RN de ser reanimado y/o ingresar.

Materiales y métodos: Fueron determinados el pH y los niveles de IL-6 en 43 muestras de sangre de cordón durante el 2020; de las historias clínicas de los RRNN se extrajeron el resto de variables de estudio.

El tratamiento estadístico de los datos se llevó a cabo en SPSS. Se estudió la normalidad de las variables mediante el test de Shapiro-Wilks, presentando las variables una distribución no Gaussiana. La comparación de las medianas de pH e IL-6 para las distintas categorías de las demás variables a estudio (TBR, APGAR5', como covariables independientes y reanimación e ingreso como variables dependientes) se realizó mediante el test de Kruskall-Wallis y Mann-Whitney. La correlación entre pH e IL-6 se evaluó mediante el test de Sperman. En todos los casos se consideró como estadísticamente significativa una $p<0.05$.

Resultados: Las medianas de pH resultó 7.305 (rango intercuartílico=0.072) y la de IL-6 3.01 pg/mL (rango intercuartílico=6.22); no se observa correlación entre ellas (ρ de Spearman =-0.186).

El estudio de las dos variables frente a las distintas categorías de TBR y APGAR5' así como entre los individuos que fueron o no reanimados y/o ingresados al nacer concluye que no hay diferencias significativas en ninguno de los casos.

A diferencia del pH donde no se encuentran valores atípicos, se han encontrado cuatro valores de IL-6 (137.8pg/mL, 38.6pg/mL, 79.68pg/mL, 50.74pg/mL) sin que se hayan podido relacionar con las variables dependientes estudiadas debido al escaso número de muestra.

Conclusiones: Este estudio permite conocer la distribución de valores de pH e IL-6 en la población estudiada, lo que resulta de interés para mejorar la evidencia disponible en la elaboración de rangos de normalidad. La IL-6 se muestra como variable independiente del pH y la presencia de valores atípicos (>p95) sugiere que podría ser un predictor de evolución del RRNN en el postparto a valorar en estudios con mayor número de casos.

Bibliografía:

- Ahlberg, M., Elvander, C., Johansson, S. Una política de análisis rutinario de gases en sangre del cordón umbilical redujo las muestras faltantes de partos de alto riesgo. Acta Paediatr 2017; 106: 43.
- Martínez Nada, S., Elizari Saco, M.J., Fernández Delclos, D. Determinación de interleucina 6 en sangre de cordón en prematuros, como indicador precoz de morbilidad neonatal. An Pediatr (Barc). 2008;68(3):218-23.
- Su, H., Chang, S-S., Han, C-M., Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis - a systemic review and meta-analysis. Journal of Perinatology (2014), 268-274.

938
IMPLANTACIÓN DEL CRIBADO DE LA DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA EN UN PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL

A. González Delgado, G. Hernández Barroso, N. Rodriguez Garcia, M. Reverón Rodríguez, C. Ferrer Moure, F. Gómez Bernal.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

Introducción: El cribado neonatal es una de las prestaciones básicas de la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud que se desarrolla a través de programas poblacionales para la detección precoz de determinadas enfermedades en todos los recién nacidos vivos en la fase presintomática de las mismas. Su diagnóstico y tratamiento precoz permite un mejor manejo de la enfermedad y evita en la mayoría de los casos el desarrollo de los síntomas, reduciendo su tasa de morbimortalidad. En nuestra comunidad, el pasado año incorporó a su programa de cribado neonatal la detección de la deficiencia de biotinidasa. Se trata de un error del metabolismo que afecta al reciclaje de la biotina. La biotinidasa actúa sobre los biotinilpéptidos y la biocitina para liberar la biotina, necesaria en la activación de carboxilasas involucradas en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos. Estos niños suelen debutar entre la primera semana de vida y los dos años con afectación neurológica y dérmica principalmente.

Objetivos: Análisis descriptivo del impacto de la implantación de una nueva enfermedad en un programa de cribado neonatal.

Material y método: El cribado neonatal de la deficiencia de biotinidasa se lleva a cabo con la determinación semicuantitativa de la actividad de la biotinidasa por un ensayo fluorimético en la que se utiliza la biotinil-6-aminoquinolina como sustrato con el kit X. Se analizaron 8180 primeras muestras de sangre seca en papel obtenida del talón del recién nacido entre las 48 y 72 horas de vida desde octubre de 2021 hasta abril de 2022.

Resultados: Las muestras analizadas presentaron una actividad de biotinidasa media de 155,7U. Se solicitaron 45 segundas muestras (0,6%) al presentar una actividad

de biotinidasa inferior a 58,5U (cutoff establecido según especificaciones técnicas). 8 de las 45 segundas muestras reclamadas volvieron a presentar un valor de actividad de biotinidasa inferior al punto de corte. Estos casos fueron derivados a las unidades clínicas de referencia para su comprobación mediante determinación de actividad de biotinidasa en suero por colorimetría y estudios genéticos. Estos casos presentaban una actividad media de 49,1U, compatible con posible deficiencia parcial de biotinidasa.

Con las muestras analizadas hasta el momento se procedió al ajuste del punto de corte para el cribado de esta enfermedad en base al percentil 0,5 de nuestra población y el valor de alerta para remitir los casos directamente a la unidad clínica sin previa solicitud de segunda muestra con el 10% del valor medio de la población de referencia. En nuestro caso se estableció como valor de decisión para comprobación con segunda muestra el valor de 57,5U y como valor de alerta para derivación directa 10,3 U.

Conclusión: La ampliación de los programas de cribado neonatal con enfermedades que cumplan criterios para participar en dichos programas y teniendo en cuenta que muchas de ellas ya están instauradas en otras unidades de cribado, supone una necesidad de primer orden para lograr la equidad en programas de cribado poblacional a nivel nacional y la detección de posibles casos en la fase presintomática.

Bibliografía:

- Strovel ET. Laboratory diagnosis of biotinidase deficiency, 2017 update: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2017
- Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal del déficit de biotinidasa. Ministerio de Sanidad, 2020.

939
IMPORTANCIA DE MARCADORES CARDIACOS Y MDW PARA UN DIAGNOSTICO PRECOZ DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO

M. Ormazabal Monterrubio, C.I. Esparza Del Valle, G. Velasco De Cos, R.J. García Martínez, P. Martín Audera, R. García Sardina, A.M.L. Padilla Jimenez.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción: Es sabido que la infección por el coronavirus (SARS-CoV-2) en población pediátrica cursa de forma general de manera leve, aunque un número limitado de niños tras superar la infección desarrollan Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (SIMP). Esta parece ser una complicación relativamente rara (< 1%).

Son datos de especial interés en la sospecha de SIMP: presencia de síntomas gastrointestinales, reactantes de fase aguda elevados, dímero D elevado, hipotensión, disfunción miocárdica, elevación de transaminasas y, linfopenia, neutrofilia, anemia y trombocitopenia entre otros.

Este muestra rasgos clínicos y analíticos similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki (EK), el síndrome de shock tóxico (SST) o síndromes de activación macrofágica (SAM). Puede ser un reto diferenciar entre la EK y el SIMP, especialmente porque una mayor parte de la población pediátrica ha estado expuesta al SARS-CoV-2.

Exposición del caso: Niña de 11 años de edad, con antecedente de infección por SARS-CoV-2 apenas sintomático. Acude a urgencias por fiebre de dos días y medio de evolución de hasta 39,6ºC y abdomialgia. Se le realiza ecografía y analítica, en el que destaca una elevación de PCR de 7,6 mg/dL (0,1 – 0,5 mg/dL), con diagnóstico de adenitis mesentérica, por lo que se decide ingreso para ver evolución.

A las 24 horas postingreso persiste la fiebre, presentando empeoramiento del estado general e hipotensión.

Ante los antecedentes clínicos descritos (correspondientes al día 1) la paciente es ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP) y diagnosticada de SIMP vinculado a SARS-CoV-2 con afectación cardiológica, por lo que se inicia tratamiento oportuno.

	PCR (0,1 – 0,5 mg/dL)	NT-proBNP	TROPONINA I ULTRASENSIBLE (≤ 40 ng/L)	MDW
DÍA 1	10,2 mg/dL	8723 pg/mL	58 ng/L	31,9 %
DÍA 2	10,0 mg/dL		672 ng/L	24,9 %
DÍA 3	5,4 mg/dL		374 ng/L	
DÍA 4	3,3 mg/dL		612 ng/L	
DÍA 5	2 mg/dL	475 pg/mL		
DÍA 6	1,4 mg/dL		569 ng/L	17 %
DÍA 7	1 mg/dL		331 ng/L	21,6 %
DÍA 8			233 ng/L	17 %
DÍA 9 (ALTA)	< 0,4 mg/dL		71 ng/L	

Discusión: Ante la llegada de un paciente pediátrico al hospital que ha pasado la infección recientemente de SARS-CoV-2 y presenta síntomas gastrointestinales, actualmente se debe incluir el SIMP dentro del diagnóstico diferencial. Para ello es fundamental solicitar marcadores cardíacos junto con los de infección e inflamación y hepáticos ya que van a ser los que nos alerten de la complicación más grave en estos niños que es la afectación cardiaca, no presente en otras alteraciones gastrointestinales que debutan con los mismos síntomas. Aunque el uso del parámetro de investigación MDW (ancho de distribución monocitaria) proporcionado por el hemograma no está indicado en niños, en nuestro caso vemos una buena correlación con la evolución tal como se ha descrito en algunos estudios en progreso. Es necesario el estudio de un mayor número de casos para definir que parámetros bioquímicos serán más útiles como predictores de evolución.

Bibliografía:

- García-Salido A et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS) [Spanish consensus document on diagnosis, stabilisation and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS)]. An Pediatr (Engl Ed). 2021 Feb;94(2):116.e1-116.e11.

940
INCORPORACIÓN DE LA DETERMINACIÓN DE TIROXINA TOTAL EN UN PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL

A. González Delgado, G. Hernández Barroso, M. Reverón Rodríguez, Y. Fernández Cladera, E. Laburu Dañobeitia.

Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna.

Introducción: El hipotiroidismo congénito (HC) se caracteriza por una hipofunción de la glándula tiroides causada por una producción insuficiente de las hormonas tiroideas, por una resistencia a su acción o por una alteración en su metabolismo. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para un adecuado desarrollo cerebral y la inclusión de esta enfermedad en los programas de cribado neonatal ha permitido reducir la causa más frecuente de retraso mental prevenible y tratable. El cribado de esta enfermedad en nuestra comunidad se lleva a cabo con la determinación de tirotropina (TSH) en la muestra de sangre de talón. Con la actual estrategia es posible detectar los casos de HC primario (HCP), pero no permite la detección del HC central (HCC).

Objetivos: Evaluar el impacto de la incorporación de la determinación de tiroxina total (T4T) junto a la determinación de la TSH en el cribado neonatal del HC.

Material y métodos: La determinación de T4T se llevó a cabo por un ensayo de inmunofluorescencia. Para el cálculo del punto de corte se utilizó el percentil 10 de 377 primeras muestras. Para estudiar la tasa de falsos positivos y falsos negativos de casos con valor de TSH próximo al actual punto de corte (10 µUI/mL), se seleccionaron y analizaron 54 muestras adicionales con un valor de TSH ≥8 µUI/mL. Para el estudio de los posibles casos de HCC, se seleccionaron y analizaron 330 con valor de TSH<1 µUI/mL. Se analizaron un total de 761 muestras.

Resultados: Se estableció como punto de corte para la T4T 8 µg/dL. Las características de la población analizada se detallan en la siguiente tabla:

	T4T (µg/dL)	TSH (µUI/mL)
Media	12,9	3,3
Mínimo	3,7	0,01
Máximo	49,8	9,9
Deviación estándar	4,5	1,8

De las muestras seleccionadas con TSH ≥8 µUI/mL, 3 presentaron un valor de TSH>100 µUI/mL, por lo que se derivaron directamente a las unidades clínicas confirmándose el diagnóstico de HC sin necesidad de segunda muestra. 24 muestras presentaron un valor de TSH entre 10-25 µUI/mL, por lo que se solicitó segunda muestra para su comprobación con resultado normal. Todas ellas presentaron un valor de T4T>8 µg/dL en la primera muestra lo que descartaría la solicitud de segunda muestra con la nueva estrategia. El resto de muestras con valor de TSH entre 8-10 µUI/mL (n=27) también presentaron valor de T4T normal.

De las muestras con valor de TSH<1 µUI/mL, 249 presentaron un valor de T4T>8 µg/dL que descarta el HCC. El resto de las muestras (n=81) presentaron un valor medio de T4T de 5,9 µg/dL y cumplirían criterios de solicitud de segunda muestra para descartar HCC.

Conclusiones: En la muestra analizada, con la estrategia TSH+T4T, se evitaría la solicitud de segundas muestras en el 100% de los casos que presentan un valor elevado de TSH, ya que con la determinación conjunta de T4T se confirmaría/excluiría en todos los casos el HC sin necesidad de segunda muestra. Además, se podría detectar los casos de HCC con la solicitud de una segunda muestra en el 25% de los casos con TSH<1µUI/mL.

Bibliografía:

- Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito. Ministerio de Sanidad, 2021.

941
INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

M. Santés Bertó, Á. García Suquía, S. Sánchez Asís, M. Caimari Jaume, J.M. Riera Llodrà, R. Díez Dorado, A. Rosell Camps, D. Morell García.

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Introducción: En población pediátrica se utilizan rangos entre 50 y 150 µg/g de calprotectina fecal para definir la curación mucosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se ha asociado la obesidad, en adultos con EII, al incremento de complicaciones evolutivas y a la disminución de la tasa de remisión de su actividad.

Objetivos: Describir la influencia de la obesidad en la velocidad de recuperación mucosa de la EII, mediante la medición de calprotectina fecal en pacientes que acuden a una Unidad de Gastroenterología Pediátrica de un hospital terciario.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo realizado en pacientes con Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn entre 0-16 años. Se obtuvieron datos de 32 pacientes durante el periodo comprendido entre 2016 y 2021. Se excluyeron pacientes COVID-19 positivo y aquellos con pérdida del control evolutivo. Se consideró obesidad un peso ajustado por edad, sexo y altura superior al percentil 95 según curvas OMS.

Se determinaron los niveles de calprotectina fecal mediante enzimoinmunoensayo ELISA (Bühlmann,DSX Systems) e inmunoturbidimetría (BA200 BioSystems), con intervalos de medición de 20-11.000 µg/g heces, imprecisión intraensayo inferior al 4%; e inmunoglobulina A sérica mediante nefelometría (BN-II, Siemens). Se consideró curación mucosa una calprotectina inferior a 150 µg/g. Para el estudio comparativo se utilizó el test de Chi Cuadrado, el test exacto de Fisher y U de Mann-Whitney, considerando una significación estadística del 5%.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes (reclutamiento 1:8). En el grupo de obesos (10,7%), con edad de 10 años (p5:3,7;p95:11,8), un 67% fueron varones; en el grupo no obeso (89,3%), con edad de 13 años (p5:7;p95:16), fueron 68% varones, sin existir diferencias entre grupos.

No se encontraron diferencias significativas en el valor

inicial de calprotectina (µg/g) entre no obesos y obesos [1.800 (p5:444;p95:5.615) vs 1.700 (p5:766;p95:3.034)] respectivamente, ni en el valor alcanzado en la remisión mucosa [59 (p5:20;p95:113) vs 94 (p5:27;p95:147)] (p=0,71).

Se encontraron diferencias en la duración media del episodio, con seguimiento de 2 a 36 meses, entre no obesos y obesos, siendo superior en estos últimos [6 (p5:2;p95:19) vs 13 (p5:11;p95:34)] (p=0,005). La velocidad de recuperación mucosa, medida por seriación mensual de resultados de calprotectina fecal respecto al valor inicial del episodio, fue 5 veces superior en el grupo no obeso (p=0,18).

Se subanalizó diagnóstico, existencia de tratamiento y niveles séricos de Inmunoglobulina A (mg/dL) intergrupo:

Variables	Obesos (n=3)	No obesos (n=25)	p
Colitis Ulcerosa(n=11)	1 (33%)	10 (40%)	0,83
Enfermedad Crohn(n=15)	2 (67%)	13 (52%)	0,63
Colitis inespecífica(n=2)	0	2 (8%)	0,61
Infliximab/Adalimumab	1 (33%)	12 (52%)	0,54
IgA (no tratados)	214 (186-241)	157 (151-162)	0,033

Conclusiones: Parece existir un impacto negativo de la obesidad infantil en la velocidad de recuperación mucosa de episodios clínicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, considerando la monitorización aislada de calprotectina fecal. Este retraso en la remisión aumentaría el tiempo de inflamación intestinal y podría explicar las diferencias en los niveles de inmunoglobulina A sérica en pacientes no tratados. Estos datos son preliminares y requieren validación en estudios más amplios, incluyendo mayor número de pacientes obesos.

Bibliografía:

- Foster AJ, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements for predicting relapse in pediatric Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol* 2019; 25(10):1266-1277.
- Hayashi R, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease patients with immunoglobulin A nephropathy. *Intest Res* 2021;19(4):430-437.

942
INFLUENCIA EL SARS-COV-2 EN EL DEBUT DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 INFANTIL

C. García Lacalle, V. Sánchez Escudero, A. González Vergaz.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción: La susceptibilidad de las células pancreáticas β a la infección por el SARS-CoV-2 puede llevar al desarrollo de una diabetes, relacionada con esta infección, o desencadenar el debut de una diabetes Mellitus tipo 1 (DM1).

Objetivo: Valorar la influencia de la pandemia por el SARS-CoV-2 en la forma de presentación de la DM1 y en la reserva pancreática en el momento del diagnóstico.

Materiales y métodos: Población de estudio:

Niños menores de 16 años, con debut de DM1 divididos en dos grupos.

- Grupo A (prepandemia): debut entre el 01/01/2018 y el 31/12/2019
- Grupo B (pandemia): debut entre el 01/01/2020 y el 31/12/2021

Datos clínicos:

- Se define situación de cetoacidosis diabética (CAD) utilizando los criterios de la ISPAD (Hiperglucemia > 200 mg/dL. pH venoso < 7.3 o bicarbonato < 15 mmol/L. Cetonemia o cetonuria).

Estudios analíticos:

- Se realiza la determinación de: glucosa, HbA1c, gasometría venosa, insulina y el péptido C (Cobas 601 Roche), cetonemia en muestra de sangre capilar (Freestyle optium neo (Abbot).
- En situación de normoglucemia durante la primera semana del ingreso se determinó la reserva pancreática valorando la concentración de péptido C basal y a los 6 minutos tras la administración de 0,03 mg/kg de glucagón iv (máximo 1 mg).

Análisis estadístico: se realizó con el programa SPSS.21. Significación estadística p <0,05.

Resultados:

- Se recogieron 31 pacientes (13 en el Grupo A, y 18 en el Grupo B). 71 % varones.
- Edad media 9,5 años ±4,0 (rango 1,3-16). No existían diferencias significativas en cuanto a la edad ni el sexo entre ambos.

Los resultados en cuanto a la forma de presentación y de los datos analíticos durante el debut de la DM1 aparecen en la siguiente tabla.

	GRUPO A (prepandemia)	GRUPO B (pandemia)	*sig*
PRESENTACIÓN CLÍNICA EN EL DEBUT DIABÉTICO			
CAD al diagnóstico (%)	23	66	*P=0.01*
Hiperglucemia con cetosis (%)	27.7	38.4	*ns*
Hiperglucemia sin cetosis (%)	38.4	5.5	*ns*
DATOS ANALÍTICOS			
Glucosa (mg/dL)	380,3	477,6	*p=0,05*
PH	7,34	7,24	*P=0,01*
Bicarbonato (mmol/L)	18,8	15,5	*ns*
Exceso de bases (mmol/L)	-5,5	-10,9	*ns*
Cetonemia	1,9	4,4	*p=0,007*
HbA1c (%)	10,98	12,19	*ns*
Insulina basal (µU/mL)	4,81	4,52	*ns*
Péptido C basal (ng/mL)	0,69	0,50	*ns*
Reserva pancreática péptido C 6 min (ng/mL)	1,98 ±0,34	1.75±0,26	*P=0.04*

ns: no significativo.

- No se observaron diferencias significativas en los requerimientos de insulina al alta entre los pacientes del grupo A (0,63 UI/kg/d ±0,26) y los del grupo B (0,78 UI/kg/d ±0,28) (p=015).

Conclusiones: En el grupo de niños en los que la DM1 ha debutado durante la pandemia por SARS-CoV-2 observamos que:

- Hay mayor gravedad en la forma de presentación de la enfermedad, con un 66,6% de cetoacidosis diabética versus a un 23,0% en años previos.
- La CAD ha sido la manifestación clínica más frecuente en el debut que, además, ha aumentado respecto a los

años prepandemia.
- Tienen un péptido C basal y tras glucagón menor, que justificarían la mayor incidencia de cetoacidosis y que traducirían una menor capacidad residual de producción de insulina endógena.

943
LA HIPERFOSFATASEMIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA, A PROPÓSITO DE UN CASO

M. Kassih Ibrahim, T. Hernández Lemes, N. Andrés Miguel, C. Tapia Artiles, E. Juárez López, J. Paco Ferreira, H. Cabrera Valido, T. Dorta Ramos.

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas.

Introducción: La actividad de la Fosfatasa Alcalina (FA) en sangre es uno de los parámetros más solicitados en los laboratorios de bioquímica clínica. Aunque las diferentes isoenzimas de FA se pueden encontrar en prácticamente todos los tejidos del organismo, la actividad medida en sangre procede principalmente de las formas ósea y hepática.

Elevaciones de la FA se pueden observar en estados fisiológicos como el embarazo o el crecimiento óseo. Sin embargo, en la práctica clínica, su utilidad radica principalmente en el diagnóstico y seguimiento de patologías óseas y hepatobiliares. Existen otras causas menos frecuentes que también producen elevaciones de dicha enzima, destacando en edad pediátrica la hiperfosfatasemia transitoria de la infancia.

Exposición del caso: Lactante de 9 meses, con antecedentes de ingresos por sepsis de origen urinario, infección diseminada y meningitis por Escherichia coli con episodio convulsivo secundario controlado. Actualmente en seguimiento por consultas externas y tratamiento con Vitamina D y Levetiracetam.

En una analítica de control, destaca la presencia de niveles muy elevados de FA de 3989 U/L. El resto de los parámetros bioquímicos analizados (incluyendo enzimas hepáticas, bilirrubina, Vitamina D y PTH) no presentaban alteraciones significativas.

El paciente no ha tenido ninguna complicación reciente y no presenta clínica que sugieran la presencia de una enfermedad hepática o renal. Para determinar el origen de la elevada actividad FA observada, la muestra fue remitida a un laboratorio externo para determinar las diferentes isoenzimas de FA mediante electroforesis.

En el estudio realizado, se observó una imagen distinta a la habitual, con intensas bandas compatibles con origen hepático (42%) y óseo (58%). En muestras con valores normales de FA, se presentan habitualmente discretas bandas de origen hepático (16-84%) y óseo (20 – 75%). En niños, la imagen observada en nuestro suero problema es compatible con hiperfosfatasemia transitoria de la infancia.

Ante la falta de clínica sugestiva de alteración ósea o hepatobiliar, desde el laboratorio se recomendó repetir el análisis en un periodo 2-3 meses. En el análisis realizado pasados los dos meses, se observó una normalización de los valores de FA, confirmando la sospecha de hiperfosfatasemia transitoria de la infancia.

Discusión: La hiperfosfatasemia transitoria de la infancia, es un cuadro benigno y autolimitado, que se da principalmente en niños menores de 5 años. Se caracteriza por una marcada elevación de la FA en sangre en ausencia de una alteración ósea o hepatobiliar. Los niveles de la enzima suelen volver a normalizarse de forma espontánea al cabo de semanas o meses.

Dado que las elevaciones de FA se producen en ausencia de una patología que los justifique, es probable que los clínicos consulten al laboratorio sobre dichos valores. Desde el Laboratorio Clínico, es importante que los facultativos especialistas sean capaces de reconocer dicha alteración y, en base a ello, realizar las recomendaciones adecuadas para evitar someter al paciente a otras pruebas e intervenciones innecesarias.

Bibliografía:

- Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan MM. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. Ten new cases and a review of the literature. Am J Dis Child. 1985 Jul;139(7):736-40. doi: 10.1001/archpedi.1985.02140090098042. PMID: 4014098.

944
NEFROPATIA PEDIÁTRICA. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL GLOMERULONEFRITIS ESTREPTOCOCICA/NEFROPATIA IGA, CASO CLÍNICO

E. Carballo González[1], I. Sánchez-Molina Acosta[1], C. Andrés Ledesma[1], S. Díez Espiga[1], M.J. Sánchez Soberón[2].

[1]Hospital Comarcal de Laredo, Laredo; [2]Centro de Salud Vargas, Santander.

Introducción: Las glomerulonefritis agudas postinfecciosas (GNAPI) traducen una lesión inflamatoria no supurativa de predominio glomerular desencadenada por una amplia variedad de gérmenes. La mayor parte de las GNAPI son causadas por estreptococos. La Glomerulonefritis aguda post estreptococica (GNAPE) sigue siendo la causa más común de síndrome nefrítico en niños. Los niños entre 4 y 14 años son los más frecuentemente afectados por la GNAPE. La nefropatía mesangial IgA se debe al depósito de IgA en el mesangio. La presentación clínica depende de la edad del paciente. En niños en más del 75% se presenta con hematuria macroscópica tras un episodio muy reciente de infección respiratoria o digestiva, y puede debutar con una glomerulonefritis rápidamente progresiva, como puede ocurrir en GNAPE.

Exposición del caso: Niño de 10 años. Antecedentes personales: Vacunación correcta. Resto sin interés.

Acude a urgencias derivado de Atención Primaria (AP) por episodio de macrohematuria, coincidiendo con estado febril y odinofagia que debutó en las 24h anteriores. La analítica de la función renal se encuentra dentro de los valores de normalidad y presenta a destacar en la analítica de orina proteinuria de ++ y hematuria > 100 hematíes/campo. El cuadro se resuelve, encontrándose asintomático y con buen estado general. A las 3 semanas el niño acude nuevamente a urgencias derivado por pediatra de AP con nuevo caso de macrohematuria que coincide con episodio febril y catarro de vías altas, en la analítica de orina presenta coluria, proteinuria y hematuria de 50-60 hematíes/campo. En el sedimento se visualizan hematíes dismórficos. En analítica sanguínea cabe destacar ASLO (Anticuerpos Antiestreptolisina O) 29 UI/mL (Valor de Referencia < 250

FECHA	UREA	CREATININA	ASLO	Ag St Pyogenes	HEMATURIA -DISMORFICOS	PROTEINUIRA
04-abril	22 mg/dl	0.53 mg/dl	29 UI/mL	Negativo	>100 hematíes/c No se valoran dismórficos.	++ (100 mg/dl)
26-abril	-	-	-	-	50-60 hematíes/c Presencia 30% dismórficos	+ (30 mg/dl)

Tabla 1.

UI/mL) y Test Antígeno Streptococo pyogenes negativo. (Tabla 1)

Se pauta tratamiento sintomático con paracetamol y vigilancia de signos de alarma, solicitándose interconsulta preferente en servicio de Nefrología pediátrica, con analítica previa y Ecografía, esta última resulta sin hallazgos patológicos.

En la consulta de Nefrología pediátrica, con los datos de las pruebas solicitadas se le diagnostica de Nefropatía mesangial IgA, haciendo hincapié en control intensivo de los procesos infecciosos de vías aéreas, y seguimiento por este servicio cuatrimestralmente con analíticas de orina.

Discusión: El papel del laboratorio para el diagnóstico diferencial en las glomerulonefritis es básico en estos casos pediátricos asociados a infección. Ante un cuadro de hematuria macroscópica con antecedentes o coincidencia de cuadro febril y/o síndrome catarral, se puede hacer un diagnóstico diferencial con bastante certeza, realizando analítica de orina observando junto con la hematuria y proteinuria, la existencia de hematíes dismórfico, y en la analítica sanguínea analizar además de la función renal, el ASLO y el Antígeno del Streptococo pyogenes. Esto permitirá al clínico su diagnóstico precoz y tratamiento para así poder valorar la evolución.

Bibliografía:

- GLOMERULONEFRITIS AGUDA POSTINFECCIOSA M.ª Ángeles Fernández Maseda, Francisco Javier Romero Sala. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital San Pedro de Alcántara. Complejo Hospitalario de Cáceres
- ELSEVIER: Anales de Pediatria Continuada. Vol. 12. Núm. 1. Páginas 1-9(Enero - Febrero 2014). Síndrome nefrítico. Mar Espino Hernández. Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España
- Nefropatía IgA. Mario Espinosa Hernández. Rosa Ortega. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

945
PACIENTE PEDIÁTRICO CON DOLOR LUMBAR IZQUIERDO. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Herrera Díaz, A. Bastida Sáenz, C. Molinuevo García, N. Herrera Aranda, A. Agirrebaltzategi Revilla, U. Unanue Miguel, M.C. De No Lengaran, A.I. Quinteiro García.

Hospital Txagorritxu, Vitoria.

Introducción: La cistinuria es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia de un caso por cada 7000 nacidos vivos, que ocasiona una elevada excreción urinaria de cistina, lisina, arginina y ornitina. Se caracteriza por un defecto en el transporte de cistina y de los aminoácidos dibásicos (arginina, lisina y ornitina) que afecta a su reabsorción en el túbulo renal y tracto gastrointestinal, como consecuencia de mutaciones en los genes SLC3A1 (cromosoma 2) y SLC7A9 (cromosoma 19).

La enfermedad se caracteriza por la presencia de litiasis hematúrica micro o macroscópica, cólico nefrítico (con o sin expulsión del cálculo) y dolor lumbar. Junto con infección urinaria, obstrucción de vías urinarias y fallo renal.

Los cristales de cistina se observan en medio ácido formando cálculos duros, radiopacos, de aspecto acaramelados y difícil fragmentación con litrotricia extracorpórea con ondas de choque (LEOC).

Exposición del caso: Paciente de 12 años que acude a su médico pediatra por dolor lumbar izquierdo que se irradia hacia el abdomen. Días antes acudió en dos ocasiones por dolor de costado y febrícula y horas más tarde por hematuria macroscópica sin coágulos y autolimitado, que coincide con dolor.

Como antecedentes personales presenta microhematuria en 2017 y seguimiento en oftalmología por hipermetropía y astigmatismo. Como antecedentes familiares, madre con hipertensión arterial en tratamiento, padre con antecedentes de litiasis renal y quiste renal, y abuelo materno con cáncer renal.

Se solicita analítica con bioquímica, hemograma y sistemático de orina, que refleja normalidad de todos los parámetros excepto para el sedimento de orina por presencia moderada de cristales de cistina.

Para complementar el diagnóstico se realizó la reacción de Brand con resultado positivo y cuantificación de la concentración de cistina en orina de 24 horas con resultado elevado de 759 mg/l.

Se examinó el perfil de aminoácidos en orina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrometría de masas, que evidenció la presencia de excreción aumentada de cistina junto con aumento de aminoácidos dibásicos (ornitina y lisina) que apoyaba el diagnóstico de cistinuria.

Ante la presencia de cristales de cistina y clínica asociada a afectación renal, desde urología se solicitó una ecografía abdominal que observa material ecogénico con sombra acústica posterior que ocupa casi la totalidad de los cálices y pelvis renal izquierdo, compatible con litiasis coraliforme.

Discusión: La presencia de cristaluria cistínica (cristal de forma hexagonal) en el examen microscópico de la primera orina de la mañana, se considera patognomónica de cistinuria. Se confirma por la detección de aminoácidos dibásicos y cistina en orina de 24 horas.

Debido a la gran cantidad de cálculos se llevo a cabo nefrolitotomía percutánea izquierda con éxito. El plan terapéutico se basó en hidratación oral de 2-4 litros al día, mantener el pH urinario entre 7-7,5 con comprimidos de citrato potásico para alcalinizar la orina, moderar el consumo de metionina, que es el precursor de cisteína y cistina y dieta baja en sal.

Bibliografía:

- Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Martínez de la Cámara y Salmerón J. Actualización de la cistinuria:

aspectos clínicos, bioquímicos y gené- ticos. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 317-326.

946
PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA (PEC) O PORFIRIA DE GÜNTHER. A PROPÓSITO DE UN CASO

F.J. García Fernández, I. Sanz Lobo, N. Trapiella Pereiro.

Hospital General de Tomelloso, Tomelloso.

Introducción: Las porfirias son un grupo heterogéneo de patologías que cursa con acúmulo de porfirinas debido un déficit en diferente enzimas de su metabolismo.

En porfiria eritropoyética congénita se observa un déficit parcial de la enzima uroporfirinógeno III sintetasa. Esta anomalía de carácter hereditario, cursa con una transmisión autosómica recesiva. Y con una incidencia muy baja (<1 / 1 000 000 según datos de orphanet).

Exposición del caso: Lactante sexo masculino de 4 semanas que debido a llanto continuo sus padres lo llevan a urgencias. Se observa la piel, y uñas azuladas y ampollas bajo las uñas. Se observa hipertricosis facial y alteraciones en las uñas

Padres sanos no consanguineos. Recién nacido a termino, sin alteraciones registradas durante el embarazo.

Al momento del examen físico se destacaba piel y uñas azuladas, lesiones dermatológicas.

Datos de laboratorio

En el Hemograma nos encontramos con hematies $2,7*10^6$/ uL (6% reticulocitos), hemoglobina 10,8 g/dL y trombocitopenia (plaquetas 980000/ul.).

En cuanto a la bioquímica llema la atención los valores de Haptoglobina 250 mg/dl, de las enzimas hepáticas GOT 42 UI/L y GPT 92 UI/L.

En orina de 24 horas Orina de color rojizo, macro y microscópicamente.

Se realiza la determinación de uroporfirinas en orina de 24 horas: 93 ug/24 h. Y en heces se obtiene un resultado de coproporfirinas 189.3 ug en 24 horas.

Conclusión: En primer lugar en función de los resultados obtenidos en el hemograma, y la bioquímica se orientó el estudio hacia anemia hemolítica. El estudio complementario con porfirinas en orina y en heces donde aparecieron aumentadas,junto con la clínica y sintomatología del paciente orientó el diagnóstico hacia una posible sospecha de porfiria, resultado comunicado al clínico al que se le aconsejó el estudio genético para confirmación del diagnóstico.

Se cita a los padres del paciente en consulta genética, donde se entrevista a los mismos y la realización del diagrama de la herencia no se detectan antecedentes familiares.,

Al no conocer caso índice se realiza la secuenciación de panel con las principales mutaciones asociadas a porfirias en edad pediátrica.

Los resultados confirman la sospecha. El paciente presenta una mutación en el gen *UROS3* lo que junto con la sintomatología y los datos de laboratorio confirma el diagnóstico de Porfiria Eritropoyética Congénita.

Se trata además de un caso clínico que pone de manifiesto la importancia del laboratorio para el diagnóstico de enfermedades con base bioquímica, metabólica y genética que al ser tan poco prevalentes pueden pasar desapercibidas o infradiagnosticadas por el clínico.

Bibliografía:

- Tavera Zafra, Mariela, et al. "Porfiria eritropoyética congénita (enfermedades de Günter): informe de un caso." *Dermatol. rev. mex* (1993): 510-2.
- Maldonado, Silvia M., et al. "Enfermedad de Günter." *Arch. argent. dermatol* (1998): 183-7.
- Miquel, J., and S. Barbarot. "Dermatología neonatal." *EMC-Dermatología* 52.1 (2018): 1-27.

947
RECIÉN NACIDO CON "MADD-LIKE" POR MUTACIONES EN EL GEN *FLAD1*

M. Piedelobo Cózar[1], M.M. González-Estecha[1], N.V. Ortiz Cabrera[2], C. Rodríguez Hernández[1], M. Arriba Doménech[1], C. Puertas López[1], M. García Gámiz[1].

[1]Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; [2]Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción: La deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD) es un defecto de la β-oxidación de ácidos grasos generalmente debido a trastornos en el complejo mitocondrial ETF/ETF-QO (flavoproteína de transferencia de electrones; flavoproteína de transferencia de electrones-ubiquinona oxidorreductasa).

Sin embargo, en los últimos años mutaciones en el gen *FLAD1*, que codifica la enzima flavina adenina dinucleótido sintetasa, se han asociado con un fenotipo “MADD-like”.

Los defectos de la β-oxidación de ácidos grasos originan el acúmulo de acilcarnitinas y acilglicinas formando perfiles característicos de cada deficiencia enzimática y se pueden identificar en orina, plasma o sangre impregnada en papel.

En la MADD se produce la acumulación de acilcarnitinas de cadena corta, media y larga en sangre. También se produce un aumento en orina de ácidos dicarboxílicos de 5 a 10 átomos de carbono y de acilglicinas. Puede cursar con acidosis con anión gap aumentado, hipoglucemia hipocetósica y ausencia de cetonuria.

Exposición del caso: Llevamos a cabo el cribado de enfermedades congénitas del metabolismo mediante la determinación de concentraciones de aminoácidos y acilcarnitinas en muestras de sangre seca en papel mediante espectrometría de masas en tándem.

Presentamos un recién nacido varón con 38 semanas de gestación y 3160 g de peso que en la muestra tomada a las 48 horas de vida presentó un perfil de acilcarnitinas propio de deficiencia de acil CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCAD) con octanoil-(C8), hexanoil-(C6), decanoil-(C10), decenoilcarnitina (C10:1) y el cociente C8/acetilcarnitina (C2) por encima del percentil 99,5%, nuestro punto de corte. También presentaba niveles de C5 compatibles con acidemia isovalérica.

En una segunda muestra (14 días de vida), estos marcadores tenían valores normales excepto C10, ligeramente por encima del punto de corte. El valor de C5 también había aumentado. En una nueva muestra (46 días de vida), presentó niveles de los marcadores MCAD aumentados y C5 elevada.

El recién nacido fue remitido a la unidad de seguimiento. En las pruebas de segundo nivel presentó una excreción

normal de ácidos orgánicos y ligeramente elevada de glutarilcarnitina (C5-DC) en orina y concentraciones ligeramente elevadas de C6, C8, C10 y dodecanoilcarnitina (C12) en plasma.

Estas determinaciones se repitieron un mes después con los mismos resultados.

Se realizó el estudio genético con los siguientes hallazgos: Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa por déficit de flavina adenina dinucleótido sintetasa. Gen afectado: *FLAD1* (NM_025207.5); OMIM : 610595; Localización: 1q21.3; Herencia: autosómica recesiva.

El estudio genético confirma que el recién nacido presenta la variante c.745C>T (p.Arg249Ter) en el alelo paterno y la variante c.1555-3C>G en el alelo materno. Las evidencias indican que ambos cambios son variantes patogénicas (clase 1)**.

Discusión: Este caso pone de relieve la dificultad que a veces implica la interpretación de los perfiles de acilcarnitinas obtenidos en los programas de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo. Dada la alteración de los mismos, aún sin un patrón definido, es importante derivar estos niños a unidades de seguimiento especializadas, en este caso fue el estudio genético el que finalmente estableció el origen de las alteraciones observadas en el cribado neonatal.

Bibliografía:

- Prasun P. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency.2020 Jun 18. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/> [Consulta: 16 de mayo de 2022]
- Muru K. et al. FLAD1-associated mjltiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening. Molecular Genetics & Genomic Medicine. 2019;7e915.
- <https://www. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mgg3.915> [Consulta: 16 de mayo de 2022]
- Cocho JA. et al. (2018). *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. 2ª Edición.* Madrid. AECOM.

948
REVISIÓN CASOS DE ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I (OMIM 231670)

M. Capilla Diez, A.M. Roldan Cabanillas, M.J. Aguilar Castillo.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: La aciduria glutárica tipo I (AG I) es un error congénito del metabolismo, asociado a la vía de degradación de los aminoácidos lisina, hidroxilisina y triptófano. En esta enfermedad se produce un déficit enzimático correspondiente al enzima glutaril-CoA deshidrogenasa (GCDH) que actúa deshidrogenando y descarboxilando el glutaril-CoA en la vía de degradación de éstos aminoácidos.

Se acumulan algunos ácidos orgánicos como ácido glutárico, 3- hidroxiglutárico y junto al glutaril-CoA son neurotóxicos.

La AG I presenta principalmente sintomatología neurológica y puede presentarse de forma aguda, subaguda, crónica y progresiva.

Se han descrito casos diagnosticados a partir de cribado neonatal ampliado y otros a partir de análisis de ácidos orgánicos en orina. Podemos encontrar casos con excreción intermitente, formas tardías o leves.

Objetivos: Revisión de los casos de AG I en nuestro hospital para comparar y ver si hay relación en los perfiles de acilcarnitinas en sangre seca y ácidos orgánicos en orina.

Material y métodos: Se realiza un estudio observacional restrospectivo revisando las historias clínicas de enfermedades metabólicas diagnosticadas a partir de cribado neonatal ampliado entre los años 2010 y 2021.

Se revisan los perfiles de acilcarnitinas en muestras de sangre seca impregnada en papel, analizadas por espectrometría de masas en tándem.

Se revisan los perfiles de ácidos orgánicos en orina de estos mismos pacientes, realizados como pruebas de segundo nivel mediante cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas.

Resultados: Observamos que los 8 pacientes tienen niveles elevados de glutarilcarnitina (C5DC) y los cociente que aportan especificidad están elevados (C5DC/COH, C5DC/Co, C5DC/C8, C5DC/C16, C5DC/C3DC).

Todos los valores de C5DC están por encima del valor de referencia (> 0.4).

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	VALORES DE REFERENCIA
SEXO	M	F	F	F	F	F	M	F	
AÑO PRUEBA CRIBADO	2019	2019	2018	2016	2012	2012	2011	2011	
C5DC	1.13	1.60	1.08	6.45	0.98	1.45	0.55	4.09	>0.4 µmol/L
C5DC/C5OH	6.83	17.61	9.08	40.87	9.33	11.34	-----	-----	> 5
C5DC/Co	0.06	0.72	0.061	0.43	------	----	-----	-----	> 0.03
C5DC/C8	32.89	55.92	22.15	105.87	44.69	43.87	9.58	115.69	>5
C5DC/C16	0.48	7.38	0.36	1.87	0.6	0.68	0.31	1.79	>0.12
C5DC/C3DC	26.35	90.89	31.45	184.51	------	-----	------	-----	>6
Ácido glutárico	37	1701	5	6095	9	241	No se detectan	1166	0-5
Ácido 3-OH-glutárico	44	106	13	251	16	49	No se detectan	110	0-11
Clasificación tipo AG I	Clásica	Clásica	Baja excretora	Clásica	Baja excretora	Clásica	Baja excretora	Clásica	

(Comunicación 948)

Se observa mayor especificidad cuando el cociente C5DC/C5OH es > 5 ó >7.

Conclusiones: El cribado neonatal ampliado es una herramienta útil y necesaria para el diagnóstico neonatal de éste y otros muchos errores innatos del metabolismo, los cuales necesitarán tratamiento inmediato.

Es muy importante que el facultativo encargado de validar la prueba conozca los perfiles de acilcarnitinas propios de esta enfermedad.

Queremos destacar la especificidad de los cocientes (C5DC/COH, C5DC/Co, C5DC/C8, C5DC/C16, C5DC/C3DC) para apoyar en el diagnóstico tras el incremento de C5DC.

Bibliografía:

- A. Ribes, Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la aciduria glutárica tipo I, Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo 2ª Edición, 2018, 205-218.
- P. Quijada Fraile, Aciduria glutárica tipo 1. Aciduria glutárica tipo 3. Acidurias 2-hidroxiglutáricas. Enfermedad de Canavan, Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias 5ª Edición, 2022, 475-490.

949
SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO SECUNDARIO A ENFERMEDAD REUMÁTICA

E. Ferreira Alonso, J.M. Blasco Mata, J. Iglesias Rodríguez, Ó.D. Pons Belda, M. Moreno Rodríguez.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

Introducción: El síndrome hemofagocítico (SHF) o linfohistiocitosis hemofagocitica (HLH) es un cuadro clínico causado por una respuesta inmune inadecuada a un desencadenante que genera una respuesta inflamatoria exacerbada. Puede ser de tipo primario, si existe alguna mutación genética; o secundario, si es desencadenado por un agente infeccioso, neoplásico, metabólico o reumatológico. En este último caso se denomina síndrome de activación macrofágica.

El cuadro clínico se caracteriza por una fiebre persistente, citopenias, hepatoesplenomegalia, adenopatías generalizadas y hemofagocitosis en diferentes tejidos. En el peor de los casos puede desencadenar incluso un fallo multiorgánico.

Para establecer el diagnóstico se debe confirmar con la detección de mutaciones genéticas específicas en el caso de formas primarias, o bien cumplir cinco de los ocho criterios propuestos por la guía HLH-2004 de la Sociedad del Histiocito:

1. Fiebre ≥ 38,5ºC
2. Hepatoesplenomegalia
3. Citopenias
   a. Hemoglobina ≤ 9 g/dl (en niños < 4 semanas hemoglobina < 10g/dl)
   b. Plaquetas < 100.000/µl
   c. Neutrófilos < 1000/µl
4. Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia:
   a. Triglicéridos en ayuno ≥ 265 mg/dL
   b. Fibrinógeno< 1,5g/L
5. Ferritina > 500 µg/L
6. CD25 soluble (IL-2) ≥ 2400 U/ml
7. Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK.
8. Fenómenos de hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo.

Exposición del caso: Paciente varón de 16 meses llevado al Servicio de Urgencias por fiebre de 11 días de evolución con exantema maculopapular generalizado. Los resultados de la analítica de urgencias mostraron elevación de reactantes de fase aguda y anemia, por lo que se decide su ingreso ante la sospecha de infección. Durante el ingreso presenta deterioro clínico con picos febriles que coinciden con la intensificación del exantema y aparecen múltiples linfadenopatías. Además, desarrolla artralgias en ambas rodillas que, tras descartar etiología infecciosa y neoplásica, resultan compatibles en la ecografía articular con una artritis idiopática juvenil de inicio sistémico o enfermedad de Still juvenil. Paralelamente, se realiza un aspirado de médula ósea y se observan focos aislados de hemofagocitosis. Se solicitan, los niveles de CD25 soluble (IL-2) resultando mayores de 2400 U/l. Se corrobora el diagnóstico de síndrome hemofagocítico al cumplir cinco de los ocho criterios requeridos.

Se lleva a cabo un screening de linfohistiocitosis hemofagocítica por citometría de flujo y un estudio de la expresión de perforina en células citotóxicas CD8 y NK, resultando ambas pruebas equivalentes a las de un control sano. Por ello, se descarta una posible causa primaria y se confirma un síndrome de activación macrofágica secundario a artritis idiopática juvenil de inicio sistémico.

El paciente es tratado con metilprednisolona, ciclosporina y bloqueantes de IL-1 e IL-6 mostrando mejoría clínica y analítica.

Discusión: El síndrome hemofagocítico puede tener un desenlace fatal si no es tratado a tiempo. Presenta un difícil diagnóstico dada la sintomatología inespecífica y puede confundirse con un brote de la propia enfermedad de base que lo desencadena. Los parámetros de laboratorio son imprescindibles para descartar otras etiologías infecciosas o neoplásicas y llegar al diagnostico definitivo.

Bibliografía:

- Henter JI et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagoytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:124-31.
- Nuñez E et al. Síndrome de activación macrofágica. Protoc diagn ter pediatr 2020; 2:89-100.

950
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO VINCULADO A SARS-COV-2 (SIMS-PEDS), A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

A.N. Baca Yépez, R. Alonso Díaz, M.D. Hernandez Villen, M. Piqueras Rodriguez, R. Andreu Escrivá, B. Laiz Marro.

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 en pediatría suele ser leve, pero se han descrito casos aislados con clínica de Enfermedad de Kawasaki, Síndrome de Shock Tóxico o Síndrome de Activación Macrofágica.

El SIMS-PedS suele desarrollarse de 4-6 semanas tras la infección por SARS-CoV-2 y requerir tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides. Afortunadamente, la tasa de

mortalidad es menor comparada a las formas severas de COVID-19 en adultos.

Exposición del caso: Niña de 6 años que ingresa en UCI, por cuadro de 6 días de evolución, caracterizado por fiebre, rinorrea y conjuntivitis bilateral, que recibió antibioterapia por sospecha de faringoamigdalitis, sin mejoría. El cuadro progresa con diarrea, vómitos, dolor abdominal y anorexia.

Destaca que abuela presenta PCR positiva para SARS-CoV-2 un mes anterior. Paciente sin antecedentes patológicos. No vacunada para SARS-CoV-2.

Al ingreso presenta hipotensión, pulsos periféricos débiles y distrés respiratorio. En el examen físico destacan hiperemia conjuntival y defensa abdominal generalizada.

Analítica inicial:

Ensayo	Valor obtenido	Valores de Referencia
Urea	94 mg/dL	15-36
Creatinina	0,90 mg/dL	0,44-0,65
Bilirrubina total	3,22 mg/dL	0,2-1,2
Bilirrubina Directa	2,80 mg/dL	0-0,5
GOT	99 U/L	5-34
Procalcitonina	11,80 ng/mL	0-0,5
Proteína C reactiva	261,8 mg/L	0-5
Ferritina	1 662 ng/mL	5-204
Troponina T ultrasensible	44,67 ng/L	0-14,00
NT-proBNP	> 35 000 pg/mL	0-125
Hemoglobina	9,3 g/dL	11,0-14,5
Plaquetas	60 x 10^3/µL	150-400
TTPa	200,9 seg	25,0-39,3
Dímeros D	5 117 ng/mL(FEU)	0-500

Estudio microbiológico: Hemocultivo y urocultivo negativos.

TAC abdomino-pélvico: Múltiples adenopatías mesentéricas, en porta hepatis y retroperitoneales, líquido libre en saco menor, periportal, perivesicular y en espacio de Douglas.

Rx de tórax: Edema pulmonar bilateral y consolidación neumónica atelectásica retrocardiaca.

Ecocardiografía: Líquido pericárdico en ventrículo derecho.

La paciente es inicialmente manejada como shock séptico por criterios bioquímicos, precisando soporte respiratorio, perfusión de drogas vasoactivas y antibioterapia endovenosa.

Es valorada por Pediatría Infecciosa por negatividad en PCR pero positividad en serología IgG para SARS-CoV-2 y se revisan los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para SIMS-PedS, estableciéndose este como diagnóstico final. Inicia terapia con Metilprednisolona, que se sustituye luego por Prednisona.

Finalmente es dada de alta y citada para consultas externas.

Analítica al alta:

Ensayo	Valor obtenido	Valores de Referencia
Proteína C reactiva	7,9 mg/L	0-5
Ferritina	534 ng/mL	5-204
TTPa	40,10 ng/L	0-14,00
NT-proBNP	270 pg/mL	0-125
Hemoglobina	9,0 g/dL	11,0-14,5
Dímeros D	<215 ng/mL(FEU)	0-500

Discusión: SIMS-PedS es un nuevo síndrome hiperinflamatorio muiltisistémico originado por mecanismos inmunológicos adaptativos posiblemente generada por anticuerpos inducidos por SARS-CoV-2, pues la mayoría presenta serología IgG positiva. Es una enfermedad heterogénea pues sólo un tercio de los casos presenta todos los criterios diagnósticos establecidos por la OMS.

En el caso clínico expuesto los criterios presentes fueron: paciente menor de 19 años con fiebre mayor a 3 días, conjuntivitis no purulenta bilateral, hipotensión, troponinas y NT-proBNP elevados, alteración de TTPa y de Dímeros D, síntomas gastrointestinales agudos, elevación de PCR o PCT, ninguna otra causa microbiológica evidente de inflamación y serología positiva para COVID-19. Destacamos la importancia del laboratorio clínico en el diagnóstico de esta patología.

Bibliografía:

- García-Salido A, Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). Anales de Pediatría, 94-2,2021,116.e1-116.e11.
- Bustos B R, Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Case Series Quantitative Systematic Review. Pediatric Emergency Care, 37-1, 2021,44-47.
- Kabeerdoss J, Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. Rheumatology International,41-1, 2021,19-32.

951
UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA IL-6 FRENTE A PCR Y NEUTRÓFILOS EN LA SEPSIS NEONATAL VERTICAL

A. Vañó Bellver, J. Tortosa Carreres, L. Tofan, R. Andreu Escrivá, M. Piqueras Rodríguez, A. Martínez Cerezuela, M. Cernada Badía, R. Alonso Díaz.

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Introducción: La sepsis neonatal vertical(SNV) presenta una incidencia de 1.2/1000 nacidos vivos según la última publicación del Grupo Castrillo en 2020, siendo esta, significativamente mayor en neonatos de muy bajo peso(<1500g).

La infección se adquiere de la madre por vía ascendente desde el tracto genital o por contacto directo en el parto. Se han descrito factores de riesgo maternos asociados como: corioamnionitis, colonización por Streptococcus del grupo B(SGB), rotura prematura de membranas>18horas, parto pretérmino o gestación múltiple.[1]

La causa de SNV en un 60% de los casos es la bacteria Gram-negativa Escherichia coli mientras que el SGB(bacteria Gram-positiva) ha sufrido una importante reducción desde la instauración de la profilaxis antibiótica intraparto.

Aunque no se disponga de un hemocultivo positivo(Gold Estandard), es frecuente que se administre antibioterapia a neonatos con factores de riesgo infeccioso y clínica compatible etiquetando el cuadro como “sepsis clínica”.[2]

En la búsqueda de marcadores bioquímicos por las

limitaciones del hemocultivo, la IL-6 se ha posicionado en algunos estudios como el marcador más precoz y fiable en el diagnóstico de sepsis vertical tanto en comparación con la PCR como con otros marcadores.

Objetivos: Valorar y comparar la utilidad diagnóstica de la IL-6 en sepsis vertical con la PCR y el recuento de neutrófilos.

Material y método: Realizamos un estudio retrospectivo descriptivo a partir de todos los neonatos nacidos en nuestro centro en 2019 con factores de riesgo infeccioso a los cuales se les determinó al nacimiento por protocolo; IL-6, PCR y hemograma.

Realizamos un análisis descriptivo aplicando un modelo binario de regresión logística multivariable para obtener las curvas ROC y todos los posibles valores de los puntos de corte para comparar la utilidad diagnóstica de la IL-6vs. PCRvs.Neutrófilos. Hemos calculado la Sensibilidad(S), Especificidad(E) y las razones de verosimilitud positivas(LR+) y negativas(LR-) para cada parámetro. El programa empleado ha sido el paquete estadístico R tomando como límite de significación P<0.05.

Resultados: De 371 neonatos con factores de riesgo infeccioso, 15 fueron diagnosticados de sepsis vertical con cultivo positivo.

La curva ROC para IL-6 muestra un área bajo la curva(AUC) de 0.97(CI 95%= 0.95-0.99), PCR 0.89(CI 95%=0.78-1) y Neutrófilos de 0.46(CI 95%= 0.44-0.75). Los mejores puntos de corte elegidos fueron IL-6:161.65pg/mL, PCR:0.65mg/L y Neutrófilos:6.8 x 10^3/µL. La IL-6 muestra una Sensibilidad superior a la PCR y los neutrófilos 0.99vs.0.87 y 0.73 respectivamente. La Especificidad de la IL-6 y la PCR fueron similares(0.85vs.0.87) siendo ambas superiores a la de los Neutrófilos(0.46). Se dio el mismo caso con las razones de verosimilitud de IL-6[LR ±6.43vs.0.01] y PCR[LR ±6.57vs.0.15] vs. las de los Neutrófilos[LR ±1.35vs.0.59].

Conclusión: A pesar de presentar LR+ similares, el punto de corte obtenido para la PCR se encuentra dentro de los valores de normalidad (0-5)mg/L y en un rango de medición cercano al límite inferior de detección y cuantificación de la técnica, hecho que dificulta su aplicación en la práctica clínica. El nuevo punto de corte 161.61pg/mL permite mantener la sensibilidad, mejorando la especificidad respecto al punto de corte previo de 100pg/mL(S 0.99, E 0.76) establecido en nuestro laboratorio.

Bibliografía:

1. Camacho-Gonzalez A. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am. 2013 Apr;60(2):367-89.
2. Shah BA. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. Virulence. 2014 Jan 1;5(1):170-8.
3. Cernada M. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. Acta Paediatr. 2012 May;101(5):e203-7.

GERIATRÍA

952
MEJORA EN LA CALIDAD DEL INFORME DE LABORATORIO CON LA INCORPORACIÓN DE LA FÓRMULA HUGE

J.I. Gutierrez Revilla, C. Baamonde Calzada, F. Mateos Garcia, D. Gonzalez Benito, I.F. Vallina Lopez-Doriga, C. Diaz Rodriguez.

Hospital Comarcal Sierrallana, Torrelavega.

Introducción: En España, según el estudio ENRICA[1], la prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) se sitúa en el 15,1% de la población adulta española. Por género, la prevalencia en varones es del 23,1% y 7,3% en mujeres. Según la edad, la prevalencia crece hasta más de 30 puntos porcentuales entre sujetos menores de 44 y sujetos de más de 65 (4,8% de prevalencia en el primer grupo y 37% en el segundo). También se pone de manifiesto la estrecha correlación entre la enfermedad renal, enfermedad cardiovascular y acumulación de factores de riesgo cardiovasculares.

En pacientes mayores de 70 años se produce un deterioro funcional del riñón, con disminución del filtrado glomerular (FG), pero no suele manifestarse con síntomas propios de la ERC.

En 2011 se publicó la formula HUGE[2,3] que tenía en cuenta determinaciones analíticas alteradas en ERC y no solo los valores de FG. Se pretendía centrar el cribado de ERC en base a alteraciones fisiológicas y no exclusivamente a disminución del FG por la edad.

Objetivos: Establecer la posible contribución de la introducción de la fórmula de HUGE en el informe de laboratorio.

Material y método: Estudio observacional retrospectivo correspondiente al año 2021, en el que se recogieron los datos referidos a pacientes mayores de 70 años y con FG igual o inferior 59 ml/min/1,73m^2. Los pacientes fueron clasificados en grupos según el estadio de FG por CKD-EPI: estadios 3A, 3B, 4 y 5.

Se calculó el daño renal con la fórmula HUGE[2]:
L= 2,505458 – (0,264418 × hematocrito) + (0,118100 × urea) + (1,383960 si varón)

Resultados: Se obtuvieron un total de 22.315 peticiones de pacientes con una edad media de 83,4 años. El 45,9% fueron hombres y 54,1% mujeres. Según el estadio un 49,6% se clasificaron en 3A, 30,8% en 3B, 16,4% en 4 y 3,2% en 5.

Los niveles medios: urea 85,1 mg/dl, hematocrito 36,79% y FG 41,94 ml/min/1,73m^2.

Del total de 22.315 peticiones que mostraron disminución del filtrado glomerular, tan solo 15.120 (67,76%) mostraron un índice de HUGE >0 asociado a verdadera lesión renal, siendo más frecuente en hombres (77,57%) que en mujeres (59,42%).

Tabla 1. Clasificación de los resultados.

ESTADIO SEGÚN CK-EPI	NUMERO DE CASOS	% DE CASOS CON DAÑO RENAL (HUGE >0)
3A	11066	47,3
3B	6882	81,5
4	3660	97,7
5	707	98,4

Conclusión: El índice HUGE[3] ha demostrado ser una herramienta sencilla y útil, sin impacto económico, para la detección de insuficiencia renal verdadera.

Esta herramienta es imprescindible en estadios intermedios 3A y 3B (Tabla 1), donde leves disminuciones del FG podrían estar asociados a procesos fisiológicos del anciano. Estadios más avanzados se asocian con verdadera lesión renal.

En nuestra área de salud, un 17,7% de la población tiene más de 70 años, por lo que, la implantación de la fórmula HUGE en el informe de laboratorio permitiría identificar el grupo de pacientes con una insuficiencia renal verdadera, establecer medidas preventivas y mejorar la morbimortalidad asociada.

Bibliografía:

1. Dossier Sociedad Española de Nefrología. La enfermedad renal crónica en España 2021. 11 de marzo de 2021. Viviendo bien con la enfermedad renal.
2. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Guerrero MT, Muñoz A. Evaluación de la función renal en el anciano con la fórmula HUGE. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2013;48(2):94–99.
3. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Guerrero MT, Muñoz A. Valor pronóstico de la fórmula HUGE en el seguimiento de la enfermedad renal en ancianos. Dial Traspl. 2013;34(3):115-119.

PROTEÓMICA Y METABOLÓMICA

953
A PROPÓSITO DE UN CASO: TEST DE ISQUEMIA DE ANTEBRAZO EN LA ORIENTACIÓN DIAGNOSTICA DE LA ENFERMEDAD DE MCARDLE

M. Echeverría Urroz, M.A. Vives Almandoz, E.L. Gil Rodríguez, A. Ulazia Garmendia, A. Cojo Espinilla, E. Bereciartua Urbieta, C. Lallave Hernández.

Hospital Donostia, San Sebastián.

Introducción: La enfermedad de McArdle es una rara entidad causada por el déficit de miofosforilasa. Se hereda de forma autosómica recesiva y su prevalencia es de 1/100.000 habitantes. Se presenta con mialgias, fatiga y rigidez o debilidad muscular en el ejercicio corto e intenso. En cuanto a los hallazgos de laboratorio, destacan los valores elevados de creatina quinasa (CK) y la mioglobinuria, que es la responsable de la insuficiencia renal en casos graves.

Exposición del caso clínico: Varón de 72 años remitido al Servicio de Neurología por elevación de CK de larga evolución (730-2348 U/L). Antecedentes de valores elevados de CK en familiares. El paciente refiere mialgias episodios de bloqueo muscular al inicio del ejercicio desde niño. No reporta ningún episodio de mioglobinuria.

Se solicita al laboratorio el test de isquemia de antebrazo siendo el resultado compatible con la enfermedad de McArdle. Finalmente, se confirma diagnóstico mediante estudio genético de miopatías metabólicas donde se detectan mutaciones en el gen *PYGM*.

Discusión del caso: La intolerancia al ejercicio puede deberse a alteraciones estructurales o a defectos metabólicos del tejido muscular. Concretamente, la intolerancia al ejercicio corto e intenso puede deberse a una glucogenosis ya que el glucógeno y la glucosa son las principales fuentes de energía.

La glucogenosis tipo V (enfermedad de McArdle) es causada por el déficit de la enzima miofosforilasa A o fosforilasa muscular. Esta enzima es la encargada de degradar el glucógeno en moléculas de glucosa-1-fosfato, las cuales intervienen en la ruta glucolítica para finalmente obtener ATP.

El diagnóstico de la enfermedad de McArdle se realiza mediante estudio histopatológico o estudio genético donde se determinará la alteración del gen *PYGM*. No obstante, pruebas como el test de isquemia de antebrazo ayudan a la orientación diagnóstica. En esta prueba, se determina la concentración de lactato y amonio a diferentes tiempos tras un ejercicio intenso en isquemia.

Al comienzo de la prueba se extrae sangre venosa para poder determinar el nivel basal de ambos parámetros. Después, se aplica un torniquete impidiendo el flujo sanguíneo al antebrazo para producir la isquemia. El paciente realiza un ejercicio intenso, como abrir y cerrar el puño, para aumentar la necesidad energética del músculo. Al llegar a la fatiga se retira el torniquete y se extraen muestras de sangre venosa a los 1, 3, 5 y 10 minutos.

En un paciente sano, tanto el lactato como el amonio aumentarán debido al estado anaeróbico. En un paciente con McArdle, en cambio, la curva del lactato será plana y la curva del amonio aumentará, indicando una correcta ejecución de la prueba. En otros casos, se puede obtener una curva de amonio plana que puede ser debida a una intensidad de ejercicio insuficiente, donde ambas curvan serán planas, o un déficit de mioadenilato desaminasa (MADA).

La realización del test de isquemia de antebrazo por el laboratorio ante un caso de intolerancia al ejercicio es de gran utilidad ya que es una prueba sencilla que ayuda a orientar el diagnóstico antes de recurrir a pruebas genéticas o histopatológicas.

Bibliografía:

- Garcıa-Estevez DA, Miopatía por deficiencia de mioadenilato desaminasa desencadenada por el tratamiento con atorvastatina, Cart científicas / Med Clin [Internet], 140-12, 2013, 565–7.
- Salas-Heredia E, Utilidad clínica de la determinación de lactato y amonio, en el estudio de la intolerancia al ejercicio, Rev Soc Val Reuma, 6-1, 2015, 3–8.
- Mojica A, Chapter 17 – Carbohydrates [Internet], Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 24, 2022, 225–243.

954
ACIDEMIA METILMALÓNICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Pérez Sánchez, J. Murado Pardo, P. Sanz García, D. Acevedo León, N. Estañ Capell, E. Domínguez Hormigo.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Introducción: La acidemia metilmalónica es una enfermedad metabólica congénita de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por una escasa o nula actividad de la enzima mitocondrial L-metilmalonil-CoA-mutasa o por fallo en su cofactor, la 5-desoxiadenosilcobalamina.

Esta enzima interviene en el catabolismo de valina, isoleucina, treonina, metionina y de ácidos grasos de cadena impar, que son precursores del metilmalonil-CoA. La L-metilmalonil-CoA-mutasa cataliza la interconversión del metilmalonil-CoA en succinil-CoA, por lo tanto, su fallo causará que se acumule ácido metilmalónico y, secundariamente, amonio y lactato.

Exposición del caso: Se presenta el caso de una lactante mujer de 14 días que ingresa por estancamiento ponderal, con pérdida del 8,9% de peso, acompañado de letargia, hipotonía de predominio axial y palidez cutánea con fondo ictérico, siendo el resto de la exploración física normal.

Al ingreso presenta fiebre e hiperlactacidemia (6.6 mmol/L) descartando el origen infeccioso por microbiología. En los días sucesivos, hay una mejoría clínica (ganancia ponderal) persistiendo la hiperlactacidemia con tendencia a la hipercalcemia. Se sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca, modificando la nutrición a una fórmula extensamente hidrolizada.

Aun así, persisten estos parámetros elevados, por lo que se decide completar el estudio para valorar posible enfermedad congénita del metabolismo. Una nueva analítica sanguínea destaca una marcada hiperhomocisteinemia (190.6 umol/L). Tras este resultado, se amplía añadiendo el estudio de aminoácidos en suero y orina, ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas en sangre. Destacan los siguientes resultados:

Orina	Resultado (Mmol/mol creatinina)	Valor referencia (Mmol/mol creatinina)
Ácido Metilmalónico	579	0-11
Metilcítrico	99	0-18
Ácido 3-OH-propiónico	99	0-11

Sangre	Resultado (umol/L)	Valor de referencia (umol/L)
Valina	271	79-217
Leucina	158	46-147
Isoleucina	90	12-77

Sangre papel	Resultado	Valor de referencia
Carnitina libre	9,84 umol/L	12,36-55,34 umol/L
C3 propionilcarnitina	8,74 umol/L	0,3-3,25 umol/L
C3/C2	1,8	0-0,18
C3/C16	54,87	0,17-1,95

Estos resultados apuntan hacia una acidemia metilmalónica combinada por error en el metabolismo de la cobalamina. Se procede al estudio genético encontrándose una mutación en homocigosis c.271dupA en el gen MMACHC (1p36.3), prevalente en acidemia metilmalónica con homocistinuria tipo CbIc.

Ante los síntomas clínicos clásicos de esta enfermedad (retraso del crecimiento, deterioro neurológico agudo, retinopatía y anemia megaloblástica) se solicita eco cerebral e interconsulta con oftalmología; no presentando signos de afectación.

Se instaura suplementación con 100 mg/kg/día de carnitina, 0.3 mg/kg/día de vitamina B12, 5 mg/día de folato, 250 mg/kg/día de betaína y 6 gotas/días de vitamina D. Tras 16 días de ingreso se procede al alta.

Discusión: La acidemia metilmalónica es una enfermedad de difícil diagnóstico dada su clínica inespecífica y su baja incidencia. Las complicaciones, en caso de retraso diagnóstico, que puede ocasionar incluyen daño neurológico, ocular, renal, coma o muerte; evidenciando la importancia de su diagnóstico precoz y su seguimiento adecuado.

Bibliografía:

- Gabriel Medina, P., Carnicer Cáceres, C. Diagnóstico molecular de las enfermedades diagnósticas congénitas: acidemia metilmalónica. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. 2020-2021, 52:51-65.
- Pérez González, Y., Tamayo, V., Galcerán Chacón, G., Hernández García, A. La aciduria metilmalónica: evolución clínica, nutricional y metabólica durante los primeros 7 años de vida. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición. 2019, Volumen 29. Número 2, 499-513.
- Buller Viqueira, E., Muñoz Peralta, F., Cabello Pulido, J. Acidemia Metilmalónica. Revista clínica de medicina de familia. 2016, 9(3), 232–236.

No presentado

No presentado

956
CRIBADO NEONATAL DE DÉFICIT DE BIOTINIDASA EN NUESTRA COMUNIDAD AUTÓNOMA: EXPERIENCIA EN 3 AÑOS

I. Benito Lorenzo[1], M. Unceta Suárez[2], A. Arza Riesga[2], A. Lope Martinez[3], L. Martínez Salazar[1], B. Fernández Da Vila[2].

[1]Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao; [2]Hospital de Cruces, Barakaldo; [3]Hospital Clínico de Valencia, Valencia.

Introducción: Los programas de cribado neonatal (CN) son programas de salud pública cuyo objetivo recae en reducir la morbimortalidad y evitar las secuelas mediante la detección precoz de enfermedades congénitas. Esta deficiencia se incorporó a los programas de CN a nivel nacional en el año 2020, no obstante, en la comunidad autónoma del País Vasco (CAPV) se incorporó en 2019.

La biotina es una vitamina esencial hidrosoluble del grupo B que actúa como coenzima de cuatro carboxilasas esenciales para el metabolismo de carbohidratos, ciertos aminoácidos y ácidos grasos. La deficiencia de biotinidasa es un error congénito del metabolismo (ECM) donde se ve afectado el reciclaje de la biotina al no poder recuperar la misma de la biocitina. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva.

Objetivos: Analizar los datos de biotinidasa procedentes del CN obtenidos entre abril de 2019 y abril de 2022, y correlacionarlos con la literatura descrita a nivel nacional.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de resultados positivos en el CN para déficit de biotinidasa desde 2019 hasta la fecha actual. La actividad de biotinidasa se analizó en muestras de sangre impregnada en papel de los recién nacidos (RN) recogidas a las 48 horas mediante un ensayo fluorimétrico. Los RN con resultados positivos se remitieron al Centro de Referencia de Enfermedades Metabólicas para las diferentes pruebas de confirmación (actividad de biotinidasa mediante colorimetría, perfil de ácidos orgánicos en orina y estudio genético) y seguimiento.

Resultados: Se remitieron 7 RN para confirmación por tener una actividad de biotinidasa por debajo del punto de corte (<50 U), en concordancia con las pruebas de confirmación, donde se obtuvieron actividades por debajo del límite inferior de normalidad. Se dispuso de pruebas moleculares para todos los pacientes confirmándose la deficiencia en todos ellos, a excepción de 1 caso que resultó ser portador.

Actividad de biotinidasa (fluorimetría) (U=nmol/min/mL)		Actividad de biotinidasa (colorimetría) (nmol/min/mL) (VR: 7,8 – 13,5 nmol/min/mL)		
48 horas	**Retest**	**Mutación c.1330G>C heterocigosis (portadores)**	**c.1330G>C homocigosis**	**c.1330G>C doble heterocigosis**
43	46	5,2		
32	25		2,1	
40	47		3,5	
40	49		3,1	
47	44		2,6	
35	45			2,3
33	33			1,5

***Tabla 1**. Actividad de biotinidasa en pacientes clasificados según la mutación obtenida mediante estudio genético.*

Los estudios de segregación familiar confirmaron los resultados, adicionalmente permitió diagnosticar a un familiar de los casos índices.

Conclusiones: Se observó que aquellos pacientes con la mutación más común (c.1330G>C) en homocigosis presentaban una actividad cercana al 50%, mientras que pacientes dobles heterocigotos estaban más próximos a tener una actividad similar a la actividad que presentan los pacientes con déficit profundo (<10%).

Los datos recogidos en este estudio permitieron corroborar los pocos datos obtenidos a través de la literatura, y aumentar la difusión de conocimiento en este área.

Adicionalmente, gracias a la incorporación en los programas de CN se ha podido diagnosticar a los pacientes y administrar el tratamiento adecuado, evitando de esta manera el desarrollo de daño neurológico y discapacidades asociadas a esta patología.

Bibliografía:

1. Castiñeras, D. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *Anales de Pediatría (English Edition)*, Vol. 91 Num. 2, 2019, 128.e1-128.e14.
2. García, M. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo. Edición 2, Capítulo 15, 2018, 254-260.
3. Porta, F. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience. *Molecular Genetics and Metabolism Reports,* Vol 13, 2017, 80-82.

957
ENFERMEDAD MCARDLE: DIÁGNOSTICO TRAS RABDOMIOLISIS. A PRÓPOSITO DE UN CASO

J. Gálvez Remón, M. Martín Llorente, A. López Ceres.

Hospital Comarcal de la Línea de la Concepción, La Línea de Concepción.

Introducción: La enfermedad de McArdle, tambien conocida como glucogenosis tipo V es un trastorno hereditario del metabolismo del glucógeno del músculo esquelético, autosómico recesivo. En la mayoría de estos pacientes no es detectable la actividad de la enzima glucógeno fosforilasa en el músculo (PYGM). Se produce un acumulo de glucogeno en el músculo disminuyendo la energía necesaria para realizar el trabjo muscular, apareciendo los sintomas que caracterizan a la enfermedad, que son fatiga, calambres, debilidad muscular o dolor.

La edad de debut de la enfermedad es variable, aunque más del 60% de los casos debutan en la primera década de edad, es díficil realizar un diágnostico precoz de la enfermedad para poder instaurar un tratamiento adecuado que evite las posibles complicaciones asociadas.

Presentamos un caso en el que la bioquímica nos va aportar una correcta orientación en el diagnostico de la glucogenosis de McArdle.

Exposición del caso: Presentamos el caso de un varón de 30 años de edad, que acude al hospital para control de creatina quinasa elevada y persistente en el tiempo, con valores que oscilan entre 4000-10000 U/L. El paciente refiere dolor muscular y calambres durante la realización de ejercicio que continua tras finalización del mismo.

Dos meses después, el paciente acude a urgencias por dolor intenso abdominal e intolerancia al ejercicio, además refiere hematuria macroscópica tras ejercicio.

Los datos de laboratorio a destacar fueron los siguientes: Creatina quinasa (CK) 84251 U/L, hemoglobinuria ++ (50 eritrocitos/µl) e índice proteínas/creatinina en orina 89 mg/mg.

Estos resultados reflejan un episodio de rabdomiolisis con presencia de mioglobina en orina con afectación de la función renal. Se procede a la instauración del tratamiento, se comienza la rehidratación intravenosa, disminuyendo de forma significativa los valores de CK y del índice proteína/creatinina conservándose la función renal, se decide dar el alta con revisiones periódicas.

Se realiza un estudio genético que revela la presencia de unas mutaciones patogénicas p.K754Nfs y p.R50X en heterocigosis en el gen PYGM, relacionado con la enfermedad de glucógeno de tipo 5 o McArdle.

Discusión: La enfermedad de McArdle presenta una prevalencia de 1/50000, siendo bastante frecuente un diagnóstico tardío. En ocasiones la enfermedad de McArdle es confundida con otro tipo de miopatía como la distrofia muscular de Becker o el síndrome de fatiga crónica, por lo que es clave un buen diagnóstico diferencial, donde el laboratorio juega un papel fundamental en el diagnóstico, tanto a nivel bioquímico como a nivel genético. La presencia de coluria, mioglobinuria y la presencia de valores CK superiores a 2000 U/L nos puede servir de alerta para la realización de un estudio genético del gen PYMG, como sucede en este caso. Se han detectado 130 mutaciones siendo la más prevalente en España la pArg50*. No existe un tratamiento que cure la enfermedad, sino que se utilizan terapias que atenúan la sintomatología.

Bibliografía:

- Quinlivan, R. McArdle disease: a clinical review. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 81(11). 2010, 1182-1188.
- Diez, C. Enfermedad de McArdle: presentación de 2 casos clínicos. Reumatología Clínica. 12(3). 2016, 161-163.
- Leite, A. McArdle disease: a case report and review. International Medical Case Report Journal. 2012;:1.

958
ESTRATEGIA DE IMPLEMENTACIÓN DE LA ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA A X AL CRIBADO NEONATAL

C. Ferrer Moure[1], C. Colón Mejeras[2], M.L. Couce Pico[2], J.Á. Cocho De Juan[2].

[1]Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna; [2]Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.

Introducción: El cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo incluye la determinación de un perfil de aminoácidos (AA) y acilcarnitinas (AC) mediante LC-MS/MS. Emplea inyección en flujo (FIA) reduciendo el tiempo de análisis. En un único espécimen de sangre seca se detectan 40 trastornos del metabolismo.

Usualmente se realiza derivatización por butilación aumentando la especificidad al eliminar interferencias y la sensibilidad. Determinados metabolitos no pueden ser medidos así.

La adrenoleucodistrofia ligada a X (ALD-X) es un desorden peroxisomal neurodegenerativo cuyo cribado ha sido incluido en ciertos países pues el trasplante medular puede frenar la enfermedad en sus estadios iniciales. En ella se acumulan lisofosfatidilcolinas (C20:0-LPC, C22:0-LPC, C24:0-LPC, C26:0-LPC) que pueden usarse como biomarcadores, cuantificándolas por FIA-MS/MS sin derivatizar.

Objetivos: Establecer un procedimiento para medir biomarcadores de ALD-X a partir del mismo eluato obtenido para AA y AC.

Material y método: Para optimizar se usan controles de sangre en papel (DBS) proporcionados por el CDC 2115 que contienen concentraciones conocidas de los metabolitos.

Se eluye la muestra a partir de un disco de sangre de 3.2 mm con una solución acuosa de acetonitrilo, hidrazina y los patrones internos (IS) de AA, AC, succinilacetona y LPCs.

El eluato obtenido se separa en dos placas. En la primera se miden AA, AC y succinilacetona. Se derivatizan las muestras previa evaporación a sequedad con butanol clorhídrico 3N. Tras butilar, se resuspende cada muestra con una solución de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. En la segunda se miden los biomarcadores de X-ALD. Al eluato se añade una solución de acetonitrilo, agua y acetato amónico sin realizar derivatización.

El análisis se realiza por FIA-MS/MS usando ionización por electrospray en modo positivo y MRM para cada compuesto en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API 4500 de AB SCIEX.

Resultados: Se optimizan los MRM para los compuestos a partir de eluatos de muestras de DBS suministradas por el CDC.

Optimización MRM	
C26:0-LPC	636.5>103.9
C24:0-LPC	607.4>105
C22:0-LPC	579.4>104.8
C20:0-LPC	553.5>104.6
C26:0-d4-LPC	640.6>104.1

Se construye así un método por FIA-MSMS sin derivatizar que es empleado con muestras y controles enriquecidos con 0, 0.25, 0.50 y 2 µmol/L de sangre.

Los resultados muestran buena concordancia con las concentraciones certificadas por el CDC con una confianza del 95%. La recuperación analítica es superior al 90% y los CV y ET cumplen con las especificaciones de calidad establecidas a partir de los resultados de proficiency testing del CDC en que participa el laboratorio.

Conclusión: Este método permite ejecutar en serie en el mismo instrumento el panel de AA y AC y el análisis de biomarcadores de ALD-X a partir de eluato único. Esto posibilitará detectar desórdenes peroxisomales sin aumentar la carga de trabajo técnica. También sienta las bases para medir AA y AC sin derivatizar lo que supondría un ahorro en tiempo y consumibles y mejoraría el programa de cribado.

Así se consigue avanzar en la inclusión de nuevas enfermedades sin modificar los procedimientos de medida derivatizando que se encuentran acreditados en el laboratorio por la norma ISO15189 desde 2017.

Bibliografía:

- Cocho de Juan, JA: «Desarrollo de un método por espectrometría de masas en tándem para la determinación de acilcarnitinas y la detección neonatal de alteraciones del metabolismo de ácidos orgánicos y ácidos grasos ». Santiago de Compostela: Universidade. Servizo de Publicacións e Intercambio Científico, 2007. ISBN: 978-84-9750-974-9.
- Yue X et al. Development, validation, and clinical application of an FIA-MS/MS method for the quantification of lysophosphatidylcholines in dried blood spots. J Clin Lab Anal. 2022 Jan;36(1):e24099. doi: 10.1002/jcla.24099. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34788474; PMCID: PMC8761423.
- Vogel BH et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy in New York State: diagnostic protocol, surveillance protocol and treatment guidelines. Mol Genet Metab. 2015 Apr;114(4):599-603. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.02.002. Epub 2015 Feb 12. PMID: 2572407.

959
FALSOS POSITIVOS DE C5-CARNITINA ELEVADA EN CRIBADO NEONATAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

I.M. Castro Vega, M.J. Aguilar Castillo, P. Mayor Zapatero, R. Jimenez Machado, R. Yahyaoui Macías, J. Ruiz Escalera.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Introducción: La acidemia Isovalérica (OMIM: 243500) o aciduria isovalérica es una aciduria orgánica autosómica recesiva causada por una deficiencia de la enzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa. Se pueden distinguir dos formas de presentación clínica, una grave de presentación en el primer mes de vida y otra crónica, intermitente en el primer año de vida.

Se origina una elevación de isovalerilcarnitina pudiendo detectarse durante el cribado neonatal de metabolopatías por un aumento de C5-carnitina en muestra de sangre impregnada en papel (DBS), por espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Esta tecnología permite determinar en un solo análisis el perfil de aminoácidos y de acilcarnitinas del recién nacido.

Sin embargo, la C5-carnitina en realidad representa una mezcla de isómeros incluyendo no solo la isovalerilcarnitina (academia isovalérica) sino también la 2-metilbutirilcarnitina (aciduria 2-metilbutírica),valerilcarnitina o pivaloilcarnitina (derivado del ácido piválico).Debido a que la técnica no es capaz de distinguir entre compuestos isobáricos, son frecuentes los falsos positivos.

El pivalato o ácido piválico es un compuesto exógeno empleado en la industria farmacéutica en forma de éster-derivados para la generación de profármacos. Tras la hidrólisis del fármaco, el pivalato puede activarse por acil-coA sintetasas para formar pivaloil-coA que no puede ser metabolizado a dióxido de carbono en mamíferos, acumulándose y formando pivaloil-conjugados. En humanos, la formación y excreción urinaria de pivaloilcarnitina es la ruta principal de eliminación de pivalato.

Exposición del caso: elevación de C5-carnitina (2.55 µmol/L y 2.95 µmol/L ; VN para recién nacido: < 0.50 µmol/L) en DBS de un recién nacido (RN) de tres días de vida, durante el cribado neonatal de metabolopatías mediante MS/MS . Se solicita nueva muestra de DBS del RN, el cual se encuentra asintomático y sin episodios de urgencias desde el nacimiento. Se recibe nueva muestra de DBS extraída con 9 días de vida, siendo el resultado de C5-carnitina: 0.51 µmol/L y 0.57 µmol/L (valores normales).

Se revisó los antecedentes maternos y la historia clínica durante la gestación y periparto, observándose: recién nacido a término (40+4 semanas), parto natural,con líquido amniótico claro, APGAR: 8/10, exploración física normal y con lactancia artificial. Madre de 42 años de edad que acude a urgencias en la 39 semana de gestación por dolor y eritema en mama izquierda. Es diagnosticada de mastitis izquierda y tratada con cloxacilina, al cuarto día acude a urgencias por no mejoría del cuadro, modificándose el tratamiento antibiótico, pasando a tomar MEIACT (cefditoreno pivoxilo) con mejoría clínica posterior.

Conclusión: Tras lo anterior se confirma el falso positivo de elevación de C5-carnitina por la toma materna de cefditoreno pivoxilo en la semana 39+4 de gestación, normalizándose los valores en el recién nacido tras la eliminación renal.

La administración de pivalato a las madres o a los recién nacidos (ésteres de pivalato en antibióticos o corticoides) ha sido descrito como fuente de falsos positivos de C5-carnitina.

Por tanto, se recomienda evitar la administración de fármacos con pivalato a gestantes o RN o informar de su administración al laboratorio para considerar los falsos positivos en el cribado neonatal de metabolopatías.

Bibliografía:

- Fernández Ruano Miguel L. Falsos positivos en cribado

neonatal: elevación de C5-carnitina en neonatos por tratamiento preparto con cefditoreno pivoxilo. Rev. Esp. Salud Publica [Internet]. 2018 [citado 2022 Mayo 03] ; 92: e201806025. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272018000100303&lng=es. Epub 04-Jun-2018.
- Boemer, François & Schoos. Surprising Causes of C5-Carnitine False Positive Results in Newborn Screening. Molecular genetics and metabolism.(2013). 111. 10.1016/j.ymgme.2013.11.005.

960
PROTEÓMICA DIRIGIDA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

A.E. Garcia Fernandez[1], J. Lopez Hellin[1], J. Vima Bofarull[1], F.J. Garcia Fernandez[2], Y. Villena Ortiz[1].

[1]Hospital Universitari Vall d´Hebrón, Barcelona; [2]Hospital General de Tomelloso, Tomelloso.

Introducción: La proteómica diagnóstica busca cuantificar una proteína relacionada con un estado patológico. Una potente herramienta para ello es la proteómica dirigida: Las proteínas se tripsinizan para formar péptidos (subrogados) que permitan la cuantificación de la proteína mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).

Objetivo: Definir un protocolo para la obtención del péptido subrogado a partir de la proteína seleccionada.

Definir un método LC-MS/MS para medir los péptidos subrogados.

Obtener una señal cuantificable en dos proteínas de gran utilidad en el laboratorio clínico: el anticuerpo monoclonal eculizumab (ECU) y la apolipoproteína ApoA1 (ApoA1).

Material y métodos: Se seleccionaron los protocolos más adaptables a los recursos disponibles en el laboratorio clínico.

Se usó el cromatógrafo líquido Nexera X2 acoplado al espectrómetro de masas Shimadzu LCMS-8050, optimizado experimentalmente hasta conseguir la mayor sensibilidad posible para los péptidos sintéticos.

ECU se obtuvo de Farmacia Hospitalaria (Soliris®). ApoA1 se compró a Sigma®. Los péptidos y sus transiciones se obtuvieron mediante el programa Skyline® y fueron sintetizados por Thermofisher®.

Resultados:

1. Se adaptó el pretratamiento de Lee *et al.* 2019, con modificaciones. Las soluciones se tamponaron con 50 mM de carbonato amónico a pH 8:
   - Mezclar 4 µL de plasma con 6 µL de agua, agitando brevemente.
   - Desnaturalizar y reducir las proteínas con 20 µL de detergente y ditiotreítol (RapiGest® al 15%, 15 mM de ditiotreitol). Agitar 60 minutos a 65ºC.
   - Alquilar con 20 µL de yodoacetamida 50 mM, a oscuras a temperatura ambiente 30 minutos.
   - Añadir 20 µL de tripsina 0,3 µg/µL. Mantener 4 horas a 37ºC. Parar con 20 µL de ácido fórmico al 5% (30 minutos, 37ºC).
   - Desalado del sobrenadante mediante extracción en fase sólida con columna off line siguiendo el protocolo del proveedor, ThermoFisher®.
2. Las condiciones del analizador fueron:
   - Cromatógrafo. Columna WATERS HSS T3 (1,8µm; 2,1x100mm); caudal 0,8 mL/min; fases móviles A (agua) y B (acetonitrilo con 0,5% de ácido fórmico); elución en gradiente (tiempo min/% fase móvil B) (0,01/2; 2/50; 2,5/95; 3/95; 3,5/2).
   - Espectrómetro de masas. Flujos de gases: 3 L/min nebulizante, 6 L/min secante y 14 L/min calentador. Temperaturas de la fuente de ionización: 280ºC interfaz, 200ºC bloque calentador y 200ºC línea de desorción.
3. Resultados analíticos:
   - ECU: Se seleccionó el péptido LLIYGATNLADGVPSR con la transición 830,6>928,4(+). Inyectando 500 fmol en solución para perfusión, se obtuvo un pico cromatográfico de área 300589, con una relación señal/ruido (S/N) >1000.
   - ApoA1: Se definió el péptido DEPPQSPWDR con las transiciones 613,4>491,7(+) y 613,4>443,2(+). Inyectando plasmas de pacientes (5 pacientes con proteínas plasmáticas dentro del intervalo de referencia y ApoA1~1-1,5 mg/L), se obtuvieron picos cromatográficos de áreas entre 156597 y 325693, con S/N>500.

Conclusión: Se han definido un pretratamiento y unas condiciones analíticas que permitirán la cuantificación de proteínas con una adecuada sensibilidad. Este protocolo nos permitirá analizar diferentes proteínas de interés clínico en el futuro, siendo necesaria una futura validación analítica y clínica completa para cada una de ellas.

Bibliografía:

- Dittrich, J. Sample preparation strategies for targeted proteomics via proteotypic peptides in human blood using liquid chromatography tandem mass spectrometry. PROTEOMICS - Clinical Applications, 2015, 9(1-2), 5–16.
- P. Gatault. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: rationale for an individualized dosing schedule. MAbs, 7 (2015), pp. 1205-1211.

XVI CONGRESO NACIONAL DEL LABORATORIO CLÍNICO
LABCLIN 2022

ÍNDICE DE AUTORES

APELLIDO Y NOMBRE AUTOR, CÓDIGO PRESENTACIÓN COMUNICACIÓN

A

Abad Acha, L., 785
Abad Santos, F., 150
Abadía Molina, C., 056, 076, 077, 088, 164, 208, 675, 880
Abenia Usón, P., 145
Abreu, M., 343
Acedo Sanz, J.M., 027, 489
Acevedo Alcaraz, C., 252, 638
Acevedo León, D., 827, 836, 844, 954
Afonso Medina, M.P., 012, 151, 243, 533
Agirrebaltzategi Revilla, A., 015, 477, 495, 945
Agirrezabala Zurutuza, L., 702
Agramunt García-Sala, G., 697, 937
Aguado Codina, C., 290, 384, 449
Aguado Márquez, N.M., 027, 438, 479, 489, 819
Aguayo Gredilla, F.J., 013, 025, 050, 052, 053, 464, 754
Agudo Macazaga, M., 285
Agüero Calvo, J., 891
Aguilar Castillo, M.J., 126, 948, 959
Aguilar Romero, A., 188, 189, 360, 442
Aguilera Franco, M., 349
Aguirre, U., 393, 774
Aguirre Gervas, B., 627, 628
Agulló Roca, C., 873
Agustino Fernández-Pacheco, A.M., 442
Ahufinger Yegler, Á., 541
Aibar Valero, C., 253, 354, 710
Ajuria Morentin, I., 141
Alabort Ayllón, H., 292
Alaminos Castillo, M.A., 803
Alaoui Bouhamid, R., 582
Alba Redondo, A., 290, 832
Albarran Sanz-Calcedo, A., 210
Alberdi García Del Castillo, C., 003, 209, 366, 486, 553, 560, 695, 765
Albert Botella, L., 028, 332
Albeza Miralles, G., 771
Albuerne Suárez, E., 539, 689
Alcaide Martín, M.J., 484, 630, 909
Alcaine Villaroya, M.J., 164, 208
Alcázar García, L., 223, 244, 258, 428, 431, 434, 615, 821
Alcázar Lázaro, V., 247
Alcover Pons, M., 335
Alcover Sáez, S., 412, 784
Aldana Garzón, C., 136, 547, 583, 847
Alegre Martínez, E., 713, 820, 841
Alejo González, S., 377
Alemany González, P., 336
Alfayate Guerra, R., 246, 273, 287, 298, 536, 799
Alfranca, A., 624
Algarín, E.M., 873
Alí Suárez, S., 408, 416
Alía Ramos, P., 617
Allué Espejo, I., 263
Almazo Guerrero, I., 064, 734
Almeida González, D., 308
Almeida Santiago, A., 115, 132, 137, 143, 705, 708
Almería Lafuente, A., 242
Alonso, L.T., 161, 658
Alonso, M.A., 928
Alonso Castillejos, N., 229, 370
Alonso Díaz, R., 384, 950, 951
Alonso Estringana, X., 710
Alonso Fernández, J., 412, 827
Alonso Maneiro, C., 447
Alonso Prada, A., 872
Álvarez Castellanos, F., 057, 853
Álvarez Castilla, C., 527, 532
Álvarez De Andrés, S., 145, 147
Álvarez García-Morán, B., 885
Álvarez Iturregui, B., 224, 311, 857
Álvarez Lafuente, R., 911
Álvarez López, A., 010, 459, 601
Álvarez Malagón, J., 696
Álvarez Montuno, M., 026, 210, 377, 480, 861
Álvarez Mora, M.I., 128
Álvarez Ríos, A., 410
Álvarez Rueda, M.A., 576
Álvarez Vázquez, C., 432, 435, 668
Álvarez Villalobos, S., 831

Álvarez-Álvarez, M., 673
Amado Diago, C.A., 600, 891
Ambrós Marigómez, M.C., 062, 897
Amiar, M.R., 029, 101, 130, 367, 540, 568, 859
Amil Manjón, C., 432, 433, 487, 543, 591, 651, 711, 877
Amor Llamas, C.M., 268, 276, 279, 318, 363, 452, 467, 661
Amorós Cantero, A., 335
Amoroto Del Rio, E., 393
Andrés Fernández, C., 292
Andrés Ledesma, C., 014, 215, 323, 372, 429, 715, 944
Andrés Miguel, N., 005, 525, 839, 852, 943
Andreu Escrivá, R., 290, 449, 739, 804, 832, 950, 951
Andrino García, A.B., 142, 198, 693
Anguita Juárez, M.G., 320
Antón Martín, E., 108, 503, 768, 776, 788, 929, 930
Antón Martínez, D., 073, 526, 552, 728
Antón Valadés, E., 178, 327, 574, 636, 775
Antonijuan Pares, A., 220
Antoranz Álvarez, N., 255, 374, 551, 594, 716, 837
Aparicio Pelaz, D., 114, 187, 212, 272, 369, 800, 830, 901
Aparicio-Calvente, M.I., 419, 446, 761, 767
Arasa Pla, M., 309
Arbiol Roca, A., 444, 623, 900
Ardanza Fernández, J., 015
Arga Ruesga, A., 398
Argente Del Castillo Rodríguez, P., 112, 181, 291, 447, 676, 701, 896
Arias, Á., 555
Arias García, A., 197
Arjona Hernández, S., 302, 483, 610
Armas Méndez, D.O., 254, 397, 602, 672
Armendáriz Brugos, C., 231, 471, 561, 773, 926
Arnaldos Carrillo, M., 180, 526, 573
Arnau Bartes, A., 331
Arrabal Alonso, Á., 473, 485, 563, 641, 848, 867
Arranz González, C., 430
Arrebola Ramírez, M.M., 055, 652, 679
Arriba Domènech, M., 122, 124, 947
Arribas Gómez, I., 223, 420, 428, 434, 615, 431, 613, 688
Arrieta Cheti, R.A., 517, 559, 703
Arroyo Algarate, M.Á., 880
Arroyo Arcos, A., 396, 456, 509, 510, 514, 537, 578
Arroyo Montañés, R., 827, 844
Arroyo Montiel, B., 444
Arroyo Vega, A., 258
Arruebo Muñío, M., 112, 114, 119
Arruti Garate, L., 363, 371, 527, 532, 662, 756, 760
Artacho Reinoso, M.J., 058, 814
Arteche López, A., 104
Arza Ruesga, A., 397, 748, 822, 899, 920, 956
Ascaiturrieta Ostolaza, Z., 254, 672
Ascorbe Salcedo, P., 262, 270, 658
Asensio Montañés, E., 068, 473, 485, 563
Astobieta Madariaga, E., 003, 209, 366, 385, 486, 553, 674, 695
Atienza Lorente, M.T., 010, 459, 601
Atienza Morales, M.P., 073
Attaibi, S., 174, 238, 275, 796, 823
Atúncar Huamán, A.C., 108, 362, 503, 768, 776, 785, 788
Avello Llano, N., 476, 928
Avivar Oyonarte, C., 023, 184, 266, 616, 879
Azougagh, O., 202
Azurmendi Funes, M.L., 167, 916

B

Baamonde Calzada, C., 491, 952
Baamonde Calzada, M.C., 030, 072, 448
Babinou El Khadari, A., 045, 349, 524, 763, 878
Baca Yépez, A.N., 950, 739
Badia Carnicero, M.D., 485, 641, 867
Baena Ferrer, I.M., 685
Baeza-Trinidad, R., 658
Bailén Ruíz, C., 535
Baixauli-Algilaga, O., 577, 608, 707, 869, 906, 931, 935
Baladrón Segura, M., 030, 072, 229, 368, 370, 417, 448, 570
Balbuena Segura, A.I., 277, 340, 341, 593
Ballesteros Díaz, L., 539
Ballesteros Morón, S., 285
Ballesteros Vizoso, M.A., 251, 291, 447, 676, 712, 886, 896
Bancalero Flores, J.L., 437, 470, 619
Bañuls Morant, C., 844
Barado Hualde, J., 857, 920
Barba Serrano, E., 010, 459, 601
Barbella Aponte, R.A., 620
Barbón Alonso, E., 471, 561, 567, 735, 742, 773, 926
Barbosa De Carvalho, N.M., 873, 874
Barbuzano Safont, C., 024, 576
Barceló Álvarez, M.N., 190, 580, 881
Barceló Bennasar, A., 251, 291, 498, 777, 896
Barneo Caragol, C., 394
Barquero Jiménez, R., 027, 034, 438, 819
Barra Pardos, M.V., 319, 369, 606, 800, 830, 901, 934
Barranco Almohalla, A., 283, 330, 399, 596, 660, 729
Barrera Ledesma, M., 918
Barrionuevo González, M., 436, 506, 520, 585, 690
Barroso Portillo, M.C., 444
Bascón, F., 755
Bascones García, I., 227, 403, 465, 544, 564
Bastida Sáenz, A., 015, 477, 495, 669, 925, 945
Bauça, J.M., 447
Bautista Martín, T.J., 685
Bedini Chesa, J.L., 329, 409, 549, 621, 752, 824
Bedoya García, F., 657
Behar Lagares, R., 683, 684
Bejar Martí, I., 291
Belaustegui Foronda, A., 059, 397, 454, 472, 478, 822, 856, 899
Bellés Bellés, A., 321, 350

Bellido Díaz, M.L., 078, 084, 111, 123, 184
Bello Rego, M., 386, 565, 704, 717, 720, 725
Bello Rico, V., 865
Beltrán Romero, L.M., 222
Benaiges Boix, D., 299
Benavente Cuesta, C., 756
Benayas Bellido, M.P., 023, 266, 616
Bendito Olmos, J., 439
Benedito Rodríguez, J.E., 441
Beneitez Pastor, D., 595
Benítez Benítez, D., 408, 416
Benítez Merelo, M.Á., 038, 333, 334, 336, 338, 736, 764
Benítez Segura, D., 355
Benito Jiménez, M., 263
Benito Lorenzo, I., 013, 025, 050, 052, 053, 082, 464, 754, 956
Benito Zamorano, V., 274, 632
Benjumea Vega, J., 239
Bereciartua Urbieta, E., 699, 702, 759, 772, 953
Berga Montaner, F., 251, 291, 498, 515, 896
Bérgamo Vázquez, S., 113, 331, 389, 849
Berja Miguel, A., 600, 891, 917
Bermejo-Rodríguez, A., 749, 794
Bernabeu Andreu, F.A., 233, 858, 868, 921, 923, 924
Bernal Bolaños, L.M., 163, 629
Bernal Morillo, M., 066, 554
Bernal Soriano, M.C., 009, 074, 018, 639, 645
Bernardo González, I., 069, 125, 146, 156, 158, 161
Bernardo-Guitiérrez, Á., 381, 500
Berruguilla Pérez, E., 685
Beteré Cubillo, B., 506, 541, 690, 853, 894
Bhambi Blanco, I., 419, 761, 767
Bilbao De La Vega, S., 141, 217, 393, 450, 654
Blanco, F., 117, 833
Blanco Barros, C., 288
Blanco Conde, S., 007, 016, 033, 249, 365, 551, 716, 897
Blanco García, R., 380
Blanco Hernández, A., 057, 436, 506, 507, 529, 690, 894
Blanco Martínez, A., 339
Blanco Soto, P., 922, 932
Blasco Mata, J.M., 394, 476, 504, 505, 519, 835, 949
Blázquez Abellán, A., 356
Blázquez Encinar, A., 572
Blázquez Martín, R., 132
Blázquez Sánchez, R., 650
Blázquez-Manzanera, A.L., 709, 903, 904, 913
Bobillo Lobato, J., 297
Bolaños Calderón, E., 756
Boldú, L., 795
Bonet Estruch, E., 028, 332, 898
Bonmatí Torres, G., 276, 318, 371
Borrás Máñez, M., 335, 348, 352
Borrego Hernando, M.I., 363
Botana Rial, M., 834
Botella Belda, M.T., 273, 287
Boticario Calvo, V., 142, 186, 566, 571, 607, 730
Bou Monterde, R., 335
Bouclé Tirador, D., 891
Boufounas, M., 027, 438, 479, 489, 819
Bouza Bouza, S., 271
Boveda Uribe, O., 395
Boyero García, G., 026
Braños Rodríguez, T., 336
Bravo Gómez, A., 087, 122, 124, 144, 175, 614, 892
Bravo González, M., 046
Bravo Nieto, D., 197, 228
Buces González, E., 121
Buendia Martínez, S., 528
Bueno Pérez, M., 247
Buño Soto, A., 260, 484, 909
Burruezo Rodríguez, C., 035, 221, 375, 376, 531, 557, 787
Busquests Puigdevall, T., 033
Bustos Guadaño, F., 542

C

Cabaleiro Otero, C., 079, 080, 191, 225, 226, 588, 902
Cabanes Madrid, J., 435, 451, 591, 597, 640, 655, 667
Cabero Pérez, E., 401
Cabezas-Martínez, Á., 011, 700
Cabezón Vicente, R., 224, 311, 857
Cabo Zabala, L., 039
Cabra Rodríguez, R., 202
Cabrera Argany, Á., 017, 633, 852
Cabrera Hurtado, F.M., 065, 121, 790, 826
Cabrera Morales, C.M., 065
Cabrera Sánchez, B., 834
Cabrera Valido, H.M., 017, 525, 633, 839, 943
Cabrero Sánchez, O.I., 703
Cáceres Morcillo, M.C., 320
Cachón Suárez, I., 656, 806
Cadenas García, V., 440, 653
Cahuana Santamaria, C.W., 407
Cahuana Santamaria, N.H., 407, 517, 559, 605, 815
Caimari Jaume, M., 941
Caja Guayerbas, L., 223, 244, 400, 420, 428, 434, 615, 805, 613, 688, 821
Calabuig Ballester, S., 200
Calafell Mas, M.F., 235, 530, 545
Calderón, A., 669
Calderón Alva, M.C., 131, 612
Calderón Cervantes, N., 807
Calero Rodríguez, G., 283, 399, 596, 660
Calero Ruíz, M.M., 185, 190, 214, 302, 315, 625, 881, 918
Calle Luna, J.G., 241, 425, 441
Calleja Aznárez, S., 150, 713, 820, 841
Calvo Antón, B., 229, 370, 417, 570
Calvo Boyero, F., 339, 508, 587, 678, 797, 850, 862
Calvo Nieves, M.D., 627, 628
Calvo Sanz, D., 631

Calzada González, M., 328
Cámara Bravo, I.M., 029, 182, 568
Cámara Hernández, V., 248, 632, 643, 829
Cambra Conejero, A., 922, 932
Camino, O., 600, 603, 809
Campos Barreda, F., 419
Camps, J., 908
Canal Aranda, M., 127, 427, 535, 562, 746, 758
Canals García, C., 710
Cano De Torres, I., 138, 346, 490, 782, 794
Cano-Corres, R., 419, 446
Cañás Bello, D., 277, 340, 341, 593
Cañavate Solano, C., 099, 168
Caparrós Guerrero, M., 152, 180, 526, 552, 728
Capella Blanco, E., 278
Capilla Díez, M., 030, 072, 229, 368, 370, 417, 948
Carande Del Río, M.T., 081, 097, 098, 101, 173, 190, 580
Carballo Beltrán, D., 765
Carballo González, E., 014, 323, 372, 944
Carbonell Moncho, A., 780
Carbonell Prat, M., 038, 299, 333, 338
Cárcel Pérez, M., 256, 590, 731
Cárdenas Fernández, M.C., 467, 661, 760
Cárdenas Gámez, R., 001, 002, 238, 275, 796, 823
Carmen Sampériz, L., 118
Carmona Talavera, D., 412
Caro Miró, M.A., 026
Caro Narros, M.R., 344, 843, 846
Carrasco Fernández, C., 685
Carrasco Mora, A., 019, 274, 569, 681, 783, 829, 883
Carrasco Pardo, E., 039
Carrasco Parrón, L., 324, 451, 597, 797, 907
Carrasco Salas, P., 176
Carratalá Calvo, A., 378, 379, 382, 383, 927
Carreras-Presas Cerrada, A., 667
Carrero Blázquez, V., 137, 143
Carretero Coca, F.J., 039, 123, 157, 162, 791
Carretero García, Á., 235, 326
Carretero Pérez, M., 342, 375, 376, 531, 557, 766, 860
Carretero-Gómez, J.F., 011, 657, 659
Carrillo, A., 672
Carrillo Rubio, M., 408
Cartagena Benítez, G., 169
Carvajal Muriel, A.J., 390
Casacuberta Barberà, N., 200
Casado Pellejero, B., 215, 429, 715
Casado Puente, M., 012, 151
Casado Rey, P., 834
Casado Valentinetti, E., 051
Casáis Muñoz, S., 188, 189, 360
Casanova, A., 752, 795
Casanova Expósito, D., 093, 194, 199, 303
Casas Losada, M.L., 027, 438, 479, 489, 819
Casas Pina, T., 180
Castañé, H., 908
Castañeda Mata, A., 781
Castañeda Nieto, S., 230, 423, 426, 475
Castaño López, L., 746, 758
Castaño López, M.Á., 898
Castañón Bernardo, V., 196
Castellote Bellés, L., 469
Castillo Guardiola, V., 001, 028, 252, 332, 638
Castillo Pérez, C., 413, 635
Castillo Robleda, A., 785
Castillo Soteras, F., 549
Casto Jarillo, C., 090, 265, 282, 680
Castro Castro, M.J., 656, 806
Castro Reyes, L., 256, 590, 731, 908
Castro Vega, I.M., 126, 959
Cauqui, C., 133
Ceballos Bolaños, C., 773
Cebollero Agustí, A., 038, 299, 333, 334, 338, 736
Cebreiros López, I., 526, 552, 573, 631, 728
Cebrián Ballesteros, M., 413, 635
Cembrero Fuciños, D., 365, 392
Cepeda Piorno, F.J., 674, 765
Cerdá Sevilla, R., 039, 094, 123, 152, 162, 791, 851
Cerezo Nicolás, A., 073, 577, 608, 707, 906, 931, 935
Cernada Badía, M., 951
Cernuda Morollón, E., 695
Cerón Moreno, A.M., 180, 526, 552, 573, 728
Cervera Palou, L., 011, 373, 463, 496, 545, 700, 714
Cespedes Balderrama, V., 626
Cháfer Rudilla, M., 171, 530
Cherino, A., 133
Chilet Sáez, M., 166, 306, 320
Ciancotti Oliver, L., 335
Cidoncha Morcillo, B., 679
Cillan Narvaez, E., 113
Cilleruelo Ortega, M.J., 923
Cladellas Núñez, S., 256, 590, 731
Clarí Mompó, R., 277, 340, 593
Cliville, N., 117
Cobo Díaz, R., 721
Cobos Díaz, A., 367, 691
Coca Zúñiga, R., 349, 351, 357, 524, 810, 878
Cocho De Juan, J.Á., 912, 958
Cofán, F., 621
Cojo Espinilla, A., 751, 772, 953
Colastra Ugena, E., 032, 131, 166, 219, 245, 306, 307
Colino Alcol, M.E., 921, 924
Colino Galián, B., 008, 036, 067, 120, 337, 564, 592, 740
Coloma Gutiérrez, R.J., 203, 432, 451, 487, 522, 572, 587, 597
Colomé Mallolas, C., 177, 887
Colón Mejeras, C., 958
Comino Cáceres, J.M., 487, 572, 640, 651, 667, 687
Concepción Masip, M.T., 221, 308, 364, 818
Conde Rubio, P., 059, 096, 145, 147, 395, 454, 478, 602
Conde Sánchez, M., 313
Conesa García, V., 771
Conesa Milian, L., 197, 469, 595

Conesa Zamora, P., 174, 238, 778
Constenla Berasategui, A., 015
Contreras, M., 156
Contreras Sanfeliciano, T., 873
Corcho Robleda, A., 507
Corcobado Gutiérrez, R., 646
Cordero Pereda, D., 805
Córdoba Chicote, C., 142
Corte Arboleya, Z., 304, 697, 885
Cortés Bosch De Basea, A., 900
Cortés Carmona, A.B., 032, 320
Cosmen Sánchez, A., 709, 808
Costa Petit, G., 291, 488, 884
Costas Eimil, J., 232
Cotarelo Pérez, M.C., 279
Couce Pico, M.L., 912, 958
Crespo Álvarez, E., 796
Crespo Sánchez, M.G., 462, 589
Criado Álamo, E., 083, 096, 155, 159, 169, 437, 619
Criado Gómez, L., 686, 709, 893
Criado Muriel, C., 160
Cruellas Tremps, M.L., 350
Cruz Iglesias, E., 464
Cruz Len Aguilera, J., 124
Cruz Rojas, M., 657
Cuadrado, A., 603
Cuadrado Galván, E., 019, 264, 288, 569, 882
Cubero Cabañas, C., 019, 643, 783, 829, 883
Cubillas García De La Torre, D., 756
Cuenca Alcocel, J., 083, 155, 159, 169, 437, 470, 619
Cuesta De Juan, S., 683, 684, 706
Cuesta Manzano, A., 430
Cuesta Rodríguez, M.J., 005, 017, 525, 633
Cueto-Felgueroso Ojeda, C., 205, 339, 508, 511, 587, 678, 862
Cuevas Gómez, D., 666
Cumplido Portillo, A., 066, 554
Cutillas, M., 133

D

Dapia García, I., 644
Dayaldasani Khialani, A., 054, 236, 305, 859
De Alba Iriarte, B., 663, 702, 789, 792, 920
De Barcos Martínez, M., 130
De Haro Muñoz, T., 100, 136, 294, 510, 847
De La Casa Domingo, L., 027, 438, 479, 489, 819
De La Cera Martínez, T., 504, 505, 519
De La Cruz Benito, A., 362, 768, 776, 785, 788
De La Cruz Blanco, J.C., 623
De La Fuente Alonso, P., 249, 365, 374, 387, 392, 551, 716
De La Fuente De La Fuente, M., 095, 140, 144, 204, 213
De La Hera Cagigal, P., 754
De La Hoz Gil, L., 186, 566, 571, 607, 730, 890
De La Torre, J., 895
De La Torre Fernández, J., 055
De La Torre Prados, M.V., 691
De La Torre Sánchez, M.D., 853
De La Vega Prieto, M.J., 474
De Las Heras Florez, S., 375, 531, 557, 766, 860
De Las Heras Montero, J., 920
De Miguel Alonso, I., 161
De Miguel Del Barrio, A., 068, 473
De Miguel Elizaga, I., 028, 182, 332
De Miguel Reyes, M., 115, 132, 137, 143, 705, 708
De No Lengaran, M.C., 945
De Paula Ruíz, M.M., 004, 019, 681, 882, 910
De Paz Poves, C., 476, 813
De Rafael González, E., 020, 281, 424, 496, 692
De Ramon Amat, M., 127, 427
De Ribera Pieras, P., 188, 189, 360
De Sancho, R., 129
De Vera González, A.M., 316
Del Águila Barrado, I., 239, 345, 391, 747, 858, 933
Del Águila García, M.M., 084
Del Amo Del Arco, N., 527, 532
Del Campo Morillo-Velarde, J.A., 411, 503, 929, 930
Del Castillo Díez, E., 070, 187, 192, 212, 272, 319, 934
Del Corral Navarro, S., 395
Del Corral Rodríguez, E., 200, 347, 745
Del Olmo Mora, B., 303
Del Olmo Sedano, J., 856
Del Prado Díaz, S., 805
Del Rey Sánchez, J.M., 805
Del Río Merchan, B., 629
Del Río Riego, J., 193, 207
Delgado, M., 409
Delgado Baena, A., 078, 218, 741, 889
Delgado Bertolín, B., 241, 425, 441
Delgado Cuesta, S., 068
Delgado Hernández, A., 898
Delgado Macías, S., 154, 724, 866
Delgado Pecellín, C., 060, 410
Delgado Rodríguez, J.A., 447, 488, 701, 712, 812, 884
Delmiro Magdalena, A., 324, 435, 487, 664, 665, 668, 877
Deschamps Mosquera, E.M., 576
Deza Casquero, S., 150, 713, 820, 841
Díaz, M.J., 409
Díaz Alberola, I., 045, 048
Díaz Carbonero, J.O., 777
Díaz Díaz, S., 269, 435, 508, 522, 668
Díaz Gil, J.M., 012, 151, 243, 533
Díaz Giménez, M., 043, 096, 145, 147, 155, 457, 769, 927
Díaz Golpe, V., 016, 062
Díaz Leal, J.L., 380
Díaz López, M.I., 174, 238, 275, 796, 823
Díaz Merino, M.S., 546
Díaz Monllor, F.J., 267
Díaz Muñoz, J.A., 408, 416
Díaz Ondina, M., 215, 429, 715

Díaz Paniagua, L., 137
Díaz Rodríguez, C., 448, 491, 952
Díaz Torres, J., 277, 340, 341, 593
Díaz Troyano, N., 228, 263, 469
Díaz Valls, M., 694
Díaz-Garzón Marco, J., 260
Dierssen Sotos, T., 605
Díez, A., 069, 125, 156
Díez Aliste, L., 234, 255, 365, 387, 897
Díez Blanco, M., 239, 345, 391, 858, 921, 924, 933
Díez Dorado, R., 941
Díez Espiga, S., 014, 323, 372, 944
Díez Martínez, M.T., 394
Díez Peña, A.I., 022, 262, 270, 658
Diz Mellado, O.M., 302, 322, 610
Docampo Cordeiro, J., 438
Doladé-Botias, M., 110
Domenech Manteca, M.S., 050, 397, 398, 602, 754
Domingo Bautista, C., 409, 549
Domínguez Cabrera, C., 012, 151, 243, 533
Domínguez Hormigo, E., 954
Domínguez Mozo, M., 911
Domínguez Pascual, I., 313
Domínguez Pérez, M.E., 854, 876
Donate Serra, Y., 361
Donoso Navarro, M.E., 233, 237, 239, 391, 921, 924
Dorta Ramos, T., 017, 525, 633, 852, 943
Dot Bach, D., 444, 623, 900
Duarte García, P., 269, 433, 511, 512, 543, 572

E

Echeverría Urroz, M., 311, 663, 732, 751, 789, 857, 953
Egea Arias, P., 016, 062, 234, 387, 864, 897
Egea Caparrós, J.M., 252, 638
Eguren Clemente, R., 278, 309, 647, 863
Egusquiza Lasuen, I., 015, 602
El Amri Bouharras, M., 267, 626
El Hadi Barghout, M.A., 310, 521, 750
El Moutawakil El Alami, A., 059, 398, 454, 478, 748, 822, 856, 899
Elena Pérez, S., 323, 392
Elía Martínez, M.A., 786, 914
Elorza Barroeta, B., 903
Elorza Guerrero, M.Á., 515
Encinas Madrazo, A., 170, 250
Enguita Del Toro, M.I., 003, 209, 366, 385, 486, 553, 695, 765
Enrique Gallego, M.A., 095, 140, 144, 204, 213
Erdozain Sanclemente, S., 567
Escartín Díez, T., 617
Escobar Conesa, R., 157, 162, 791
Escobar Medina, A., 171, 726
Escribano Hernández, V., 036, 067, 120, 134, 337, 592, 740
Escuder Azuara, E., 084, 111, 535, 562
Espanyol, O., 139
España, P.P., 774
Esparcia Pinedo, L., 624
Espárrago Rodilla, M., 240
Esparza Del Valle, C.I., 407, 703, 939
Espejo Portero, I., 130
Espinoza Paredes, M., 527
Espuch Oliver, A., 045, 165, 542
Esquerda Serrano, A., 066
Esquinas Rychen, G., 347
Estañ Capell, N., 179, 836, 844, 954
Esteban, I., 129
Esteban De Celis, M.C., 089, 297, 556, 696, 840, 875
Esteban De La Rosa, R.J., 135
Esteban Jiménez, M.B., 178, 327, 574, 636, 723
Esteban López, J., 846
Esteban Rodríguez, Á., 018, 639, 645
Esteban Torrella, P., 353, 356
Estela Burriel, P.L., 093, 194, 303
Esteve Alcalde, P., 726
Esteve Cols, C., 038, 333, 336, 338
Esteve Poblador, S., 093, 199
Expósito Aguilera, M., 646
Expósito García, M., 106, 152, 180, 552, 573, 728
Expósito Raspeño, M., 936
Extremera García, M.J., 163, 629
Ezquieta Zubicaray, B., 122, 124

F

Fabre Estremera, M., 187, 192, 212, 272, 319, 369, 901, 934
Fabre-Estremera, B., 195, 206
Fajardo Giménez, M.T., 191, 225, 226
Fandiño García, M.M., 247
Fandos Sánchez, M., 579
Faneca, J., 575, 824
Fatela Cantillo, D., 222, 523
Febles González, Á.D., 035
Felez Carretero, I., 010, 459, 601
Felipe Fernández, M.P., 595
Fenollar Cortés, M.M., 279
Ferez Marti, Á., 786, 914
Ferigle Asensio, X., 670
Fernández, E., 824
Fernández, L., 156
Fernández, M., 493, 494, 774
Fernández, S., 069, 125
Fernández Alonso, A., 461
Fernández Benito, B., 477
Fernández Blanco, C., 196
Fernández Bonifacio, R., 621
Fernández Cadenas, J.A., 669

Fernández Castro, A.C., 530
Fernández Castro, J., 473
Fernández Cenjor, J., 021
Fernández Cidón, B., 617
Fernández Cladera, Y., 474, 722, 940
Fernández Cuiña, R., 453
Fernández Da Vila, B., 395, 397, 398, 454, 478, 748, 899, 956
Fernández De Córdoba Castosa, M.D., 232, 733, 828, 919
Fernández De Pablo, L., 022
Fernández Del Pozo, A., 205, 339, 433, 508, 543, 587, 678, 862
Fernández Díaz, M., 453, 753
Fernández Domínguez, L.M., 590
Fernández Fernández, B., 359, 816
Fernández Fernández, E., 196
Fernández Fernández, J.C., 505
Fernández Fernández, P., 854, 876
Fernández Fernández, R., 321
Fernández García, M., 229, 417, 570
Fernández García, N., 229, 417, 570
Fernández García-Prieto, F., 535, 746, 758
Fernández Garoz, B., 108
Fernández González, G., 170, 250
Fernández Grande, E., 163
Fernández Ibáñez, M.J., 026, 210, 377, 480, 861
Fernández Lahén, A., 401
Fernández López, M., 834
Fernández Luis, S., 721, 757
Fernández Martín, A., 314
Fernández Martínez, F.J., 203
Fernández Moran, E.M., 062, 374, 392, 864
Fernández Nogueira, J.A., 386, 406, 565, 717, 720, 725
Fernández Olmo, M.R., 801
Fernández Parra, N., 320
Fernández Pozuelo, C., 091, 855
Fernández Ramos, A.M., 182, 540, 568
Fernández Ruano, M., 295, 922
Fernández Sobaler, C., 314, 538
Fernández Tomás, P., 150, 713, 820, 841
Fernández Uriarte, A., 670
Fernández Villar, A., 834
Fernández Villares, M., 580, 625
Fernández-Calle, P., 260, 484
Fernández-Landázuri, S., 022, 146, 158, 161, 262, 270, 658
Fernández-Prendes, C., 458, 502, 807
Fernández-Puntero, B., 484, 630, 909
Fernández-Rufete Lozoya, M., 496
Ferreira Alonso, E., 394, 476, 813, 835, 949
Ferreirós Martínez, R., 411, 430, 443
Ferrer Cañabate, J., 241, 425, 441
Ferrer Costa, R., 228, 263, 469
Ferrer Moure, C., 316, 474, 722, 938, 958
Ferrer Pérez, R., 220
Ferri Iglesias, M.J., 584, 598
Ferriz Vivancos, J., 296, 579, 609, 786, 914
Ferruelo, A., 910
Filella, X., 329, 824
Folgado Álvarez, M.O., 784
Font Font, M., 066, 321, 350, 554
Font Picó, M.F., 256, 590, 731, 908
Fontan Abad, A., 046, 262, 658
Forner Lapiedra, E., 179
Fouce Fernández, M.F., 024
Fraga Laredo, P., 181, 211
Fraile García, L., 066, 554
Fraiz Álvarez, F.J., 733, 828, 919
Francés Aracil, E., 595
Francés Ferré, J., 092, 105
Fructuoso Martínez, J.B., 065, 121, 586, 790, 826
Frutos Bernal, M.D., 631
Fuente Alonso, A., 721, 757
Fuente Gómez, A., 703
Fuentes-Bullejos, P., 020, 037, 343, 637, 903, 913, 904
Fulgencio González, A.J., 012, 151, 243, 533
Furundarena Salsamendi, J.R., 702, 759
Fusi Velarde, C.M., 046
Fuster Lluch, O., 290, 384, 622

G

G. Contreras, M., 022, 161
Gabaldó BarRíos, X., 256, 590, 731, 908
Galán Codesal, A., 785
Galán Ladero, M.Á., 201, 888
Galar Senar, M.M., 751, 759, 772, 789, 792
Galiano-García, M.R., 476, 928
Gallardo García, M.M., 058, 814
Gallego Angui, P., 251, 498
Gallego Domínguez, F., 205, 597
Galmés Sureda, B., 777
Galofre Giralt, M., 044, 779
Galván Toribio, R., 064, 734
Gálvez Heredia, B., 843
Gálvez Remón, J., 265, 310, 358, 599, 957
Gamarra Morales, Y., 091, 855
Gamo González, E., 868
Garcés Santos, M., 556, 875
García, S., 795
García Aguilar, G.D., 005, 017, 525, 633, 852
García Álvarez, A., 737, 760, 762
García Arévalo, M.G., 130, 367, 691
García Baca, G., 666
García Belda, A., 193, 207
García Berrocal, B., 160
García Bertolín, C., 585, 690
García Calcerrada, I., 376, 766
García Cano, A.M., 244, 258
García Castañon, S., 209, 560, 674
García Corbalán, M., 274, 632, 643, 681, 783, 829

García Cuartero, B., 936
García De Burgos, M., 843, 846
García De Carellán Macia, T., 056, 880
García De Guadiana-Romualdo, L.M., 001, 002, 353, 356, 778, 796, 823
García De La Rosa, G., 342, 364, 375, 376, 557, 766, 818, 860
García De La Torre, Á., 182, 367, 540, 691
García De Veas Silva, J.L., 085
García De Vicuña Meléndez, A., 398, 454, 478, 748, 856
García Del Castillo Pérez De Madrid, C., 051
García Díaz, L., 004, 019, 264, 288, 569, 632, 883
García Díez, J., 346
García Fernández, A.E., 075, 183, 263, 960
García Fernández, F.J., 041, 042, 075, 935, 946, 960
García Ferrer, D., 647
García Freán, L., 406, 720, 725
García Fuertes, D., 808
García Gámiz, M., 325, 614, 895, 947
García García, A., 863
García García, B., 181, 211, 251, 447, 515, 712, 812
García García, M.C., 686
García García, M., 813
García Gil-Albert, C., 476
García Gómez, J., 780
García González, E., 056, 880
García González, M., 107, 276, 279, 452, 467, 737, 760, 762
García González, M., 321
García Gutiérrez, A., 369
García Hurtado, M.J., 780
García Iñigo, F.J., 034, 438, 479
García Lacalle, C., 247, 404, 405, 936, 942
García Lario, J.V., 509
García Linares, S., 100, 184
García Martínez, L., 721, 757
García Martínez, M.Á., 911
García Martínez, R.J., 517, 605, 721, 757, 815, 939
García Mayo, S., 024, 576
García Méndez, M.B., 519
García Miralles, C., 767
García Moreira, V., 003, 209, 385, 674
García Moreno, E., 201, 888
García Muñoz, S., 013, 025, 052
García Muñoz, S., 167, 916
García Narbon, A., 219, 245, 306, 307, 317, 492, 612
García Osuna, Á., 220, 649
García Palmero, I., 666
García Payá, E., 092, 105
García Planells, J., 169
García Prieto, I., 666
García Puga, C., 242
García Rabaneda, C., 091, 135, 390, 855
García Redondo, J., 021, 546
García Reguero, L., 662
García Reverte, R., 028, 332
García Rodríguez, B., 698
García Ruano, A.B., 102, 257, 422, 513, 524, 801, 810, 878
García Salgado, M.J., 160
García Sánchez, A.I., 215, 429, 715
García Sánchez, M.C., 825
García Sánchez, M.I., 353
García Sánchez, V., 099
García Santiago, F., 195, 206
García Sardina, R., 407, 703, 939
García Simón, N.M., 237, 239, 747, 868, 933
García Suquía, A., 896, 941
García Tapia Pradoux, A., 461
García Texido, A., 461
García Treceño, M.T., 380
García Trujillo, T., 389
García Valbuena, S., 466
García Valdelvira, M., 780
García Valero, M.T., 215, 429, 715
García Zafra, L., 070, 187, 192, 212, 272, 319, 369
García-Alcalá Hernández, M., 021, 935
García-Fuentes, E., 803
García-Martín, M.Á., 770
García-San Vicente, B., 669
García-Serrano, S., 803
García-Uceda Serrano, C.J., 026, 210, 377, 480, 861
García-Unzueta, M.T., 418, 538, 600, 603, 809, 816, 891, 917
Garralda Fernández, J., 346, 497, 558, 781, 782
Garre Morata, L., 048, 100, 136, 294, 514, 547
Garre Rubio, P., 107, 137
Garrido, C., 133
Garrido, M., 069, 125
Garrido Chércoles, A., 224, 311, 663, 789, 857, 920
Garrido Contreras, M., 262, 270, 658
Garrido-Sánchez, L., 803
Garriga Edo, S., 197, 469, 595
Garrote Adrados, J.A., 368, 570
Gasalla Herráiz, J.M., 436, 506, 520, 529, 585, 853, 894
Gascón Luna, F., 091, 135, 709, 855
Gil Catalinas, F., 022
Gil Del Castillo, M.L., 573
Gil Ginés, E., 267, 626
Gil Montoya, Á., 440, 653
Gil Rodríguez, E.L., 953
Gil Ruíz, M.T., 165, 481, 482, 542
Giménez Blanco, M., 089, 297, 696, 840
Giménez De Pedro, M.C., 647
Giménez Pérez, T., 745
Gimeno Fernández, M.C., 330
Giner Martínez, X., 105
Giralt Arnaiz, M., 228, 263, 469
Gisbert Elguezabal, L., 254, 672
Gómez Bernal, F., 316, 474, 722, 938
Gómez Brañas, D., 912
Gómez Cobo, C., 251, 291, 701, 712, 777, 896
Gómez Díaz, M.J., 058, 814

Gómez Fornell, R., 166
Gómez García, A.M., 785
Gómez Gómez, M.E., 170, 250, 418
Gómez Lozano, A., 258
Gómez Manjón, I., 203
Gómez Martínez, M.E., 079, 225, 445, 588, 677, 738, 771
Gómez Martínez, P., 028, 332
Gómez Palacios, E., 134, 149, 227, 842
Gómez Palomo, E., 538, 816
Gómez Rioja, R., 415, 468, 630, 743
Gómez Rojas, S., 797
Gómez Romero, F.J., 586
Gómez Sanz, J.E., 031, 188, 189, 360, 442, 671
Gómez-González, C., 129
González, M., 669
González Arroyo, J., 466
González Benito, D., 448, 491, 952
González Bueno, M.V., 246, 273, 287, 298
González Cardoso, P.B., 439
González Carretero, P., 342
González Castro, A., 605
González Cejudo, M.T., 294
González Cueva, M., 003
González Delgado, A., 938, 940
González Fernández, C., 113, 331, 389, 849
González Fernández, F.A., 756
González García, E., 765
González García, I., 195, 206, 283, 330, 399, 596, 660, 729
González García, L., 113, 331, 389, 849
González García, M.Á., 163, 629
González García, M.E., 630
González Gómez, M.J., 108, 362, 503, 768, 776, 788
González González, B., 860
González González, C., 196
González Hermoso, I., 092, 105, 246, 273, 287, 298, 584, 799
González Hernández, Á., 713, 820, 841
González Herreros, B., 461
González Leal, A., 805
González López, V., 439
González Martín, J.M., 243, 533
González Martínez, I., 104, 115, 143, 203, 324, 850, 877
González Mohino Vázquez De Agredos, C., 051
González Moral, M.L., 292
González Morales, M., 353, 356
González Moreno, A., 430, 443
González Pereira, N., 006, 138, 284, 346, 497, 644, 838
González Quintana, A., 269, 508, 572
González Raya, A., 524
González Rodríguez, P., 502
González Sánchez, R., 726
González Silva, G., 183, 469, 595
González Tamayo, R., 408, 416
González Tarancón, R., 056, 077, 118, 145, 147, 164, 169, 208
González Varea, C., 193, 207
González Vergaz, A., 936, 942
González-Álvarez, M.F., 476, 928
González-Escribano, C., 329
González-Estecha, M.M., 175, 325, 895, 947
Gonzálo Marín, M., 126
Gonzalvo López, F.L., 898
Goñi Indurain, N., 567
Goñi Ros, N., 056, 077, 088, 118, 164, 208, 675, 880
Gordillo Perdomo, J.J., 012, 151
Gorka, M.Z., 623
Gorrín Ramos, J., 259, 886
Górriz Pintado, S., 093, 199
Gracia, M., 128
Gracia Matilla, M.R., 675
Gradin Purroy, M.M., 702, 759, 789, 792
Granado León, J., 497, 558, 749, 781, 782, 794, 838
Granero Cremades, I., 034
Grau Sepúlveda, A., 812
Gregorio De La Riva, R., 242
Guallar Larpa, M., 118
Guallart Noguera, C., 296, 579
Guardia Alés, S.J., 266
Guerra Martínuzzi, A., 453, 753
Guerra-Ruíz, A.R., 359, 401, 538, 559, 600, 603, 809, 816
Guerrero Fernández, A., 582
Guerrero Llobregat, M., 032, 166, 219, 245, 306, 307, 320
Guerrero Montávez, J.M., 222, 313, 516, 521, 724, 845, 866
Guerrero Peral, A.B., 627, 628
Guerrero Pérez, J.J., 351
Guerrero Torregrosa, M.A., 277, 340, 341, 593
Guerrero Zamora, P., 064
Guerrero-Torres, M.D., 334
Guerri Cebollada, L.M., 051
Guillamón Seoane, A., 087, 140, 295, 325, 886, 932
Guillén Campuzano, E., 177, 887
Guillén García, H., 729
Guillén Reyes, J., 122, 124, 261, 279, 452, 661, 756
Guillén Santos, R., 235, 326
Guirao Martínez, M.E., 028, 332
Guirao Oliver, J.J., 065, 121, 586, 804
Gundín Menendez, S., 604
Gundín Menéndez, I., 068
Gundín Menéndez, S., 068
Gundín Menéndez, S., 473, 485, 563, 641, 848, 867
Gutiérrez Agulló, M., 092, 105
Gutiérrez Fornes, C., 779
Gutiérrez Meléndez, M.C., 285, 355
Gutiérrez Morales, A.M., 322
Gutiérrez Palomo, S., 719
Gutiérrez Revilla, J.I., 448, 491, 952
Gutiérrez Romero, J.M., 185, 214, 315
Gutiérrez Samper, A., 319, 369
Guzmán Aroca, F., 631
Guzmán González, A.F., 679
Guzmán Olmedo, A., 178, 327, 636, 723, 775

H

Hachmaoui Ridaoui, A., 130, 182, 367, 540
Harillo Del Río, S., 389
Hasnain-Abid, M., 770
Heredero Jung, D.H., 160
Heredia Gálvez, B., 344, 846
Heredia Molina, R.F., 274, 569, 632, 643, 829, 883
Hermida Ameijeiras, F.J., 802
Hernández, S., 603, 809
Hernández Álvarez, M.E., 237, 345, 737, 760, 762, 858, 865
Hernández Barroso, G., 938, 940
Hernández De Abajo, G., 675
Hernández Domínguez, J.L., 854, 876
Hernández García, A., 088
Hernández Hernández, A., 278, 309
Hernández Hernández, C., 296, 609, 786, 914
Hernández Lemes, T., 005, 525, 839, 852, 943
Hernández Lucas, C., 019
Hernández Lutzardo, E.I., 316
Hernández Martínez, A.M., 106
Hernández Martínez, N.L., 142, 186, 198, 693
Hernández Pacho, F., 328
Hernández Vicente, S., 816
Hernández Villen, M.D., 950
Hernando Espinilla, A., 179, 784
Hernando Parreño, N., 342
Hernando Redondo, J., 646
Herraez Carrera, O., 021
Herráiz López, M.C., 380, 439, 466, 507, 541, 690, 894
Herranz Llorente, R., 240
Herrera Aranda, N., 945
Herrera Díaz, A., 015, 115, 143, 477, 495, 669, 945
Herrera Robles, K., 825
Herrero, R., 910
Herrero Alonso, M.C., 489
Herrero Blasco, N., 880
Herrero Castellano, S., 030, 072, 627, 628, 825
Herrero Fernández, M.C., 062, 255, 249, 365, 374, 392, 594, 897
Herrero Montero, L., 460
Herrero Puente, P., 813
Hervás Romero, A., 043, 457, 769, 927
Hidalgo, S., 329
Hidalgo Calero, B., 115, 132, 137, 143, 705, 708
Hidalgo Mayoral, I., 115, 132, 137, 143, 705, 708
Hierro Delgado, C., 328
Ho-Plagaro, A., 803
Huertas García, I., 277, 340, 341, 593
Huguet Ballester, J., 253, 354, 710

I

Ibáñez Adán, A., 538, 809, 816
Ibáñez Galera, A., 200, 745
Ibáñez Martínez, E., 348, 352
Ibañez Royo, M.D., 261, 268, 276, 279, 318, 371, 452
Ibarz Escuer, M., 066, 554
Iftimie, S., 908
Iglesias Bolaños, P., 248
Iglesias De La Puente, M.Á., 572, 871
Iglesias García, R., 249, 255, 551, 594, 716, 837
Iglesias-Rodríguez, J., 381, 394, 476, 813, 949
Illana, F.J., 117, 649, 833
Imaz Ocharan, M., 013, 025, 050, 052, 053
Irañeta Poyo, M., 231, 561, 742, 773, 926
Irurzun Morán, A.M., 699, 702, 759
Isidoro García, M., 160
Iturralde Ros, M., 314, 359, 401, 581, 603, 917
Iturzaeta Sánchez, J.M., 415
Izaguirre Ascargorta, M., 634
Izquierdo Álvarez, C., 237, 345
Izquierdo Álvarez, S., 056, 077, 118, 145, 147, 164, 169, 208
Izquierdo Quirce, J.F., 472
Izquierdo Santervas, S., 825
Izquierdo Sayed, P.A., 039, 094, 123, 157, 162, 791, 851
Izquierdo Velasco, L., 472
Izquierdo Vicente, M.J., 224, 311, 857
Izquierdo-Martínez, P., 073, 608, 611, 620, 727, 869, 906

J

Jaime Lara, E., 027, 479, 489, 819
Jáimez Gámiz, L., 045, 048
Jambrina Prieto, A., 095, 140, 144, 204, 213
Jáñez Carrera, R., 142, 198, 693
Jarabo Bueno, M.M., 021, 546
Jariod Canela, N., 127
Jaume Mas, M., 676
Jeidane, I., 279, 467, 662
Jerónimo Guerrero, D.T., 102, 148, 257, 422, 513, 810
Jiménez Barragán, M., 734
Jiménez Collados, N., 586, 826
Jiménez García, A., 277, 340, 341, 593
Jiménez García, C., 246
Jiménez García, J., 205, 597
Jiménez González, D., 059, 397, 454, 472, 478, 822, 856, 899
Jiménez Lobato, R., 299
Jiménez Machado, M.R., 054, 859, 959
Jiménez Medina, E.M., 178, 327, 574, 636, 723
Jiménez Mendiguchía, L., 394, 835
Jiménez Moreno, M.V., 314

Jiménez Ortega, M., 190
Jiménez Portillo, A.L., 046
Jiménez San Segundo, M.I., 328
Jiménez Sánchez, S., 223, 244, 400, 420, 428, 434, 615, 805, 613, 688
Jiménez -Sánchez, R., 353
Jiménez Santos, E., 440, 653
Jiménez Torres, R., 167, 916
Jiménez Valencia, N., 201, 888
Jiménez Ventura, I., 748, 822
Jiménez-Añón, L., 770
Jiménez-García, J.Á., 301, 534, 611, 906
Jiménez-Mena Villar, F., 026
Jiménez-Varo, E., 265, 282, 358, 680
Jodar, M., 128, 139
Jordano Montilla, A., 091, 135, 390, 855
Jou, L., 334
Juan-García, P., 301, 611, 869
Juanpere Aixalà, M., 731, 908
Juárez López, E., 005, 017, 525, 839, 852, 943
Juárez Tosina, R., 624
Julian Peña, J., 409, 549, 752
Juncos Tobarra, M.Á., 727
Jurado Orozco, A., 040, 049, 060

K

Kassih Ibrahim, M., 005, 633, 839, 943
Kaur, R., 824
Kentaoui Bousellam, I., 499
Koraichi Rabie Senhaji, Z., 626

L

La Llave Hernández, C., 857
Labrador Moreno, S., 710
Laburu Dañobeitia, E., 474, 722, 940
Lacambra, C., 143
Lacasta Esain, M., 063, 682, 735, 742
Laffitte Redondo, C., 302, 580, 610
Lafuente Nalda, P., 538, 816
Lago Gómez, M.R., 330
Lago Lorenzo, M., 854, 876
Laguna, J., 128, 139, 549, 621, 744, 752, 755, 795
Lahoz Alonso, R., 726
Lahuerta, J.J., 873
Lahuerta Pueyo, C., 112, 114, 119
Laiz Marro, B., 290, 384, 449, 622, 739, 832, 950
Lallave Hernández, C., 311, 663, 732, 751, 759, 772, 792, 953
Lanuza Celma, A.V., 010, 459, 601
Lapeña García, S., 439, 466, 507, 520, 529, 541, 894
Lara Del Río, B., 578, 763, 847
Lara Navarro, E., 606
Larocca González, N.E., 024, 576
Larrea Ortíz-Quintana, M.M., 698
Larruzea Ibarra, A., 217, 393, 450, 654
Lasa, A., 117, 833
Lasarte Ramiro, S., 443
Laserna Mendieta, E.J., 411, 443, 555, 624
Latorre Garcés, V., 114, 155
Lavín Gómez, B.A., 314, 538, 600, 603, 809, 816, 831, 891
Lázaro Naranjo, M.A., 748
Leis-Sestayo, A., 770
León Justel, A., 734
León Lázaro, J., 240
Lesmes-García Corrales, P., 040, 049, 060, 154, 310, 518, 521
Liberal Lezaun, M., 271
Liébana Cabanillas, J.M., 267, 626
Liébanas García, P., 200, 745
Liesa Tordera, Á., 348, 352
Lillo Rodríguez, R.M., 138, 490, 558, 838, 870
Linares Torres, M., 223, 244, 258, 400, 428, 615, 431
Liria González, I., 269, 435, 508, 668
Lirón Hernández, J., 093
Llaneza Coto, P., 196
Llobregat Guerrero, M., 131
Llorca Escuín, I.L., 408, 416
Llorca Tolón, L., 009, 018, 074, 639, 645
Llorente Lumbreras, A.M., 158
Llorente Martín, E., 124, 144, 204, 614, 892
Llorente Torres, A.I., 170, 250
Llovet Rodríguez, P., 683, 684, 706
Llurba Olivé, E., 220
Lobo Valentín, R.M., 229, 368, 370, 417, 570
Lope-Martínez, A., 043, 457, 704, 769, 927, 956
López Abellán, M.D., 174, 238, 275, 796, 823
López Albaladejo, J.Á., 073, 292, 534, 577, 707, 727, 906
López Andrade, B., 447
López Andrés, N., 582
López Ballesteros, E., 073, 935
López Barba, N., 311, 699, 702, 732, 772, 792, 920
López Blanco, T., 507
López Cauce, B., 555
López Causapé, C., 350
López De Calle Espada, S., 325
López Delgado, A.I., 278, 309, 647, 863
López Diéguez, S., 192, 368, 369, 370
López Escribano, H., 043, 769, 927
López Esteban, M.G., 360
López Fernández, L.A., 175, 555
López García, M.J., 058, 814
López García, M., 018, 105, 273, 287, 639, 645, 799
López Gómez, J.M., 480, 861
López Gómez, V., 720
López Guio, M.E., 362, 503, 528, 768, 788, 929, 930
López Hellin, J., 960

López Jiménez, A., 339, 587, 678, 862
López Jiménez, E.A., 487, 508, 651, 668, 907
López Lafuente, A., 164
López Lazareno, N., 259, 886
López Martos, A.M., 011, 020, 343, 293, 644, 659, 700, 903, 904, 913
López Mecández, D., 261, 318, 452, 467, 661, 662, 911
López Melchor, M., 178, 327, 574, 636, 723, 775
López Montoro, L., 061, 280, 283, 312
López Ortega, J.M., 412
López Palacio, M., 535, 746
López Pelayo, I., 185, 214, 315
López Pérez, E., 738
López Ramal, A., 080, 116, 191, 225, 618, 719
López Regueiro, Á.C., 435, 451, 543, 587, 651, 711, 871
López Ricote, A., 439
López Riquelme, M.N., 116, 445, 588, 618, 677, 771, 902
López Salas, R., 244, 400, 420, 428, 434, 688, 431, 613
López Triguero, S., 901
López Vélez, M.S., 136, 396, 514, 547, 847
López Vera, J., 853
López Verde, L., 276, 527, 532, 662
López-Ceres, A., 090, 282, 599, 957
López-Gómez, C., 803
López-Marín, M.F., 073, 301, 534, 577, 608, 906, 931, 935
López-Martínez, S., 869
López-Terradas Gutiérrez, V.M., 185, 214, 483
López-Urrutia Fernández, A., 395, 397
Lorca Castellanos, V., 107
Lorente, J.Á., 910
Lorenzo García, S., 009, 018, 074, 639, 645
Lorenzo Hernández, S.M., 344, 843, 846
Lorenzo Lorenzo, M.J., 406, 720, 725
Lorenzo Sanz, G., 936
Lorenzo-Lozano, M.C., 545, 657, 700, 709, 714, 903, 904, 913
Losa Rodríguez, R., 030, 072, 229, 368, 370, 417, 448
Losada Iglesias, M., 854, 876
Lozano, A., 125
Lozano Martín, D., 107
Luaces Puente, J., 843
Lucena Soto, J.M., 040, 060
Lucendo Abarca, M.J., 785
Lucendo Villarín, A.J., 555, 624
Luis Sánchez, B., 881
Luján Marca, R., 461
Luque Crespo, E., 064
Luquin Irigoyen, M., 561, 567, 640, 687, 735, 926

M

Maceda García, L., 380, 439, 466, 507, 520, 541, 690
Machado Solanas, M.P., 347
Macher Manzano, H.C., 085, 523
Macho Carballido, F., 073, 292, 611, 620, 931, 935
Macías, L., 575
Macías Blanco, C., 230
Macías Luque, M., 539
Mademont, I., 133
Madero Jiménez, T., 186, 566, 571, 607, 730
Madrid García, R., 905, 915
Madrigal Fontaneda, R., 815
Madruga López, H., 380
Madurga Hernández, A., 444, 623, 900
Magadan Campanario, A., 706
Magai Barallobre, A., 283, 399, 729
Maiques Camarero, M., 165, 542
Maiztegi Azpitarte, A., 314, 407, 559, 581, 831, 917, 920
Makrini, S.O., 431, 613, 223, 244, 258, 420, 428, 434, 615, 688
Maldonado Montoro, M.M., 123
Malla Pérez, E., 604
Mallol Poyato, M.J., 235, 326
Malo Casero, Q., 320
Mamani Benítez, N., 232, 733, 828, 919
Mansilla Aparicio, E., 195, 206
Mansilla Usero, A., 649
Manzanares Sacristán, J.M., 442
Mar Medina, C., 393, 450
Marchal Martínez, J., 801
Marcó, C., 334
Marco De La Calle, F.M., 046
Marcó De Mas, C., 333, 336
Marcos De La Iglesia, V., 215, 429, 715
Marcos Sadaba, N., 323
Marcos Sánchez, H., 627, 628, 825
Marcos Vadillo, E., 160
Mariano Serrano, E., 444
Marín García, A., 391
Marín Martínez, M., 233, 239, 391, 747, 868
Marínez Cerezuela, A., 832
Mariscal Salas, M.A., 604
Maroto Chacón, V., 784, 836
Maroto García, J., 713, 841
Marqués-García, F., 110, 673
Márquez González, L., 552
Márquez González, P.J., 243, 533
Márquez Jiménez, N., 488, 884
Márquez Polonio, F., 535, 746
Márquez Sanabria, A., 201, 888
Marrero Afonso, M., 164
Martí Martínez, A., 043, 457, 704, 769, 927
Martín, M., 575
Martín, S., 069, 125, 156
Martín Alcolea, M.A., 102, 257, 422, 513, 801
Martín Alfaro, R., 012, 151, 243, 533
Martín Audera, P., 401, 517, 815, 831, 891, 939
Martín Bermejo, M., 344
Martín Calderon, J.L., 481, 482, 542
Martín Casanueva, M.Á., 104, 339, 572

Martín Corral, B., 401
Martín Fernández De Basoa, M.C., 221, 308, 364, 818
Martín Fradejas, M.B., 541
Martín García, E., 001, 002, 353, 356, 778
Martín García, M.A., 237, 345, 858, 868, 933
Martín Garrido, S., 186, 404, 405, 566, 607, 730
Martín Gómez, E., 026, 210, 377, 480, 861
Martín Gutiérrez, A., 648
Martín Liras, S.M., 007, 016, 033, 551, 594, 716, 837, 864
Martín Llorente, M., 090, 358, 599, 680, 957
Martín Martínez, M.D., 308
Martín Millán, M., 809
Martín Padrón, J., 396, 456, 509, 510, 514, 537
Martín Palencia, M., 068, 604, 848
Martín Rodríguez, L., 370, 417
Martín Rodríguez, S., 146, 158, 161
Martín Rubio, L.A., 555
Martín Torres, E., 300, 545, 546, 637, 692, 700, 714
Martín Tovar, C., 078, 218, 741, 889
Martín Yeste, L., 427
Martínez Alonso, L., 386, 406, 565, 717, 720, 725
Martínez Atienza, M., 184
Martínez Bujidos, M., 458, 502, 807
Martínez Carreras, L., 023, 266, 616
Martínez Cerezuela, A., 384, 622, 739, 951
Martínez Chávez, E., 484
Martínez De La Puente Molina, E., 059, 395, 472, 478, 748, 822, 856, 899
Martínez De Prado, A., 013, 025, 050, 052, 053, 082, 464, 754
Martínez Fernández, B., 009, 074, 092, 273, 536, 584, 598, 799
Martínez Figueras, L., 122
Martínez Flores, C., 408
Martínez Gago, M.D., 674
Martínez Gallego, M., 129, 193, 207
Martínez González, A.B., 517
Martínez González, E., 268, 363, 527, 532
Martínez González, L., 663, 732, 751, 759, 772, 789, 792
Martínez López, R., 301, 577, 707, 727, 931
Martínez López De Castro, A.M., 180
Martínez Loredo, P., 386, 717
Martínez Macías, O., 335, 348, 352
Martínez Madrid, V., 131
Martínez Manzanal, R., 808
Martínez Manzano, Á., 796
Martínez Martín, S., 023, 184, 266, 616, 879
Martínez Martínez, C.J., 837
Martínez Martínez, C., 079, 080, 191, 225, 226, 445, 738
Martínez Matilla, M., 169
Martínez Mayordomo, J., 292, 577, 608, 906, 931
Martínez Merino, M., 086
Martínez Olivares, J., 009, 092, 105, 246, 298, 584, 598, 799
Martínez Ortega, Á., 468, 630
Martínez Pérez, B., 699, 702, 759
Martínez Pina, V., 526, 552, 573, 728, 935
Martínez Ruíz, A., 172
Martínez Salazar, L., 013, 050, 052, 053, 082, 464, 754, 956
Martínez Santamaria, M.A., 179, 412, 784
Martínez Soriano, E., 079, 080, 191, 226, 445, 738, 902
Martínez Triguero, M., 290, 832
Martínez-Iribarren, A., 770
Martínez-Lostao, L., 070
Martínez-Novillo González, M., 261, 268, 318, 452, 532, 661, 762
Martín-Reyes, F., 803
Martín-Torres, E., 020
Massaro, M.T., 334, 736, 764
Mata Fernández, A., 683, 684, 706
Mate Carmona, P., 466
Matellan González, M.P., 239
Mateos García, M.F., 448, 491, 952
Mateos Jaime, I., 286, 421, 465, 544, 550
Mateos Lérida, A.R., 657
Mateos Manteca, M.V., 873
Mateos Rodríguez, E., 035, 221, 375, 376, 531, 787
Matheus Spinola, K.M., 689
Matlin, S., 666
Mayán Santos, L., 030, 072, 627, 628, 825
Mayne Levy, N., 582
Mayor García, L., 264, 274, 569, 643, 681, 783, 883
Mayor Reyes, M., 099, 168
Mayor Zapatero, P., 305, 499, 959
Maza Castillo, M.J., 399, 660
Mediavilla Pérez, P., 836
Mediavilla Santillán, P., 223, 244, 420, 434, 615, 821, 613
Mediavilla Santos, S., 443
Medina, J.Y., 694
Medina Vega, L., 316
Medina Guerrero, E., 777
Medina Ugarelli, J., 361
Medrano Pardo, A., 070, 187, 192, 212, 272, 319, 934
Megia Galiano, P., 051
Melguizo Madrid, E., 099, 168
Melguizo-Melguizo, D., 011, 037, 343, 700, 903, 904, 913
Mellado Encinas, P., 014
Menacho Román, M., 223, 400, 420, 428, 615, 805, 858, 821, 431, 613, 688
Menao Guillén, S., 112, 114, 119
Menchén Sánchez-Rey, M., 907
Méndez Arredondo, J.A., 010, 459, 601
Méndez López, M., 196
Méndez Martínez, S., 096
Mengual Befán, J.F., 902
Mérida Rodríguez, M.C., 058, 814
Merino, A., 744, 752, 755, 795
Merino Fernández, S., 082
Merino Magro, M., 141, 393
Merino Rivera, E.M., 541
Meroño Aguilar, C., 047

Mesado Llorens, D., 647
Mestre Terkemani, Y., 180
Michelena Gorosábel, E., 170, 250
Micó García, M., 331
Miguel Fernández, D., 835
Milano Molina, M., 399, 596, 660, 729
Milla, E., 139
Minea, C.O., 460
Mira García, G., 626
Miramar Gallart, M.D., 088, 096, 118, 145, 147, 169
Miranda Martínez, A., 909
Miró, J.M., 621
Miró Cañís, S., 038, 333, 336, 338
Miró Fernández, M., 178, 327, 574, 636, 723, 775
Modrego Pardo, P.J., 077
Moína, M.J., 381, 500
Molero Luis, M., 462, 589
Molero Vilches, I., 497, 558, 749, 781, 782, 794, 838
Molina, A., 744, 752, 795
Molina Arias, M., 589
Molina Arrebola, M.A., 879
Molina Blas, S., 057, 436, 466, 506, 520, 529, 585, 690
Molina Borras, A., 755
Molina Clavero, C., 044
Molina Del Pozo, J., 235, 326
Molina Fernández-Posse, M., 107, 268, 276, 318, 371
Molina González, A., 168
Molina Mendoza, P., 172
Molina Santiago, J.M., 078, 218, 741, 889
Molina Siles, M., 536, 584, 598
Molina Zayas, M., 100, 136
Molino González, Á.M., 756
Molinuevo García, C., 015, 477, 495, 669, 925, 945
Mondéjar García, R., 410, 518
Monge Lobo, I., 337, 403, 421, 501, 642, 648, 671, 932
Monteagudo Cimiano, I., 014
Montenegro Martínez, J., 222, 410, 523, 845
Montero Domínguez, C., 295, 614, 892, 922, 932
Montero Perdiguero, S., 371, 527, 532, 662, 737, 762
Montes Gaisan, C., 581
Montolio Breva, S., 044, 779
Montoro Jorquera, E., 356
Monzón Casado, D., 920
Mora Brugués, J., 117, 220, 833
Mora Díaz, S., 046, 153
Mora Herranz, A., 830
Mora Mora, M.T., 176
Mora Vallellano, J., 172
Morado Arias, M., 743
Moral Ortíz, V.A., 095, 140, 204, 213, 259, 295, 886
Moral Parras, P., 347
Morales, M., 329, 824
Morales Garcés, M., 296
Morales García, L.J., 490, 870, 874
Morales Indiano, C., 502, 770
Morales Rodríguez, F.J., 657
Morante Palacios, M.C., 095, 892
Morell García, D., 291, 447, 515, 676, 701, 812, 941
Moreno, A., 621
Moreno Fuentes, A., 001
Moreno Gázquez, I., 112, 114, 119, 606, 901
Moreno González, B., 215, 429, 715
Moreno Igoa, M., 086, 735
Moreno Moral, V., 081, 097, 098, 101, 173
Moreno Parro, I., 260, 462
Moreno Qasem, A.L., 743
Moreno Rodríguez, M., 949
Moreno Verdugo, M., 344
Morgado Sánchez, E., 515
Mormeneo Bayo, S., 321
Mouzo Murujosa, L., 024
Moya Martínez, A., 191, 902
Moyano Martínez, A., 359, 418, 559, 917
Mozos, A., 117, 833
Mtnez-Azkona, A., 254, 672
Muga Bustamante, J., 254, 672
Mugertza Berastegi, G., 141, 217, 450, 493, 494, 654, 774
Múgica Muñagorri, I., 773
Mujika Marticorena, M., 485, 563, 604, 641, 848, 867
Mula Sicart, L., 253, 354
Muñoz, L., 128
Muñoz Arduengo, L., 685
Muñoz Cacho, P., 314
Muñoz Calero, M., 230, 423, 426, 475
Muñoz Calleja, C., 031
Muñoz Colmenero, A.Ú., 102, 148, 513
Muñoz Díaz, R., 746, 758
Muñoz García, R., 040, 049, 060
Muñoz Herrero, S., 858, 865
Muñoz Madrid, S., 107, 363, 371, 467, 661, 737, 760
Muñoz Marín, M.L., 761
Muñoz Peña, S., 304, 697, 885, 937
Muñoz Pérez, M., 571
Muñoz Picos, M., 036
Muñoz Rodríguez, M.Á., 188, 189, 360, 442
Muñoz Santa, A., 066, 321, 350, 554
Murado Pardo, J., 827, 836, 954
Murcia Valle, C., 535, 758
Murillo, R., 910
Muruzabal, V., 069
Muruzabal Sitges, M.V., 022
Muruzabal Sitges, M.J., 721, 757

N

Nadal Barón, P., 183
Nafría Jiménez, B., 224, 311, 699, 732, 772, 792, 857
Naharro, I., 493, 494, 774
Naharro Villafañe, I., 141, 217, 393, 450, 654
Nan, M.N., 220

Naranjo Morillo, E., 844
Naranjo Orihuela, M.À., 347
Nava Cedeño, D., 008, 036, 120, 134, 149, 227, 740, 842
Navares Gómez, M., 150
Navarro, Á., 824
Navarro Abad, A.I., 790
Navarro Azorín, M., 379
Navarro Badal, M.R., 900
Navarro Calderón, D., 087, 095, 140, 259, 295, 886
Navarro Egea, M., 242
Navarro Morante, C., 384, 449, 622, 739, 804, 832
Navarro Murillo, A., 289, 802
Navarro Rey, M.I., 094, 152, 180, 526, 728
Navarro-Casado, L., 301, 534, 608, 611, 707, 869
Navas Catalán, L., 427
Nieto Sánchez, C., 174, 238, 275, 778, 823
Nieto-Borrajo, M.E., 138, 749, 781, 794, 782
Nieto-Moragas, J., 133
Nocito Colón, M., 070
Noe Quiroz, P., 562
Noguera Moya, O.V., 408, 416
Noguera Velasco, J.A., 106, 152, 573, 631
Noval Padillo, J.Á., 518, 523
Nuez Zaragoza, E., 761, 767
Núñez Cabetas, R., 666
Núñez De Arenas Líberos, C., 120, 134, 421, 501, 642, 740, 842
Núñez Gárate, M., 361
Núñez Jurado, D., 222, 516, 750, 845, 866
Núñez Ramos, R., 014
Núñez Rodríguez, J., 473, 485, 563, 604, 641, 848, 867

O

Obon, M., 133
Obregón Muñoz, S., 071, 872
Ocaña Pérez, E., 801
Ocio San Miguel, E.M., 581
Ocón Sánchez, P., 216, 236, 305
Oliva Sánchez, A., 283, 399, 596, 660, 729
Oliván Lecha, A., 127
Olivares Durán, M.J., 718, 763
Olivas García, J., 009, 018, 273, 287, 584, 639, 799
Oliveira Rodríguez, M., 695
Olivencia Ibáñez, A., 079, 080, 225, 226, 588, 771, 902
Oliver Palomo, A., 350
Oliveros Conejero, R., 224, 699
Ontañon Nasarre, B., 205
Ontañón Rodríguez, J., 555
Orantes Gallego, V., 220
Ordoñez Marina, M., 063, 086, 231, 561, 682, 742, 926
Ordóñez-Robles, M., 381, 500
Orera Clemente, M.A., 095, 140, 144, 204, 213
Orgaz Morales, M.T., 238, 275, 356
Ormazabal Monterrubio, M., 401, 407, 517, 581, 703, 757, 939
Ortega, N., 069, 125, 156
Ortega Madueño, I., 261, 911
Ortega Unanue, N., 146, 158, 161
Ortells Abuye, N., 033
Ortíz Cabrera, N.V., 108, 947
Ortíz Espejo, M., 401, 581, 703, 815, 831
Ortíz García, C., 691
Ortíz Lara, A.B., 042
Ortíz Lasa, M., 605
Ortíz Temprado, A., 922
Ortíz Zafra, I., 233, 237, 747, 865, 868
Ortolá Devesa, J.B., 453
Ortuño Cabrero, A., 595
Oscoz Lizarbe, M., 086
Otamendi Goicoechea, I., 063, 086, 682, 687, 735, 742
Otaolea Santacoloma, L., 015
Otero Santiago, M.F., 919
O'valle Aísa, V., 177, 887, 890

P

Pacheco Delgado, M.S., 006, 138, 284, 870, 874
Paco Ferreira, J., 005, 633, 839, 943
Pacual Lloren, M., 369
Padilla Apuntate, N., 083, 155, 159, 169, 437, 470, 619
Padilla Berdugo, M.R., 650, 686, 893
Padilla Jiménez, A.M.L., 939
Padilla Segura, M.R., 309
Padrós Fluvià, A., 535, 562, 746, 758
Paez, D., 833
Palacios, I., 669
Palacios Gasos, M., 461
Pallarés Borràs, M., 361
Palma Fernández, R., 171, 414, 545
Palomino Alonso, M., 433, 522, 665, 797, 850, 907
Palomo Hernández, A.M., 626
Paniagua Arribas, M.E., 650
Pardo Domínguez, A., 127
Pariente Junquera, A., 559
Parra, M., 575
Parraga García, D., 640, 687, 705, 708, 711
Pascual Durán, T.J., 004, 248, 264, 274, 643, 883, 905, 915
Pascual Fernández, A., 057, 506, 529, 585, 853
Pascual García, L., 193, 207
Pascual Gilabert, P., 106
Pascual Gómez, J.L., 218
Pascual Gómez, N.F., 008, 067, 036, 592, 642, 671, 740, 842
Pascual Lorén, M., 108, 362, 528, 768, 776, 788
Pascual Martín, T., 348, 352
Pascual Pascual, I.S., 129

Pascual Usandizaga, P., 224, 699
Pastor Camacho, M.J., 102, 148, 257, 422, 513
Pastor García, M.I., 181, 211, 251, 488, 498
Pastor Lomo, G., 569, 632, 643, 681, 783, 829, 882, 883
Pastor Murcia, Y., 609
Pastor Rojo, Ó., 434
Paules Tejero, C., 187
Pavón De Paz, I., 264
Pavón Masa, M., 064
Pedregosa Díaz, J., 745
Pedrera Jiménez, M., 339
Pedrinaci Rodríguez, S., 184
Peña Cabia, A., 166, 306
Peña Casas, A.M., 058, 814
Peña Pérez, I., 395, 398, 602, 822, 856
Peña Segura, J.L., 147, 169
Peñacoba Masa, A., 322
Peñarrubia Ponce, M.J., 825
Peñas Lorite, M.E., 585
Peral Camacho, I.J., 163, 629
Peral García, S., 451, 455, 591, 597, 655, 667
Perales Afán, J.J., 070, 192, 212, 272, 319, 800, 901, 934
Perán Fernández, M., 070, 187, 192, 212, 272, 319
Pereira González, I., 032, 131, 219, 245, 306, 307, 612
Pérez Arnaiz, Y., 203, 548, 664, 665, 678, 705, 708, 862
Pérez Arribas, Á.P., 004, 019, 274, 569, 632, 783, 883
Pérez BarRíos, C., 233, 345, 921, 923, 924, 933
Pérez Casas, I., 751, 772
Pérez Castro, A., 068
Peréz Chueca, A.B., 242
Pérez De La Serna Y Bueno, J., 756
Pérez De Madrid Jiménez, S., 330
Pérez De Nanclares Leal, G., 124
Pérez Doñate, V., 335, 348, 352
Pérez Fuertes, A., 834
Peréz Garay, R., 059, 472, 602, 856
Pérez García, L., 215, 429, 715
Pérez Guerrero, J.J., 357, 524, 878
Pérez Latorre, L., 895
Pérez Leiva, C., 276, 527, 532, 662, 762
Pérez López, E., 719, 771
Pérez Lucendo, I.M., 286, 411, 430, 443
Pérez Maroto, F., 785
Pérez Martínez, A., 241, 425, 441
Pérez Moreno, M.O., 200, 347
Pérez Moyano, M.R., 879
Pérez Nuño, G., 462, 589
Pérez Portugués, C., 937
Pérez Rodríguez, A., 087, 259, 295, 325, 886
Pérez Rodríguez, R.I., 787
Pérez Romero, L., 755
Pérez Salmerón, J., 028, 332
Pérez San Martín, S., 003, 209, 366, 385, 486, 553, 674, 765
Pérez Sánchez, L., 047, 954
Pérez Segura, G., 797
Pérez Suárez, L., 415, 468, 743
Pérez Torrella, D., 650
Pérez Vidal, R., 331
Pérez-Alija Fernández, A., 167, 916
Pérez-Juana Del Casal, A., 086
Perojil Jiménez, A., 048, 100, 294, 547, 583, 847
Peteiro Cartelle, F.J., 576
Picans Leis, R., 912
Picazo-Perea, M.P., 020, 037, 285, 300, 343, 355, 545, 700, 913
Picó Plana, E., 347
Piedelobo Cózar, M., 325, 947
Piedra-Aguilera, Á., 110, 458, 807
Pierna Álvarez, M., 071, 872
Pifarré Teixidó, R., 350
Pinar González, M., 106
Pineda Morón, A., 646
Pineda Tenor, D., 172, 709
Pino Ramos, A., 567
Pino-Martínez, M., 928
Pinto Sierra, I., 170, 250
Pinyol, L., 139
Piñeiro Caamaño, A.Á., 232, 919
Piñol, F., 736
Piqueras Martínez, A.N., 241
Piqueras Picón, M.R., 539, 683, 684, 689, 706
Piqueras Rodríguez, M., 065, 622, 739, 804, 832, 950, 951
Pizarro Peña, E., 078, 218, 741, 889
Pizarro Sánchez, C., 484
Pla Martínez, A., 537
Planas Font, A., 113
Plaza López, A., 865
Pliego Morante, R., 415, 468, 630, 743
Poliakova, Y., 334
Pomar Pérez, A.J., 026, 210, 377, 480, 861
Ponga, C., 493, 494, 774
Ponga Palacio, C., 141, 217, 450, 457, 654
Pons Mas, A.R., 515
Pons-Belda, Ó.D., 381, 500, 813, 928, 949
Porres Cubero, A., 460
Porrino Herrera, M.C., 652, 679
Portell Rigo, I.M., 023, 616, 879
Portillo Maestre, V., 285, 355
Posada Franco, Y., 467, 762
Potrony, M., 128
Pou, A., 812
Poveda Ródenas, N., 277, 340, 341, 593
Poyatos Andujar, A., 100
Poyatos Martínez, R.M., 396, 456, 583
Pozo Giráldez, A., 043, 457, 769, 927
Prada Blanco, F., 230
Prada De Medio, E., 032, 131, 166, 219, 306, 307, 320, 709

Prado Ramos, M., 113
Prados Boluda, A., 460
Prieto Cruz, F., 507
Prieto López, C.D., 242
Prieto Matos, P., 160
Prieto Menchero, S., 006, 284, 644, 709
Prieto-García, M.B., 381, 394, 500, 504, 505, 519, 695, 813, 928
Prior De Castro, C., 129
Puche Candel, Á., 174, 238, 275, 356, 778, 796
Puente, J., 208
Puente Fernández, S., 170
Puente Perela, L.J., 188, 189, 442
Puerta Fonollá, P., 871
Puertas López, C., 614, 922, 932, 947
Puerto Cabeza, C.G., 083, 155, 169, 437, 470, 619, 698
Puig Morón, N., 873
Puigví, L., 736, 764

Q

Qasem Moreno, A.L., 468
Queimaliños Pérez, D., 554
Queralt I Moles, F.X., 133
Quesada Moral, J., 425, 441
Quílez Ágreda, D., 271
Quintana González, A., 104
Quintana Hidalgo, L.L., 012, 151, 243, 533
Quinteiro García, A.I., 945
Quiñonero Díaz, J.M., 440, 653
Quiñones Torrelo, C., 043, 457
Quiroga González, R., 122

R

Rabanal Álvarez, C., 061, 280, 283, 312, 660, 729
Ramírez, C., 736
Ramírez De Cartagena Alonso, A., 031, 120, 134, 149, 227, 671, 740
Ramírez Martínez, N.M., 330
Ramis Fossas, J., 183
Ramos, M.A., 086
Ramos Álvarez, M., 934
Ramos Arenas, V., 001, 823
Ramos Balbona, B., 196
Ramos Chavarino, D., 701, 712, 777, 896
Ramos Clemente, J.I., 898
Ramos Corral, R., 363
Ramos González, N., 361, 670, 694
Ramos Martínez, C., 359
Ramos Molina, B., 631
Ramos Moreno, G., 324
Ramos Ruíz, P., 799
Randolfe Ricart, R., 562, 758
Real Gutiérrez, S., 104, 455, 487, 572, 651, 668
Rebollar González, S., 698
Recasens Flores, M.V., 076
Redín Sarasola, M.E., 663, 709, 732, 751, 789, 920
Redruello Alonso, A., 027, 438, 479, 489, 819
Regidor, D., 736, 764
Regidor Gómez, M., 391
Regís Perelló, A., 884
Reguera Cabezas, M., 314
Reig Del Moral, J., 650
Reillo Sánchez, C.M., 071, 872
Rello Varas, L., 056, 077, 698, 880
Requena Triguero, C., 044, 779
Restrepo Carvajal, L., 292
Reverón Rodríguez, M., 938, 940
Rey Ochoa, P., 539, 689
Rey Prieto, I., 132, 143
Ribera Moreno, M.V., 779
Rico Santana, N., 409, 549, 621
Riera, P., 117, 833
Riera Llodrà, J.M., 941
Ríos Ballestín, G., 077
Ríos Campillo, C., 468, 743
Ríos Tamayo, R., 865
Rivas Chacón, L.M., 274, 681, 783, 829, 905, 915
Rivera Moreno, V., 044
Rivera Soria, L., 001, 275, 778
Rivero Lezcano, O.M., 007
Robles, L., 137, 143
Robles, Y., 600, 603, 809
Robles Clavel, G., 253, 354, 710
Robles López, Y., 538
Rocha Bogas, M.T., 700
Rocha-Bogas, M.J., 020
Rochina Astorga, A., 719
Roda Martínez, I., 141, 217, 393, 450, 654
Rodelgo Jiménez, L., 661, 662
Rodrigo Calabia, E., 581
Rodrigo Calabria, E., 605
Rodrigo Valero, A.M., 061, 280, 283, 312, 729
Rodrígues, D., 912
Rodríguez, C., 895
Rodríguez, C., 803
Rodríguez, G., 824
Rodríguez Afonso, J., 035, 375, 376, 531, 557
Rodríguez Albo, M., 485, 563, 604, 641, 848, 867
Rodríguez Alonso, L., 413, 635
Rodríguez Artigas, J.M., 088
Rodríguez Benedito, J.E., 241, 425
Rodríguez Benítez, P., 895
Rodríguez Caamaño, P., 386, 406, 565, 717, 725
Rodríguez Cano, D., 423, 426, 475, 775
Rodríguez Cantalejo, F., 230, 423, 426, 475
Rodríguez Castro, S., 807

Rodríguez Chacón, C., 064, 734
Rodríguez Dehli, A.C., 304
Rodríguez Delgado, J., 093
Rodríguez Díaz, M.P., 232
Rodríguez Espinosa, M.J., 456, 509, 510, 537
Rodríguez Esquíroz, A., 567
Rodríguez García, C., 107, 318, 363, 371, 467, 737, 760, 911
Rodríguez García, J., 289, 453
Rodríguez García, N., 938
Rodríguez Giménez, L., 263
Rodríguez Granger, J., 349
Rodríguez Gutiérrez, M., 630
Rodríguez Hernández, C., 095, 140, 144, 204, 213, 947
Rodríguez Jiménez, C., 129
Rodríguez Luaces, M., 745
Rodríguez Martín, A., 057, 520, 853
Rodríguez Martín, I., 516, 724, 866
Rodríguez Martínez, A.B., 082
Rodríguez Martorell, F.J., 750
Rodríguez Montes, J., 354
Rodríguez Muñoz, A., 179, 784
Rodríguez Novoa, S., 129
Rodríguez Palomo, F.J., 537, 547, 583
Rodríguez Peña, A., 354
Rodríguez Peña, F.M., 055, 499
Rodríguez Pérez, G., 030, 072
Rodríguez Pérez, T., 193, 207
Rodríguez Roca, N., 193, 207
Rodríguez Rodríguez, R., 697
Rodríguez Rojas, C., 001, 823
Rodríguez Ruíz, T., 718, 763
Rodríguez Sánchez, I., 055, 652, 679
Rodríguez Sánchez, T., 035, 221, 375, 376, 531, 557, 787
Rodríguez Torres, A., 258
Rodríguez Valle, A., 096, 118, 145, 147, 169
Rodríguez Valverde, I., 710
Rodríguez-Bobada González De La Aleja, M.C., 288
Rodríguez-Borja, E., 043, 378, 382, 383, 457, 704, 769
Rodríguez-Domínguez, J., 458, 673, 807
Rodríguez-García, M., 128, 139, 549, 744, 752, 755
Roig, R., 117
Rojas Gómez, C., 092, 105, 246
Rojas Gómez, C.J., 009, 018, 074, 639, 645
Rojo Amigo, R., 024
Rojo Molinero, E., 350
Roldán Cabanillas, A.M., 233, 237, 391, 747, 933, 948
Roldán Fontana, M.E., 201, 888
Roldán López, M.E., 734
Rollán Manso, L., 386, 406, 565, 717, 720, 725
Romagosa Massana, M., 038
Roman Enry, M., 461
Roman Soto, S., 626
Romera Cano, M.A., 058, 814
Romero Aguilar, A., 031, 671, 740
Romero Alcántara, M.J., 679
Romero Casanova, A., 116, 719, 738, 771
Romero García, I., 172
Romero Gómez, A., 346, 497, 558, 644, 794, 838
Romero Gutiérrez, C., 623
Romero Real, M.V., 104, 435, 451, 548, 597, 667, 668
Romero Sánchez, N., 726
Rondo Epitie, J.A., 407
Ropero Gradilla, P., 268
Ros Fernández, M., 562, 746, 758
Ros Pérez, P., 921, 924
Ros Vidal, L., 357
Rosado Jiménez, L., 106, 152
Rosado Sierra, J.A., 288
Rosell Camps, A., 941
Rosillo Coronado, M., 258
Rotaeche Zubillaga, D.M., 517
Roxana Padilla, M., 278
Rubio Arona, C., 335, 348, 352
Rubio Batlles, M., 727
Rubio Lacambra, L., 679
Rubio Ollo, I., 748
Rubio Peral, A., 021, 546
Rubio Prieto, J.L., 518, 521, 523, 724
Rubio Sánchez, R., 085, 089, 297, 556, 696, 840
Rueda Durán, L.M., 355
Rueda Fernández, I., 216, 236, 305
Rufo-Vicente, E., 770
Ruíz, C., 621
Ruíz, M., 764
Ruíz, P., 156
Ruíz Alcaraz, A.J., 631
Ruíz Altarejos, J., 595
Ruíz Álvarez, M.J., 057, 436, 520, 529, 585, 894
Ruíz Artero, M., 091, 135, 390, 855
Ruíz Budría, J., 934
Ruíz Cifuentes, A., 853
Ruíz Cosano, F.J., 344, 843, 846
Ruíz De Alegría Puig, C., 757
Ruíz De Infante, M., 891
Ruíz Escalera, J., 126, 959
Ruíz Espejo, F., 106, 152
Ruíz Fernández, M., 736
Ruíz Ginés, J.A., 285, 355
Ruíz Luque, M., 047, 179, 780, 836
Ruíz Mínguez, M.À., 646
Ruíz Morer, M.R., 444, 623
Ruíz Rodríguez, S., 079, 080, 191, 225, 226, 445, 738
Ruíz Ruíz, P., 718
Ruíz San Millan, J.C., 581, 605
Ruíz Sanjuan, L., 227, 403, 465, 564, 648
Ruíz Serrano, L., 242
Ruíz-Ginés, M.Á., 020, 037, 281, 285, 293, 355, 637, 300, 913
Ruz Vilches, C., 623

S

Sáchez Munárriz, J., 668
Sacristán Enciso, B., 071, 240
Sáenz López De La Calle, B.N., 146
Sáenz Mateos, L.F., 440, 653
Sáez De La Maleta Úbeda, R., 068, 473, 848
Sáez Tormo, G., 047, 844
Sáez-Benito Godino, A., 302, 625, 881, 918
Sagredo Del Rio, M., 546, 657
Sainz De Baranda, F., 115, 143
Sainz De Medrano Sainz, J.I., 409, 549
Sala Grau, M., 113, 849
Sala Graus, M., 389
Salas Gómez-Pablos, P., 670, 694
Salas Hernández, F., 790
Sala-Sanjaume, M.A., 770
Salazar Ibañez, L., 059, 472, 602
Salgado, M.C., 409
Salgado Barbado, E., 286, 411, 465, 544, 564
Salgado Garrido, J., 086
Salgado Parreño, F.J., 364, 818
Salvador Martín, S., 175, 555
Samper Toscano, M.A., 483
San José Alonso, P., 646
San Miguel Hernández, A., 368, 570
San Pedro García, J.I., 454, 472, 495
San Segundo Val, I., 517, 703
Sánchez, A., 128, 139
Sánchez, G., 910
Sánchez Alonso, P., 868
Sánchez Álvarez, J., 127, 427
Sánchez Asís, S., 211, 515, 676, 701, 712, 812, 941
Sánchez Barrio, M.C., 316
Sánchez Berdial, S., 325, 892, 895, 932
Sánchez Bermúdez, A.I., 241, 425, 441
Sánchez Calvin, M.T., 487
Sánchez Cano, S., 658
Sánchez Carretero, P.J., 526, 552, 573, 728
Sánchez Castro, L., 196
Sánchez Cortés, J., 256, 590, 731
Sánchez Costumero, C., 667
Sánchez De Abajo, A.M., 017, 633, 839, 852
Sánchez Escamilla, M., 666
Sánchez Escudero, V., 936, 942
Sánchez Fernández, S.Á., 021
Sánchez Fernández-Pacheco, S., 360
Sánchez García, A., 361
Sánchez García, J., 154
Sánchez González, P., 029
Sánchez Helguera, G., 248, 643
Sánchez Hernández, C., 006, 138, 284, 497, 558, 838
Sánchez Herrero, Á., 278, 309, 647, 863
Sánchez Hombre, M.C., 689
Sánchez Ildefonso, F., 582
Sánchez Llanos, P., 138
Sánchez López, J., 344
Sánchez López, M.L., 882
Sánchez Margalet, V., 064
Sánchez Marín, J.P., 083, 096, 145, 147, 155, 159, 164, 208
Sánchez Moya, A., 536, 584, 598
Sánchez Munárriz, J., 104, 432, 435, 487, 548, 705, 708
Sánchez Navarro, L., 656
Sánchez Ospina, D., 485, 563, 604, 641, 848, 867
Sánchez Ovejero, C., 726
Sánchez Parrilla, R., 779
Sánchez Pérez, I., 033
Sánchez Recio, M.M, 007, 062, 234, 249, 255, 594, 837
Sánchez Rodríguez, C., 905, 915
Sánchez Sánchez, A., 368, 570
Sánchez Soberón, M.J., 014, 944
Sánchez Torres, J.C., 083, 096, 145, 147, 155, 159, 164, 208
Sánchez Zapardiel, J.M., 115, 132, 137, 143, 687, 705, 708
Sánchez-Escribano Del Palacio, F., 011, 637
Sánchez-Molina Acosta, M.I., 014, 323, 372, 944
Sánchez-Ocaña Martín, N., 363
Sanders Vegara, J., 003, 209, 366, 385, 486, 553, 674, 695
Sandúa Condado, A., 150, 713, 820, 841
Sanjurjo, M., 175
Sanllehi Vila, M.N., 010, 459, 601
San-Miguel, J.F., 873
Sans Mateu, M.T., 044, 200, 745, 779
Sansano Galiano, R., 631
Santamaría González, M., 437, 470, 619
Santamaría López, M., 039, 123, 157, 162, 791, 851
Santana Morales, M., 516, 845, 866
Santaolaria Ayora, M.L., 047, 780
Santés Bertó, M., 251, 515, 676, 701, 712, 777, 812, 941
Santiesteban Rodríguez, N., 921, 924
Santos Díez, I., 754
Santos Recuero, I., 596
Santos Zorrozúa, B., 602
Santotoribio Camacho, J.D., 099, 168
Sanz Alonso, C., 466
Sanz Casla, M.T., 737, 760, 762
Sanz De Benito, M.Á., 008, 036, 067, 337, 592, 671, 842
Sanz De Pedro, M., 468, 630
Sanz Felisi, M.I., 806
Sanz García, P., 827, 954
Sanz Gea, C., 183, 197, 469
Sanz Gómez, J., 451, 455, 591, 597, 655, 667
Sanz Lobo, I., 041, 042, 075, 946
Sanz Martín, M.P., 031, 120, 227, 421, 550, 642, 671, 740, 842

Sanz Pinazo, M.B., 023, 266, 616, 879
Sarabia Meseguer, M.D., 106, 152
Sarasola Díez, E., 082
Sarasua Miranda, A., 124
Sastre Marcos, J., 285
Saura Montalbán, J., 241, 425, 441
Secades Romero, M.R., 504, 505, 519
Seco García, M., 634
Seco Moro, M.N., 686, 893
Seijas Martínez-Echevarría, V., 566, 571, 607
Seijas Pereda, L., 057, 585
Sempere Baeza, J.A., 341
Septién Martín, A., 079, 080, 191, 226, 445, 677, 738
Sepúlveda Carsí, M.J., 412
Serna García, D., 041
Serrano Balazote, P., 339
Serrano Martínez, S., 219, 245, 306, 317, 492, 612
Serrano Olmedo, J.J., 909
Serrano-López, C., 301, 869
Serrera Álvarez, A., 351, 357
Serres Gómez, M., 415, 589
Sertal Parcero, R., 232, 733, 828
Sicilia Piñero, J.M., 252, 638
Sidak, K., 057, 380, 506, 690, 894
Sienes Bailo, P., 056, 077, 088, 118, 164, 208, 675, 880
Sierra Rivera, A., 296, 579, 609, 786, 914
Siguín Gómez, A., 539, 683, 684, 689, 706
Silvestre Mardomingo, R.Á., 233, 858, 865, 868
Simarro Rueda, M.E., 577, 931
Simó Castelló, M., 449
Simó I Sisó, J.M., 590, 731, 908
Sirera Sirera, P., 009, 092, 246, 287, 298, 584, 598, 799
Siso, I., 143
Sobreviela Laserrada, M., 112, 114, 119
Sodiro, S., 562
Sola Salaberri, M., 063, 682
Solano López, B., 278, 309, 647, 863
Solé Sabater, M., 860
Solé-Enrech, G., 446
Soler Maniega, T., 334, 336
Solsona Martínez, M., 863
Sopena Murillo, A.C., 066, 554
Soria Chacartegui, P., 150
Soria Gili, X., 321
Soria Tristán, M., 137
Soriano Balcázar, N., 683, 684, 706
Soriano Bueno, M.G., 652, 679
Sosa García, R.M., 221, 308, 342, 376, 787
Suárez Díaz, S., 170
Suárez Garzón, L., 718, 763
Suárez Santamaría, M., 406, 717, 720, 725
Sufrate Vergara, B., 462, 484, 743, 909

T

Tabero García, N., 507
Tadeo Garisto, V., 384, 622, 804
Tajada Alegre, P., 843, 846
Tajada Duaso, M., 114, 119, 208
Taleb, S., 029, 081, 097, 098, 101, 126, 173, 859
Tamarit López, J., 834
Tamayo Hernández, E.C., 104, 269, 432, 655, 667, 871, 877
Tapia Artiles, C., 005, 017, 525, 839, 852, 943
Tapia Córdoba, C., 216, 499
Tardaguila Molina, P., 330
Tejedor Martínez, I., 108, 362, 503, 768, 776, 788
Tejel Puisac, R., 070, 192, 212, 272, 606, 800, 830, 934
Tenreiro González-Llanos, C., 520, 894
Terleira Fernández, A.I., 107
Thomlimson Alonso, L., 022, 069, 125, 146, 156, 158, 262, 270
Timón Zapata, J., 165, 481, 482, 542
Timoneda Timoneda, P., 579
Tirapu Fernández De La Cuesta, N., 271
Tofan, L.S., 290, 384, 622, 804, 951
Tomás Barnet, S., 427
Toribio Gamiz, L., 461
Torio Gómez, S., 024
Tornero Vilches, A.J., 188, 189, 442
Torra, M., 575
Torrado Carrión, R.A., 539, 683, 684, 706, 747, 923
Torralbo Martín, P., 396, 456, 509, 510, 514
Torregrosa Benavent, A., 479, 819
Torregrosa Quesada, M.E., 246, 273, 287, 298
Torrejón Martínez, M.J., 261, 268, 276, 279, 318, 371, 452
Torrents, J., 176
Torres, C., 321
Torres, M., 545
Torres Claveras, S., 145
Torres Mateos, S., 037, 281, 424, 463, 545, 692
Torres Ortíz De Urbina, I., 559
Torres Robledillo, S., 359, 407, 605, 721, 757, 815
Torres-Fernández, M., 011, 171, 293, 373, 414
Torres-Hernández, J., 301, 534, 577, 608, 707, 869, 904, 906
Torrubia Dodero, B., 413, 635
Tortosa Carreres, J., 290, 449, 622, 739, 804, 832, 951
Toval Fernández, M., 418
Toyos Martín, A., 912
Trapé Pujol, J., 113, 331, 389, 849
Trapiella Pereiro, N., 041, 042, 075, 946
Trapiello Fernández, W., 627, 628
Trilla Solà, C., 220
Trujillo Gutiérrez, M., 389
Trujillo Isern, G., 331

U

Ulazia Garmendia, A., 699, 792, 953
Ulecia Langa, B.E., 686, 893
Ulici, A., 079, 080, 225, 226, 445, 677, 738
Unanue Miguel, U., 945
Unceta Suárez, M., 395, 397, 398, 899, 920, 956
Urbina Lima, M.C., 460
Uriarte Carpio, J., 013, 025, 050, 052, 053, 082, 464, 754
Urra Ardanaz, J.M., 065
Urrea Moreno, R., 481, 482, 542
Urrechaga Igartua, E., 493, 494, 774, 899
Urtiaga Goñi, N., 063, 682

V

Vaktangova, N., 674
Valderrama Sanz, S., 167, 916
Valentín Aragón, L., 423
Valentín López, O., 460
Valera Núñez, E., 037, 281, 373, 414, 463, 659, 714
Valero Adan, A.C., 010, 459, 601
Valero Rando, R., 242
Valiña Amado, L., 798, 811, 812, 817
Valldecabres Ortíz, C., 093, 199
Valle Blasco, E., 112
Valle González, M., 924
Valle Rodríguez, A., 289, 802
Vallejo Ruíz, M., 471, 567
Vallina López-Doriga, I.F., 448, 491, 952
Vanegas Uribe, R.J., 790
Vañó Bellver, A., 739, 804, 951
Varela Piñón, E., 286, 421, 501, 564, 642
Vázquez COrtízo, M.C., 828
Vázquez Iglesias, L., 834
Vázquez Salvi, L.A., 917
Vega Benjumea, J., 233, 345, 391, 933
Vega Díaz, O., 695
Veintimilla Yáñez, C., 344
Velando Pascual, C., 016, 234, 374, 387, 897
Velasco De Cos, G., 359, 418, 559, 600, 721, 917, 939
Velasco Olmos, C., 022
Velasco Peña, F., 051
Velasco Rodríguez, L., 078, 218, 418, 741, 889
Velasco Romero, A.M., 021, 546
Velasco Rozada, M.B., 519
Velázquez De Castro Del Pino, M.C., 157, 162, 851
Vendrell, C., 139
Venta Obaya, R., 304, 697, 885, 937
Ventura Gayete, J.F., 047, 827
Vera Oliván, M., 116, 618
Verdejo González, A., 087, 259, 295, 325, 886
Vericat Portolés, A., 278, 309, 647, 863
Vicente De La Morena, M.P., 131, 612
Vicente Gutiérrez, L., 707
Vicente Moreno, J.Á., 380
Vidal Pla, M., 767
Vidales González, E., 345
Vidriales Vicente, M.I., 627, 628
Vila Cortés, M., 181, 211
Vila Pérez, M., 200, 745
Vilanova, J., 321
Vílchez Aguilera, J.A., 741
Vílchez Rodríguez, A., 093, 194, 199
Villafruela Rodríguez, P.J., 609
Villalba Hernández, T., 361, 694
Villalba Martínez, C., 378, 379, 382, 383
Villalta Robles, M.V., 843, 846
Villamandos Nicás, V., 473, 563
Villamarín López, P., 024
Villanova Ruíz, F.J., 294
Villanueva Curto, S., 686, 893
Villanueva Iribarren, B., 063, 682
Villar Bonet, A., 917
Villarejo Galende, A., 862
Villena Ortíz, Y., 228, 960
Viloria Peñas, M.M., 089, 297, 696, 840
Vima Bofarull, J., 960
Vinyals Bellido, I., 704
Viñambres Sánchez, T., 304, 697, 885, 937
Virgili, A., 833
Virseda Chamorro, I.J., 188, 189, 360, 442
Visiedo Badal, D., 670, 694
Viudez Martínez, A., 536
Vivas García, J.M., 458
Vives Almandoz, M.A., 663, 953
Voyer Conde, S., 330

W

Wadhwani Acosta, A., 316
Wandosell Jurado, C.B., 596
Weiland González, M., 202
Wood García, E., 666

Y

Yahyaoui Macias, R., 091, 126, 959

Z

Zabalegui Goicoechea, M.A., 063, 682, 735, 742
Zabalza Ollo, B., 063, 682
Zafra Delgado, M.Á., 148, 257, 422, 810
Zafrilla-García, L., 301, 869
Zalba Marcos, S., 735
Zambrana Moral, R., 054
Zamora Trillo, A.E., 144, 614, 895, 892, 932
Zapata Maldonado, G.A., 359
Zárate Bertolini, M., 089, 297, 556, 696, 840, 875
Zarauz García, J., 440, 653
Zubiaur Precioso, P., 150

XVI CONGRESO NACIONAL DEL LABORATORIO CLÍNICO

LABCLIN

2022

AEBM Asociación Española de Bioquímica Médica Medicina de Laboratorio

AEFA Asociación Española del Laboratorio Clínico

SEQCML Sociedad Española de Medicina de Laboratorio