

- REVISTA DE -

MEDICINA DE LABORATORIO

ISSN (versión papel): 2660-7484

ISSN (versión electrónica): 2660-7638

Vol. 5 Núm. 3 | septiembre-diciembre 2024 | Págs. 73-128

Editorial

La especialidad de Genética de Laboratorio
que siempre ha existido 73
Comité Editorial de la Revista de Medicina de Laboratorio

Original

Seroprevalencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2
en población con esquema de vacunación completo 75
*R. F. Chiriboga Ponce, M. Mardones Montañares, C. E. Crespo Proaño,
A. González Rodríguez, V. Aguaiza Galabay, F. Pérez Pazmiño,
D. Costales Quiroz, P. A. Menéndez Guerrero*

Original Breve

Bacteriuria filamentosa en el sedimento urinario: un factor
de riesgo para infecciones urinarias recurrentes 82
*F. de la Fuente García, J. A. Orts Costa, Á. Liesa Tordera,
F. J. Lirón Hernández*

Revisiones

Gammopatías monoclonales y otros trastornos de células
plasmáticas: el rol emergente de la espectrometría de masas 86
*G. García de la Rosa, S. de las Heras Flórez, M. Carretero Pérez,
J. Nuevo García*

El valor del tiempo en la preanalítica. Cronobiología
y Laboratorio Clínico 99
*M. C. Lorenzo-Lozano, M. E. Poveda-Gálvez, A.M. López-Martos,
A. L. Blázquez-Manzanera*

Caso Clínico

Paciente con patología hematoinflamatoria 108
C. Armendáriz Brugos, C. Urrutia González

Imágenes/Infografías

Orina verde-azulada: ¿artefacto o patología? 111
Cálculo Jackstone: una entidad rara 113
Valores críticos en el laboratorio clínico: situación actual 115
Patrón AC-22 en inmunofluorescencia indirecta sobre células
HEp-2 en adenocarcinoma de colon con metástasis cerebral 119
Validación de urgencias en los laboratorios clínicos:
situación actual 121

Carta al Director

Réplica al artículo: "Cristales de nitrofuratoína en orina" 127
S. Gràcia-García, N. Lopera Camba

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

AEFA
Asociación Española del Laboratorio Clínico

www.revistamedicinadelaboratorio.es

ARÁN

©AEBM-ML (2024)
©AEFA (2024)
©Arán Ediciones, S.L. (2024)

La *Revista de Medicina de Laboratorio* es una revista open access, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario individual y sin fines comerciales. Los usuarios individuales están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI (Budapest Open Access Initiative) de open access. La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas

Esta revista se publica bajo la licencia CC BY-NC-SA (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)



ISSN electrónico: 2660-7638
ISSN papel: 2660-7484
Publicación cuatrimestral
Depósito legal: M-14367-2024

Edición y administración:



Arán Ediciones, S.L.
Orense, 11, 4.ª planta
Tel. +34 91 745 17 29
28020 Madrid (España)

Suscripciones:

Tarifa de suscripción anual (España):

Profesionales 95 € + IVA - Instituciones 120 € + IVA

Tarifa de suscripción anual (internacional):

250 € + IVA

Arán Ediciones, S.L.
Orense, 11, 4.ª planta - 28020 Madrid (España) - Teléfono: +34 91 745 17 29
Correo electrónico: suscripc@grupoaran.com

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Equipo Directivo

DIRECTOR

Dr. Enrique Rodríguez Borja
(Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia)
enrobor@gmail.com

EDITORA JEFE

Dra. M^a del Rosario Caro Narros
(Complejo Asistencial de Segovia, Segovia)
rcaro@saludcastillayleon.es

EDITORES

Dra. Montserrat González Estecha
(Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid)
montse@cmpx.net

Dr. Joan Batista Castellví
(Consultor Senior en Medicina de Laboratorio,
Tarragona)
jbatista@tinet.cat

Editores Asociados

Díaz-Flores Estévez, Felicitas
(Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. San
Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife)
fdiazflo@ull.edu.es/fdiaest@gobiernodecanarias.org

Gil Ruiz, María Teresa
(Hospital General Nuestra Señora del Prado
de Talavera de la Reina, Toledo)
tgruiz@sescam.jccm.es

Kabaroglu, Ceyda
(Department of Clinical Biochemistry. School of
Medicine. Ege University. Izmir, Turkey)
ckabaroglu@gmail.com

Laserna Mendieta, Emilio
(Unidad de Investigación del Hospital General
de Tomelloso, Ciudad Real. Instituto
de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario
de La Princesa, Madrid)
ejlaserna@gmail.com

López Gómez, Juan Manuel
(Hospital Univ. de Badajoz, Badajoz)
lopezhospi@gmail.com

Martínez Triguero, María Luisa
(Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia)
martinez_mlutri@gva.es

Pérez García, Lourdes
Laboratorio de Análisis Clínicos.
Complejo Asistencial de Palencia. Palencia

Pineda Tenor, Daniel
(Hospital de Antequera. Área de Gestión Sanitaria
Norte de Málaga)
dpinedatenor@gmail.com

Villalta Robles, Victoria
(Complejo Asistencial de Segovia. Segovia)
villaltarobles@gmail.com

Consejo Asesor

Rui Manuel Amaro Pinto
Profesor en la Facultad de Farmacia.
Universidad de Lisboa. Portugal

Adela Castañeda de la Mata
Especialista en Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario de Fuenlabrada.
Fuenlabrada, Madrid. España

Gilbert C. Faure
MD, PhD. Laboratoire d'Immunologie.
Faculté de Médecine.
Université Lorraine and CHU Nancy. France

Jesús Miguel García-Foncillas
Director, Translational Oncology Division.
Research Institute FJD-UAM. Madrid, España

Montserrat González Estecha
Jefe de Servicio de Bioquímica Clínica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid, España

Juan Miguel Guerrero Montávez
Jefe de Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Catedrático
vinculado a la Universidad de Sevilla. Sevilla, España

Gustav Kovac
Slovak Medical University: Institute of Chemistry,
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.
Bratislava, Slovak Republic

Vesna Kusec
MD PhD. University Hospital Centre Zagreb. Clinical
Institute of Laboratory Diagnosis Zagreb. Croatia

Juan Ernesto del Llano-Señaris
Presidente de la Fundación Gaspar Casal.
Madrid, España

Franklin Marques
Profesor de la Facultad de Farmacia. Universidad
de Porto. Laboratorio de Bioquímica. Porto, Portugal

Luis Nogueira Martins
Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa.
Lisboa, Portugal

Leverton Ortiz Cáceres
Jefe del Laboratorio Clínico. Hospital de la Serena.
Chile

Wytze Pier Oosterhuis
Zuyderland Medical Center. Heerlen/Sittard.
The Netherlands

M.^a del Carmen Pasquel
Directora General Revista DIV/RIA/IFCC.
Asesora Regional de la Fundación Wiener. Ecuador

Patrick Twomey
Professor. Consultant Chemical Pathologist.
Head of Department/Laboratory Director for Clinical
Chemistry. St. Vincent's University Hospital.
Dublin, Ireland

Roberto Verna
MD PhD. Professor Faculty of Medicine.
Sapienza University of Rome. President of World
Association of Societies of Pathology and
Laboratory Medicine. President of World Pathology
Foundation. Rome, Italy



María S. Pacheco Delgado

**Presidente de la Asociación Española
de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML)**



Antonio Rider Pérez

**Presidente de la Asociación Española
del Laboratorio Clínico**





- REVISTA DE - MEDICINA DE LABORATORIO

www.revistamedicinadelaboratorio.es

Vol. 5 Núm. 3 | septiembre-diciembre 2024

Sumario

Editorial

La especialidad de Genética de Laboratorio que siempre ha existido 73
Comité Editorial de la Revista de Medicina de Laboratorio

Original

Seroprevalencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en población
con esquema de vacunación completo 75
*R. F. Chiriboga Ponce, M. Mardones Montanares, C. E. Crespo Proaño,
A. González Rodríguez, V. Aguaiza Galabay, F. Pérez Pazmiño,
D. Costales Quiroz, P. A. Menéndez Guerrero*

Original Breve

Bacteriuria filamentosa en el sedimento urinario: un factor de riesgo
para infecciones urinarias recurrentes 82
F. de la Fuente García, J. A. Orts Costa, Á. Liesa Tordera, F. J. Lirón Hernández

Revisiones

Gammopatías monoclonales y otros trastornos de células plasmáticas:
el rol emergente de la espectrometría de masas 86
G. García de la Rosa, S. de las Heras Flórez, M. Carretero Pérez, J. Nuevo García

El valor del tiempo en la preanalítica. Cronobiología y Laboratorio Clínico 99
*M. C. Lorenzo-Lozano, M. E. Poveda-Gálvez, A.M. López-Martos,
A. L. Blázquez-Manzanera*

Caso Clínico

Paciente con patología hematoinflamatoria 108
C. Armendáriz Brugos, C. Urrutia González

Imágenes/Infografías

Orina verde-azulada: ¿artefacto o patología? 111

Cálculo Jackstone: una entidad rara 113

Valores críticos en el laboratorio clínico: situación actual 115

Patrón AC-22 en inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2
en adenocarcinoma de colon con metástasis cerebral 119

Validación de urgencias en los laboratorios clínicos: situación actual 121

Carta al Director

Réplica al artículo: "Cristales de nitrofuratoína en orina" 127
S. Gràcia-García, N. Lopera Camba



- REVISTA DE - MEDICINA DE LABORATORIO

www.revistamedicinadelaboratorio.es

Vol. 5 No. 3 | September-December 2024

Summary

Editorial

The Laboratory Genetics specialty that has always existed 73
Editorial Committee of Revista de Medicina de Laboratorio

Original

Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in a population with
a complete vaccination schedule 75
*R. F. Chiriboga Ponce, M. Mardones Montanares, C. E. Crespo Proaño,
A. González Rodríguez, V. Aguaiza Galabay, F. Pérez Pazmiño,
D. Costales Quiroz, P. A. Menéndez Guerrero*

Brief Original

Filamentous bacteriuria in urinary sediment: a risk factor for recurrent urinary
infections 82
F. de la Fuente García, J. A. Orts Costa, Á. Liesa Tordera, F. J. Lirón Hernández

Reviews

Monoclonal gammopathies and other plasma cell disorders: the emerging
role of mass spectrometry 86
G. García de la Rosa, S. de las Heras Flórez, M. Carretero Pérez, J. Nuevo García

The value of time in preanalytics. Chronobiology and Clinical Laboratory 99
*M. C. Lorenzo-Lozano, M. E. Poveda-Gálvez, A.M. López-Martos,
A. L. Blázquez-Manzanera*

Case Report

Patient with hematoinflammatory pathology 108
C. Armendáriz Brugos, C. Urrutia González

Images/Inphographics

Blue-green urine, artifact or pathology? 111

Jackstone calculus: a rare entity 113

Critical values in clinical laboratories: current status 115

AC-22 pattern on HEp-2 cells in colon adenocarcinoma with
cerebral metastasis 119

Validation of emergency testing in clinical laboratories: current situation 121

Letter to the Editor

Reply to the article: "Nitrofurantoin crystals in urine" 127
S. Gràcia-García, N. Lopera Camba



La especialidad de Genética de Laboratorio que siempre ha existido

The Laboratory Genetics specialty that has always existed

Hace escasamente unas semanas nos despertábamos con la noticia de que la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud (SNS) había aprobado la creación de las especialidades de Genética Médica y Genética de Laboratorio tras revisar la propuesta elaborada por el grupo encargado de analizar las necesidades de especialización en el Ministerio de Sanidad. Este acuerdo significa que la Comisión de RR. HH. emitirá su propuesta para el desarrollo de estas especialidades mediante un futuro real decreto.

Las razones detrás de esta decisión obedecen principalmente a una supuesta carencia en el SNS de estas prestaciones debido a la falta de profesionales formados para su práctica. Es más, el secretario de Estado de Sanidad, Don Javier Padilla, ya declaró a finales de octubre de 2024: "Elaboraremos el real decreto y esperamos que pronto tengamos las dos especialidades, de Genética Clínica y de Laboratorio, dentro de nuestro sistema".

El Consejo Editor de *Revista de Medicina de Laboratorio*, como órgano de expresión de AEBM-ML y AEFA, cree necesario realizar una enérgica toma de posición al respecto, ya que consideramos que atenta contra la profesionalidad y los intereses de las especialidades a las que representamos. Confundir una prestación asistencial adecuada en el ámbito de la genética de laboratorio con la creación de la especialidad en genética de laboratorio es un error conceptual. La necesidad de una mejor organización no puede resolverse únicamente con la creación de una nueva especialidad.

La creación de una nueva especialidad de Genética de Laboratorio es a todas luces innecesaria en nuestro país. Las especialidades de Laboratorio Clínico actuales (Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica) cuentan con una formación y una regulación establecidas

para la práctica profesional en genética. De hecho, en los programas formativos de las especialidades de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica, aprobados por la Orden SCO/3369/2006, de 9 de octubre, y la Orden SCO/3252/2006, de 2 de octubre, respectivamente, se incluyen competencias en diagnóstico genético y molecular, así como en asesoramiento genético. Estos programas se publicaron en el BOE hace ya 18 años, por lo que *a priori* una carencia de profesionales debido a una formación inexistente no puede ser el motivo que mueva a la creación de una nueva especialidad, ya que es un argumento falaz.

Actualmente son numerosos los especialistas en Análisis Clínicos o Bioquímica Clínica que trabajan en el área de la genética con un alto nivel de cualificación. De hecho, las dos comisiones nacionales actualmente existentes y las tres sociedades científicas de laboratorio, que se unificarán en una única en enero de 2025, SEMEDLAB, coinciden en sus argumentos.

Detrás de esta supuesta exigencia de una nueva especialidad necesaria en el SNS existen profesionales sin formación especializada reglada que actualmente trabajan en laboratorios vinculados al área de genética. Entendemos la legítima defensa de sus intereses personales y profesionales. Sin embargo, consideramos que no debe confundirse el diseño de la formación sanitaria especializada del SNS con la búsqueda de soluciones para abordar la situación de estos colectivos sin formación especializada. La situación de estos titulados superiores no especialistas debe resolverse mediante una solución excepcional que reconozca su situación, estableciendo, como es obvio, competencias diferenciadas respecto a los profesionales con formación especializada reglada.

Esta solución debería ir acompañada, de manera indefectible, por parte de las Administraciones públicas, de la suspensión de la creación de nuevas plazas para titulados superiores no especialistas con el fin de garantizar que la atención en este ámbito se realice por profesionales sanitarios con la formación especializada correspondiente. Sin formación sanitaria especializada no puede realizarse actividad asistencial alguna. Los profesionales que no cumplan este requisito, insistimos, abierto y disponible para médicos, farmacéuticos, biólogos, químicos y bioquímicos, entre otros, desde 2006, podrán dedicarse a la investigación, la docencia y la divulgación, ya sea en universidades o centros de investigación (integrados o no con hospitales), pero nunca a actividad asistencial.

Los profesionales sanitarios con formación especializada en Genética de Laboratorio siempre han estado ahí, o al menos desde 2006, por lo que entendemos que si el Ministerio quiere promover las funciones de esta área de conocimiento, lo que debería hacer es fomentar la creación de nuevas plazas de especialista y contratar siempre a aquellos que desde hace más de 15 años pueden demostrar haber recibido una formación completamente reglada, con una visión más holística y troncal de lo que es un Laboratorio Clínico del siglo xxi. De no hacerlo, será difícil cubrir la demanda creciente y se perpetuará la contratación

irregular, como desgraciadamente ha pasado estas últimas décadas. En los próximos 5 años, los laboratorios clínicos en España deberán renovar el 20-25 % de su plantilla de especialistas, cifra que podría alcanzar el 50 % en 15 años.

Nos arriesgamos a que los principales afectados por un proceso mal ejecutado sean los pacientes con ciertas condiciones o enfermedades genéticas, así como la sociedad en general, si se realiza por parte de profesionales a los que se les convalide una especialidad sanitaria asistencial a partir de una formación no reglada, no reconocida o no acreditada y que muy probablemente solo se base en el viejo tropo del número de años trabajados, con los sesgos que ello comporta.

Para potenciar la genética clínica dentro del ámbito asistencial, debemos centrarnos en emplear a facultativos especialistas que ya hayan recibido formación especializada concreta. Desde el punto de vista del Laboratorio Clínico y de las prestaciones que implica (indicación de pruebas, relación con el paciente, interpretación, gestión de resultados, codificación e integración en la historia clínica), estas solo pueden ejercerlas especialistas sanitarios en Análisis Clínicos o Bioquímica Clínica.

Comité Editorial de la *Revista de Medicina de Laboratorio*



Original

Seroprevalencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en población con esquema de vacunación completo

Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in a population with a complete vaccination schedule

Rosa F. Chiriboga Ponce^{1,2}, Marcela Mardones Montanares¹, Carolina E. Crespo Proaño^{1,2}, Andrés González Rodríguez^{1,2}, Verónica Aguaiza Galabay^{1,2}, Francisco Pérez Pazmiño¹, Denisse Costales Quiroz¹, Pablo A. Menéndez Guerrero^{1,3}

¹Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE). ²Centro de Investigación para la Salud en América Latina (CISEAL)-PUCE. Quito, Ecuador. ³Laboratorio de Macroecología y Cambio Global. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE). Quito, Ecuador

Recibido: 24/07/2024
Aceptado: 21/12/2024

Correspondencia: Rosa F. Chiriboga Ponce. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE). Avda. 12 de Octubre, 1076. 170143 Quito, Ecuador
e-mail: rosychiriboga@gmail.com

Palabras clave:

SARS-CoV-2. Anticuerpos. Infección.
Vacuna. Inmunidad.

RESUMEN

Introducción: la infección por el SARS-CoV-2 y su propagación mundial impulsaron la producción de una vacuna que generase una protección inmune. La medición de los anticuerpos posvacuna del SARS-CoV-2 ha sido objeto de varias investigaciones para comprender la dinámica de la respuesta inmune.

Objetivo: determinar la seroprevalencia de anticuerpos de tipo neutralizante IgG anti-SARS-CoV-2 en la población general y su relación con parámetros que podrían afectar a la respuesta inmune.

Rosa F. Chiriboga Ponce y Pablo A. Menéndez Guerrero son considerados autores de correspondencia de este artículo.

Agradecimientos: los autores agradecen el apoyo recibido del CISEAL, las instituciones participantes, ROCHE y PUCE para la ejecución de este proyecto.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00226

Chiriboga Ponce RF, Mardones Montanares M, Crespo Proaño CE, González Rodríguez A, Aguaiza Galabay V, Pérez Pazmiño F, Costales Quiroz D, Menéndez Guerrero PA. Seroprevalencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en población con esquema de vacunación completo. Rev Med Lab 2024;5(3):75-81

Materiales y métodos: estudio observacional y transversal con 561 participantes. No hubo restricción en el tipo de pauta, la comorbilidad o el sector poblacional. Las muestras se analizaron mediante metodología probada para la cuantificación de anti-SARS-CoV-2 posvacuna. Análisis estadístico: para la relación entre variables se aplicaron las pruebas de Kruskal-Wallis, U de Mann Whitney y correlación rho de Spearman.

Resultados: el mayor porcentaje de participantes correspondió a las mujeres (54,9 %), la edad promedio fue de $42,7 \pm 11,4$ años y el 54,4 % tuvo infección COVID-19 antes de la última vacuna. La cuantificación de títulos de anticuerpos posvacuna depende del tipo de pauta utilizada en el plan de vacunación e infección previa ($p < 0,005$), pero la relación con la edad, el sexo y la comorbilidad no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones: la positividad de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 después de la cuarta dosis fue del 100 %, lo que muestra una respuesta humoral robusta. La combinación de pautas de vacunas produce diferentes títulos de anticuerpos, la mayoría de ellos elevados.

Keywords:

SARS-CoV-2. Antibodies. Infection. Vaccine. Immunity.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 infection and its global spread prompted the production of a vaccine that generates immune protection. The measurement of SARS-CoV-2 post-vaccine antibodies has been the subject of several investigations with the purpose of understanding the dynamics of the immune response.

Objective: to determine the seroprevalence of neutralizing IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies in the general population and their relationship with parameters that could affect the immune response.

Materials and methods: observational and cross-sectional study with 561 participants with no restriction in the type of pattern, comorbidity, or population sector. Samples were analyzed using proven methodology for quantification of post-vaccine anti-SARS-CoV-2. Statistical analysis: Kruskal-Wallis, Mann Whitney U and rho Spearman correlation tests were applied for the relationship between variables.

Results: the highest percentage of participants were women (54.9 %), mean age was 42.7 ± 11.4 years, 54.4 % had COVID-19 infection before the last vaccination. The quantification of post-vaccination antibody titers depended on the type of schedule used in the vaccination plan and previous infection ($p < 0.005$) but the relationship with age, sex and comorbidity was not statistically significant.

Conclusions: anti-SARS-CoV-2 antibody positivity after the fourth dose was 100 %, showing a robust humoral response, although the combination of vaccines offers different antibody titers.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus SARS-CoV-2 se propagó rápidamente, lo que causó unas elevadas morbilidad y mortalidad por todo el mundo (1). A partir de este evento la producción de una vacuna segura y eficaz fue un

reto a nivel mundial (1,2). La función de la vacuna fue estimular el sistema inmune para promover la producción de anticuerpos protectores. Con este propósito se desarrollaron vacunas que se sometieron a ensayos clínicos y se distribuyeron por varios países (3). El esquema inicial de vacunación fue homólogo; es decir, las

dos primeras dosis de la misma vacuna y posteriormente se procedió a la combinación de vacunas o método heterólogo (4). Estudios observacionales han determinado que la protección posvacuna contra el SARS-CoV-2 disminuye después de las dos primeras dosis, por lo que se establecieron programas para dosis estacionales de refuerzo (5). Sin embargo, no existen publicaciones de la respuesta inmune humoral posvacuna en la población general, sino en pacientes o personal médico. Además, deben considerarse aspectos demográficos y de salud, ya que ciertas condiciones podrían influir en la respuesta a la vacuna (6), como ciertas patologías crónicas, la edad, el género, el origen étnico y haber contraído previamente la COVID-19 (7). Esto puede deberse a la influencia que tienen estos factores en el sistema inmune, pero está poco documentada.

Este estudio tuvo como objetivo analizar los niveles de anticuerpos anti-IgG en la población general con esquema completo de vacunas según los criterios establecidos en Ecuador y su variación en función de la pauta de vacunación, el género, la edad y las condiciones de salud de los participantes para determinar si existe influencia en la cuantificación de títulos de anticuerpos posvacuna anti-SARS-CoV-2, además de la

correlación entre las variables y la respuesta inmune e identificar la pauta con mayor título de anticuerpos o inmunógeno.

MÉTODOS

Diseño

Estudio de tipo transversal realizado desde noviembre 2022 hasta febrero de 2023 a todas las personas que completaron el esquema de cuatro dosis y accedieron a participar en el estudio. Las pautas de vacunación empleadas se muestran en la tabla I.

Sujetos

Se excluyeron menores de 17 años. El muestreo fue aleatorio, tras confirmar los criterios de inclusión: vacunación completa de acuerdo al programa nacional ecuatoriano, ausencia de síntomas sugestivos de COVID y firma del consentimiento informado. No hubo restricciones en el tiempo transcurrido desde la última inmunización ni en la existencia de comorbilidades o

Tabla I.
Pautas más frecuentes utilizadas en el esquema nacional

Pauta	1. ^a -2. ^a dosis	3. ^a dosis	4. ^a dosis	Frecuencia	%	Mediana U/mL	*RIQ	<i>p</i>
1	CoronaVac/Sinovac	Pfizer-BioNTech	CoronaVac/Sinovac	24	4,3	11 725	14305	0,009
2	CoronaVac/Sinovac	Oxford/AstraZeneca	CoronaVac/Sinovac	63	11,2	9264	13984	
3	CoronaVac/Sinovac	Oxford/AstraZeneca	Pfizer-BioNTech	22	3,9	23 373	13195	
4	Pfizer-BioNTech	Oxford/AstraZeneca	CoronaVac/Sinovac	84	15	17 776	16221	
5	Pfizer-BioNTech	Oxford/AstraZeneca	Pfizer-BioNTech	22	3,9	22 678	13262	
6	Pfizer-BioNTech	Oxford/AstraZeneca	Oxford/AstraZeneca	118	21	13 686	18182	
7	Oxford/AstraZeneca	Pfizer-BioNTech	CoronaVac/Sinovac	17	3	10 113	13611	
8	Oxford/AstraZeneca	Oxford/AstraZeneca	CoronaVac/Sinovac	77	13,7	7780	11486	
9	Oxford/AstraZeneca	Oxford/AstraZeneca	Pfizer-BioNTech	33	5,9	25 000	21217	
10	Oxford/AstraZeneca	Oxford/AstraZeneca	Oxford/AstraZeneca	23	4,1	13 094	19770	

*RIQ: amplitud intercuartil.

de pauta de vacunación al tratarse de variables requeridas para comprender la producción de anticuerpos y su relación. A las personas que accedieron a participar se les solicitó llenar un cuestionario estructurado acerca de información sociodemográfica, si había sufrido de COVID y si presentaba enfermedades crónicas o afecciones como hipertensión, diabetes, hipotiroidismo o alergias, entre otras.

Muestra

La muestra utilizada en la prueba fue de matriz suero. Para su obtención se centrifugó la sangre total extraída a los participantes durante 10 minutos a 250 G a temperatura ambiente. Las muestras de suero se guardaron a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su procesamiento. No se incluyeron muestras hemolizadas o lipémicas.

Procesamiento

Se analizó una sola muestra recolectada de cada participante y para su procesamiento se siguieron las instrucciones del fabricante.

Medición de anticuerpos IgG

La cuantificación de los títulos de anticuerpos posvacuna se hizo con el kit de Elecsys[®] anti-SARS-CoV-2 Immunoassay (ROCHE Diagnóstico) mediante electroquimioluminiscencia (ECLIA), inmunoensayo para el análisis *in vitro* cuantitativo de anticuerpos de tipo neutralizante IgG contra el dominio de unión al receptor de proteína (RBD) pico (S) del SARS-CoV-2 (8).

Interpretación de los resultados

El valor obtenido del índice S/C (URL de la muestra / punto de corte) permitió clasificar los resultados en la presencia o en la ausencia de anticuerpos y la cuantificación de los títulos de anticuerpos en U/mL.

Análisis estadísticos

Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS V.22 y se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos de variables categóricas se presentaron en términos de frecuencia y porcentaje, mientras que para las cuantitativas, como mediana y rangos intercuartiles (RIQ). Para la comparación de variables se utilizaron las pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis, U de Mann Whitney y correlación de Spearman.

Consideraciones éticas

El proyecto y consentimiento informado fueron aprobados por el comité de Bioética PUCE-MB-07-202.

RESULTADOS

Un total de 561 personas dieron su consentimiento para participar en el estudio. El mayor porcentaje de participantes correspondió a mujeres 54,9 % ($n = 308$), la edad promedio fue de $42,7 \pm 11,4$ años, con un rango de 19-77 años, el grupo etario más frecuente fue el de 30-39 años (33,9 %; $n = 190$) y la enfermedad crónica mayoritariamente presente fue la hipertensión arterial (7,5 %; $n = 42$) (Tabla II). El 54,4 % ($n = 305$) de los participantes mencionó que fueron diagnosticados de COVID-19 antes de la tercera y de la cuarta vacuna.

Pautas de vacunación: en el país, durante el período de estudio, se utilizaron las siguientes vacunas: Oxford/AstraZeneca, Pfizer-BioNTech y CoronaVac Sinovac. En las primeras dosis del esquema homólogo la más común fue Pfizer-BioNTech (45,5 %; ($n = 255$), mientras que en la tercera dosis fue Oxford/AstraZeneca (82,2 %; $n = 461$) y en la cuarta se generalizó el uso de CoronaVac de Sinovac (50,8 %; $n = 285$).

Todos los participantes en el estudio recibieron las cuatro pautas de acuerdo al plan de vacunación. Pruebas univariadas no paramétricas indicaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de anticuerpos producidos entre las diferentes pautas del plan de vacunación (Kruskal-Wallis: $\chi^2 = 153,2$, $p < 0,005$). La combinación de Oxford/AstraZeneca-Oxford/AstraZeneca-PfizerBioNTech fue la que mayor estimulación de anticuerpos produjo (mediana de 25 000 U/ml) (Tabla I) (Fig. 1). Sin embargo, el análisis *post hoc* demostró que no había diferencias significativas entre los grupos de pautas y la producción de anticuerpos ($p = 0,687$). Por otro lado, el análisis de U de Mann Whitney mostró diferencias significativas en la comparación entre la cuantificación del título de anticuerpos y haber tenido COVID-19. Mostró que es mayor en los que tuvieron la infección previa (mediana de 14 638) (U de Mann-Whitney, $p = 0,008$), mientras que el título de anticuerpos en individuos con enfermedades crónicas o afecciones no fue estadísticamente significativo (U de Mann-Whitney, $U = 377,47$, $p = 0,590$), al igual que con el número de comorbilidades (Spearman, $r = 0,008$, $p = 0,740$) y los grupos etarios, pero se observó que existió un mayor título en hombres (mediana de 15 273 U/mL) que en mujeres (13 075 U/mL) (Mann-Whitney, $U = 453,9$, $p = 0,106$), aunque no fue estadísticamente significativo ($p = 0,106$). Finalmente, al analizar la relación entre el tiempo transcurrido después de la última dosis de la vacuna y el título de

Tabla II.
Caracterización de la población

Grupo etario	Frecuencia	%	Mediana U/ml	RIQ*	p
< 30	66	11,8	10 145	17 039	0,110
30-39	190	33,9	20 203	17 659	
40-49	150	26,7	14 924	16 928	
50-59	109	19,4	11 690	18 313	
60-77	46	8,2	19 771	16 071	
Sexo					
Hombre	253	45,1	15 273	17 514	0,106
Mujer	308	54,9	13 075	18 326	
Historia médica					
Hipertensión	42	7,5	18 217	17 137	0,946
Diabetes	18	3,2	12 379	14 705	
Artritis	8	1,4	6502	15 967	
Hipotiroidismo	34	6,1	16 247	16 541	
Procesos alérgicos	9	1,6	17 716	14 828	
Sin comorbilidades	398	70,9	13 925	18 504	

*RIQ: amplitud intercuartil.

anticuerpos se observa una disminución paulatina del título, pero no fue estadísticamente significativo (rho de Spearman, $\chi^2 = 729$, $p < 0,320$).

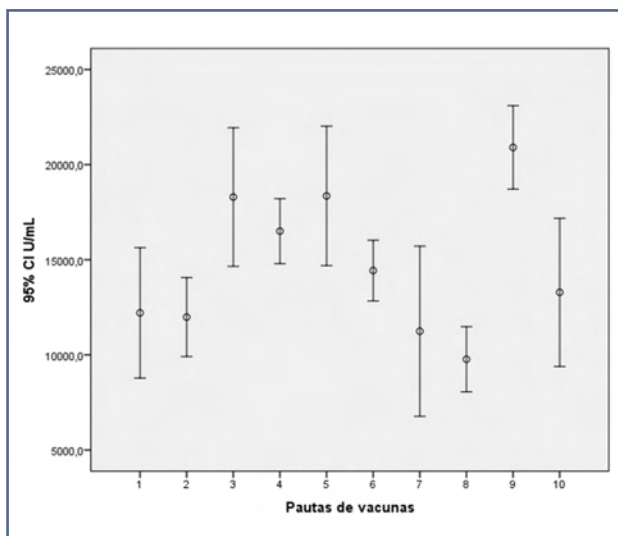


Figura 1 – Anticuerpos Ig anti-Spike (U/mL) de acuerdo al tipo de pautas. Los números indican las combinaciones de las pautas más frecuentemente utilizadas en el plan de vacunación nacional. Los números corresponden al agrupamiento por pautas de la tabla II.

DISCUSIÓN

La evaluación de la prevalencia de seropositivos de anti-IgG para SARS-CoV-2 se considera como una herramienta para la monitorización de la respuesta inmune humoral frente a la vacuna contra la COVID-19 (9). En este estudio se observó que el 100 % de la población presentó una positividad posvacuna mayor de la reportada en un estudio previo realizado en Marruecos (9), en el que fue del 96,2 %. En contraste en Mongolia (10) la seropositividad fue variable y se adjudicó a la pauta vacunal en un rango del 80-100 %, al igual que en Chipre, donde determinó una variabilidad debida a la misma causa sumada a las dosis y a la medición de anticuerpos (11).

Por otro lado, la metodología de medición aplicada en nuestro estudio fue contra el dominio de unión del receptor RBD de la subunidad S1 de la proteína pico del virus, inmunoensayo ECLIA, con una sensibilidad del 99,3 % y una especificidad del 100 %. Se reportó una comparación con anticuerpos neutralizantes del 97,6-99,4 %, lo que demuestra que es un inmunoensayo de alto rendimiento para evaluar la respuesta a la vacuna y la inmunidad colectiva (8). Por otro lado, el estudio realizado por Aijaz y cols. en 2023 demuestra que los individuos que solo estuvieron ex-

puestos al virus SARS-CoV-2 fueron negativos en la prueba de ECLIA (10), determinándose la idoneidad de la prueba para la medición de anticuerpos de tipo neutralizante posvacuna.

Otro aspecto analizado fue la relación de los anticuerpos anti-IgG SARS-CoV-2 con las características sociodemográficas. Se estableció que la asociación con la edad, el sexo y las patologías crónicas no fue estadísticamente significativa, similar a la descrita por Uysal y cols. en 2022 (11), en la que también encontraron que no había una relación estadísticamente significativa entre la edad y la cuantificación de anticuerpos, aunque observaron que en individuos de entre 30 y 39 años los niveles eran más elevados, algo similar a los datos reportados en el presente estudio (11). En contraste, otros estudios indican que población joven, el sexo y la edad influyen en los niveles de IgG en población vacunada (9,12). Sjøgaard y cols. en 2022 también afirmaron que el aumento de la edad está asociado con bajos niveles de anticuerpos posvacuna debido a la capacidad reducida de producción de nuevas células B o de anticuerpos con menor avidéz y afinidad (13). En cuanto a las patologías mencionadas, como las que afectan a la respuesta inmune (las crónicas, las autoinmunes y las hematológicas), en este estudio están más representadas la hipertensión y el hipotiroidismo, pero el título de anticuerpos en este grupo tuvo resultado positivo (18217 y 16247 U/ml), por lo que podemos asumir que la presencia de estas patologías no afecta negativamente a la respuesta inmune, aspecto también mencionado por Zhang y cols. en 2022 en su estudio en pacientes con hipertensión y diabetes, pero sí la edad, en la que indican que los anticuerpos posvacuna son más débiles en la población anciana que en la joven (14), algo similar a nuestros hallazgos, en los que se observa un menor título de anticuerpos en el grupo etario > 70 (9225 U/ml), pero el estudio no muestra diferencias estadísticamente significativas en las distintas edades.

Las combinaciones entre las pautas del plan de vacunación mostraron que la de Oxford AstraZeneca/Oxford y AstraZeneca/Pfizer-BioNTech tuvieron el mayor título de anticuerpos (25000 U/ml), seguida de la combinación de CoronaVac/Sinovac/ y Oxford/AstraZeneca/Pfizer-BioNTech (23373 U/ml), resultados estadísticamente significativos en relación a la producción de anticuerpos, pero no fueron indicativos de una diferencia entre grupos de pautas, por lo que no puede asegurarse que sea la más inmunógena ($p = 0,687$). El estudio longitudinal de Barin y cols. en 2022 informó de que la mayor positividad y títulos de IgG fueron producidos por Pfizer-BioNTech, seguido de CoronaVac/Sinovac y, finalmente, Oxford/AstraZeneca (15); es decir, existe una variabilidad en la respuesta entre las

pautas de vacunación, lo que demostró el estudio realizado por Ezzikouri y cols. en 2024 (9), quienes afirman que existen diferencias significativas entre marcas de vacunas ($p < 0,0001$), a pesar de que su esquema incluyó otras vacunas, como JCOviden/Johnson & Johnson y BBIBP-CorV/Sinopharm, no incluidas en nuestras pautas de vacunación (9). Los estudios determinaron que la combinación de vacunas y el número de dosis aumentan potencialmente los títulos de anticuerpos contra SARS-CoV-2, especialmente en individuos inmunodeprimidos, con comorbilidades y con mayor riesgo de exposición a COVID-19 (16).

En este estudio se determinó que individuos que presentaron COVID-19 después de haber completado el plan de vacunación tenían un nivel de anticuerpos más elevado en relación a los que no se contagiaron ($p < 0,005$), lo que es indicativo de una respuesta inmune humoral, pero no podríamos afirmar que fue protectora. Boudhabhay y cols. en 2022 (17) afirmaron que el efecto protector de la vacuna es innegable, especialmente durante los brotes de COVID-19, observación realizada en población con tratamiento de hemodiálisis. Aseveran que la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 se relacionaba con un bajo nivel de anticuerpos, por lo que manifestaron que existía una relación entre el aumento de anticuerpos con la inmunidad protectora (5). Tejedor Vaquero y cols. en 2021 también determinaron que personas con infección previa mostraron niveles elevados de anticuerpos debido a la presencia de células B de memoria específicas para SARS-CoV-2 (17), y Cerqueira-Silva y cols. en 2022 reportaron que individuos con infección previa por SARS-CoV-2 tenían un buen grado de protección después de administrarse las cuatro dosis (18). Los títulos de anticuerpos y el tiempo transcurrido desde la última dosis del esquema de vacunación muestran una disminución en los participantes con > 10 meses en relación a los de menor tiempo, pero no fue una relación estadísticamente significativa. Chavhan y cols. (19), en su investigación de seguimiento entre dosis de vacunas, identificaron que existe una disminución de anticuerpos después de la última inmunización, lo que indica que es un factor contribuyente a nuevas infecciones, a diferencia de lo que ocurre en nuestro estudio, en el que no se realizó un seguimiento entre pautas, sino que únicamente se midió al final del esquema completo de vacunación, lo que constituye una limitación para esta medición.

Es indudable que la vacuna fue una de las mejores estrategias para prevenir una infección grave por SARS-CoV-2. La medición de anticuerpos IgG y la correlación entre variables demográficas, comorbilidades, tipo de vacuna y dosis podrían pronosticar la protección y determinar si es importante la aplicación o no de dosis

de refuerzo. Sin embargo, existen variables que deben considerarse el seguimiento prospectivo de aplicación de la dosis y los estudios de inmunidad celular para valorar la respuesta inmune, siendo una de las limitantes en el presente estudio. A pesar de ello, consideramos que los datos obtenidos en esta investigación podrían utilizarse como base para comprender la variabilidad de la respuesta inmune humoral en la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phillis A. COVID-19 vaccine-dare to dream. *Br J Community Nurs* 2020;25(12):2-7. DOI: 10.12968/bjcn.2020.25.12.598
2. Liu Q, Qin C, Liu M, Liu J. Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* 2021 14;10(1):132. DOI: 10.1186/s40249-021-00915-3
3. Cheng ZJ, Huang H, Zheng P, Xue M, Ma J, Zhan Z, et al. Humoral immune response of BBIBP COVID-19 vaccination before and after the booster immunization. *Allergy* 2022;77(8):2404-14. DOI: 10.1111/all.15271
4. Matula Z, Gönczi M, Bekó G, Kádár B, Ajzner É, Uher F, et al. Antibody and T Cell Responses against SARS-CoV-2 Elicited by the Third Dose of BBIBP-CorV (Sinopharm) and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Vaccines Using a Homologous or Heterologous Booster Vaccination Strategy. *Vaccines (Basel)* 2022;30(10(4)):539. DOI: 10.3390/vaccines10040539
5. Boudhabhay I, Serris A, Servais A, Planas D, Hummel A, Guery B, et al. COVID-19 outbreak in vaccinated patients from a haemodialysis unit: antibody titres as a marker of protection from infection. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(7):1357-65. DOI: 10.1093/ndt/gfac016
6. George A, Goble HM, Garlapati S, Liberman SR, Lambert BS. Demographic and Lifestyle Factors Associated with Patient-Reported Acute COVID-19 Vaccine Reactivity. *Vaccines (Basel)* 2023;11(6):1072. DOI: 10.3390/vaccines11061072
7. Momplaisir FM, Kuter BJ, Ghadimi F, Browne S, Nkwihoreze H, Feemster KA, et al. Diferencias raciales/étnicas en la vacilación de la vacuna COVID-19 entre los trabajadores de la salud en 2 grandes hospitales académicos. *Red JAMA Abierto*. 2021;4:e2121931. DOI: 10.1001/jamannetworkopen.2021.2193
8. Jung K, Shin S, Nam M, Hong YJ, Roh EY, Park KU, et al. Performance evaluation of three automated quantitative immunoassays and their correlation with a surrogate virus neutralization test in coronavirus disease 19 patients and pre-pandemic controls. *J Clin Lab Anal* 2021;35(9):e23921. DOI: 10.1002/jcla.23921
9. Ezzikouri S, Tajudeen R, Majidi H, Redwane S, Aqillouch S, Abdulaziz M, et al. Seroepidemiological assessment of SARS-CoV-2 vaccine responsiveness and associated factors in the vaccinated community of the Casablanca-Settat Region, Morocco. *Sci Rep* 2024;14(1):7817. DOI: 10.1038/s41598-024-58498-6
10. Uysal EB, Gümüş S, Bektöre B, Bozkurt H, Gözalan A. Evaluation of antibody response after COVID-19 vaccination of healthcare workers. *J Med Virol* 2022;94(3):1060-6. DOI: 10.1002/jmv.27420
11. Aijaz J, Kanani F, Naseer F. Utility of Roche Elecsys anti-SARS-CoV-2 S in ascertaining post-vaccine neutralizing antibodies. *J Clin Virol Plus* 2023;3(1):100137. DOI: 10.1016/j.jcvp.2023.100137
12. Batmunkh B, Otgonbayar D, Shaarii S, Khaidav N, Shagdarsuren OE, Boldbaatar G, et al. RBD-specific antibody response after two doses of different SARS-CoV-2 vaccines during the mass vaccination campaign in Mongolia. *PLoS One* 2023;18(12):e0295167. DOI: 10.1371/journal.pone.0295167
13. Søgaard OS, Reekie J, Johansen IS, Nielsen H, Benfield T, Wiese L, et al. ENFORCE Writing Group. Characteristics associated with serological COVID-19 vaccine response and durability in an older population with significant comorbidity: the Danish Nationwide ENFORCE Study. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(8):1126-33. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.03.003
14. Zhang Y, Chen H, Lv J, Huang T, Zhang R, Zhang D, et al. Evaluation of Immunogenicity and Safety of Vero Cell-Derived Inactivated COVID-19 Vaccine in Older Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus. *Vaccines (Basel)* 2022;10(7):1020. DOI: 10.3390/vaccines10071020
15. Barin B, Kasap U, Selçuk F, Volkan E, Uluçkan Ö. Comparación de las respuestas de anticuerpos IgG contra el dominio de unión al receptor de la espícula del SARS-CoV-2 después de las vacunas CoronaVac, BNT162b2, ChAdOx1 COVID-19 y una sola dosis de refuerzo: un estudio prospectivo longitudinal basado en la población. *Microbio lanceta* 2022;3(4):E274-83. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00305-0
16. Dedroogh S, Schmiel S, Thürmann PA, Graf K, Appelbaum S, Koß R, et al. Impact of timing and combination of different BNT162b2 and ChAdOx1-S COVID-19 basic and booster vaccinations on humoral immunogenicity and reactogenicity in adults. *Sci Rep* 2023;13(1):9036. DOI: 10.1038/s41598-023-34961-8
17. Tejedor Vaquero S, De Campos-Mata L, Ramada JM, Díaz P, Navarro-Barriuso J, Ribas-Llaurado C, et al. The mRNA-1273 Vaccine Induces Cross-Variant Antibody Responses to SARS-CoV-2 With Distinct Profiles in Individuals with or Without Pre-Existing Immunity. *Front Immunol* 2021;3(12):737083. DOI: 10.3389/fimmu.2021.737083
18. Cerqueira-Silva T, Andrews JR, Boaventura VS, Ranzani OT, De Araújo Oliveira V, Paixão ES, et al. Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BNT162b2, and Ad26.COV2 among individuals with previous SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(6):791-801. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00140-2
19. Chavhan SS, Dhikale PT, Adsul BB, Kinge KV, Ingale AR, Gokhale CN, et al. Dynamics of Antibody Response to Covishield Vaccine after 6 Months: A Longitudinal Prospective Study. *J Assoc Physicians India* 2024;72(7):22-4. DOI: 10.59556/japi.72.0590



Original Breve

Bacteriuria filamentosa en el sedimento urinario: un factor de riesgo para infecciones urinarias recurrentes

Filamentous bacteriuria in urinary sediment: a risk factor for recurrent urinary infections

Felipe de la Fuente García¹, Juan A. Orts Costa¹, Álvaro Liesa Tordera², Francisco J. Lirón Hernández¹

¹Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos. ²Servicio de Microbiología y Parasitología. Área de Diagnóstico Biológico. Hospital Universitario de la Ribera. Alzira, Valencia

Recibido: 09/10/2024
Aceptado: 17/11/2024

Correspondencia: Felipe de la Fuente García. Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos. Área de Diagnóstico Biológico. Hospital Universitario de la Ribera. Ctra. Corbera, km 1. 46600 Alzira, Valencia
e-mail: delafuente_felgar@gva.es

Palabras clave:

Bacteriuria filamentosa. Infección tracto urinario. Infección urinaria recurrente.

RESUMEN

La filamentación es un mecanismo de defensa bacteriano que podría ser predisponente en la aparición de recidivas en los pacientes. La presencia de filamentación bacteriana en el sedimento urinario de las muestras con bacteriuria, si bien representa un pequeño porcentaje de las muestras totales, puede ser un valor añadido en el informe del sedimento urinario para abordar la infección bacteriana urinaria de repetición.

En este trabajo hemos tratado de establecer la posible relación entre la filamentación bacteriana y las infecciones recurrentes.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Inteligencia artificial: para este trabajo no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial.

DOI: 10.20960/revmedlab.00235

De la Fuente García F, Orts Costa JA, Liesa Tordera Á, Lirón Hernández FJ. Bacteriuria filamentosa en el sedimento urinario: un factor de riesgo para infecciones urinarias recurrentes. Rev Med Lab 2024;5(3):82-85

Keywords:

Filamentous bacteriuria. Urinary tract infection. Recurrent urinary infection.

ABSTRACT

Filamentation is a bacterial defense mechanism that could predispose patients to the occurrence of relapses. The presence of bacterial filamentation in the urinary sediment of samples with bacteriuria, although representing a small percentage of the total samples, may serve as an added value in the urinary sediment report to address recurrent urinary bacterial infections.

In this study, we aimed to establish the potential relationship between bacterial filamentation and recurrent infections.

INTRODUCCIÓN

La cistitis o infección del tracto urinario (ITU) es considerado el proceso infeccioso más frecuente en la población (1), así como la infección más común en el entorno hospitalario (2). Afecta especialmente a las mujeres debido a sus particularidades anatómicas, como es la proximidad de la uretra y el recto (3).

El 70 % de las ITU están provocadas por *Escherichia coli* uropatogénica (ECUP) mientras que un 10 % son causadas por *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* (4). A pesar de que el tratamiento antibiótico suele resolverlas, en algunos pacientes se observan infecciones recurrentes. Se ha mencionado la posibilidad de una relación entre ITU recurrentes (rITU) y la presencia de bacterias filamentosas (BF) que presentan una mayor resistencia antibiótica, a la acción del sistema inmune y a la internalización fagocitaria (5), respecto a las bacterias no filamentosas (NBF), formando comunidades bacterianas intracelulares similares a *biofilm*.

Se considera que la filamentación forma parte del sistema de defensa bacteriana frente al sistema inmune que está regulada, en el caso de ECUP, por proteínas del dominio SPOR (*sporulation-related repeat*) que facilitan un defecto en la división celular permitiendo la elongación bacteriana.

Concentraciones por debajo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) o dosis inapropiadas de agentes antibacterianos podrían propiciar el cambio morfológico en la bacteria a formas filamentosas que a menudo podrían ser confundidas por hifas fúngicas por profesionales inexpertos (6).

El propósito de este estudio es determinar la existencia de diferencias significativas entre el porcentaje de rITU en presencia de BF respecto a rITU sin formas filamentosas, presumiendo que las BF suponen un factor de riesgo para el desarrollo de rITU.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para este estudio se han considerado como BF aquellas con una longitud mayor de 20 micrómetros (7) (Fig. 1) e infección bacteriana por BF cuando se cumplen los siguientes criterios simultáneamente: ≥ 50 % de BF en la visualización del sedimento, ≥ 10 leucocitos por campo y urocultivo con más de 25 000 unidades formadoras de colonias (UFC), e rITU como aquellas que presentan un mínimo de dos infecciones anuales en los últimos 3 años.

Para la visualización y obtención de las imágenes de los sedimentos se ha utilizado el equipo Sedimax® de Menarini Diagnostics®. Se ha estudiado la posibilidad de existencia de diferencias significativas entre los porcentajes de ambos grupos en cuanto a presencia de glucosa o histórico de diabetes *mellitus* (DM) que pudieran ser predisponentes o diferenciadores para rITU (8). Se utilizaron las pruebas estadísticas chi cuadrado de Pearson y exacto de Fisher para variables categóricas.

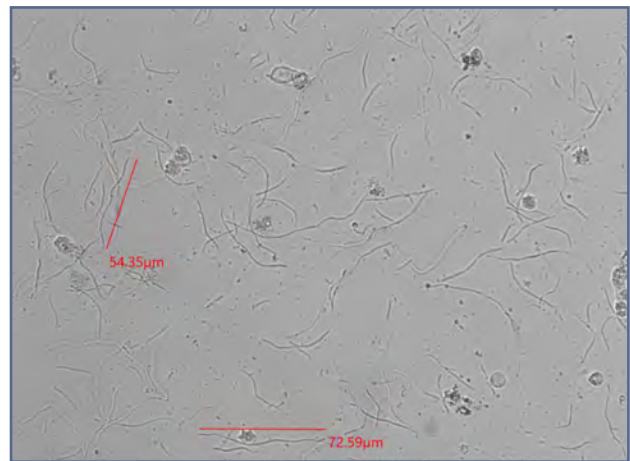


Figura 1 – Bacterias filamentosas visualizadas en el sedimento urinario.

cas utilizando el paquete estadístico SPSS (v. 20) considerando un $p < 0,05$ como significativo.

La identificación de las cepas bacterianas se ha realizado mediante el cultivo de agar cromogénicos.

RESULTADOS

Se han estudiado dos cohortes de 40 pacientes: 28 mujeres y 12 hombres la cohorte de BF y 30 mujeres y 10 hombres la cohorte de NBF, una con ITU por BF y una segunda sin BF, obteniendo el porcentaje de ellos que presentaban rITU. La cohorte con BF tiene una edad de $72,9 \pm 13,6$ años y la segunda cohorte sin presencia de BF presenta una edad de $73 \pm 30,1$ años.

El número de muestras con BF respecto al total de muestras con bacteriuria analizadas representa un 1,7 %. En ambos casos se determinó el germen causante.

La distribución según la presencia o no de BF y/o de rITU de las dos cohortes se muestra en la tabla I. Se han observado diferencias en cuanto a la frecuencia de rITU entre las dos cohortes con un valor estadístico de chi cuadrado 9,825 y un valor p de 0,002. El riesgo relativo (RR) (Tabla II) de presentar rITU en nuestra muestra es de 2,000 con un intervalo de confianza (IC) al 95 % entre 1,252 y 3,195 para las bacteriurias con BF respecto a las NBF.

Respecto a la DM como factor de riesgo para la formación de BF, en nuestra muestra, el RR es de 1,353

con un IC al 95 % entre 0,875 y 2,09, por lo que a pesar de tener un RR superior a 1 no podemos afirmar que la DM sea un factor predisponente para desarrollar BF en nuestra muestra.

En la cohorte de BF, la distribución de la población bacteriana fue de un 62,5 % de *E. coli* ($n = 25$), un 27,5 % de *K. pneumoniae* ($n = 11$) y un 10 % ($n = 4$) de otras especies bacterianas. En cuanto a la cohorte NBF, el 65 % ($n = 26$) corresponden a *E. coli*, un 10 % ($n = 4$) a *K. pneumoniae*, un 10 % ($n = 4$) a *K. oxytoca* y un 15 % ($n = 6$) a otro tipo de bacterias no observándose diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones bacterianas de ambas cohortes.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos constatado que la aparición de filamentación bacteriana podría ser un factor predisponente de rITU, independientemente de otros factores como la DM. Dada la alta prevalencia de ITU, el poder estudiar factores que incrementen la incidencia rITU puede suponer un avance para dilucidar los mecanismos que provocan estas recidivas.

La DM, tanto el tipo 1 como el tipo 2, es una patología que aumenta el riesgo de ITU causada por enterobacterias, especialmente en pacientes femeninas. El riesgo relativo (RR) de ITU sintomática para pacientes con DM oscila entre 1,5 y 2,2 en comparación con los pacientes sin DM (8). Además, estos pacientes experimentan un mayor riesgo de recurrencias, de urosepsis y de hospitalizaciones, si bien en nuestra muestra no se han observado diferencias en cuanto a la formación de BF.

Otros trabajos como el de Rosen y cols. (2007) (7) o el más reciente publicado por Nieto-Baca y Aguilar-Gamboa en 2017 (9) sugieren informar la presencia de BF en los sedimentos urinarios por ser considerado como un factor de riesgo de rITU, ayudar a la toma de decisiones o a predecir el éxito o fracaso de ciertos antibióticos.

A la vista de nuestros resultados, también concluimos que sería útil informar desde el laboratorio clínico de la presencia en el sedimento de BF, así como realizar más estudios para conseguir un número de muestra mayor y así obtener más información sobre la posible relación entre BF y rITU.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wagenlehner FM, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol* 2020;17:586-600. DOI: 10.1038/s41585-020-0362-4

Tabla I.

Distribución de las poblaciones en función de si presentan o no BF y si presentan o no rITU

	rITU	No rITU	Total
BF	28 (70 %)	12 (30 %)	40 (100 %)
NBF	14 (35 %)	26 (65 %)	40 (100 %)

Tabla II.

Riesgo relativo de rITU en función de si existen BF o no en el sedimento urinario

	Valor	Intervalo de confianza al 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para BF/NBF	4,333	1,696	11,069
Para cohorte rITU	2,000	1,252	3,195
Para cohorte no rITU	0,462	0,273	0,780
<i>n</i> de casos válidos	80		

2. Liu JY, Dickter JK. Nosocomial Infections: A History of Hospital-Acquired Infections. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020;30:637-52. DOI: 10.1016/j.giec.2020.06.001
3. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr* 2016;4(5). DOI: 10.1128/microbiol-spec.UTI-0002-2012
4. Yelin I, Snitser O, Novich G, Katz R, Tal O, Parizade M, et al. Personal clinical history predicts antibiotic resistance of urinary tract infections. *Nat Med* 2019;25:1143-52. DOI: 10.1038/s41591-019-0503-6
5. Abell-King C, Costas A, Duggin IG, Söderström B. Bacterial filamentation during urinary tract infections. *PLoS Pathog* 2022;18:e1010950. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010950
6. Sutton BJ, Parsons AC, Palavecino EL. Filamentous bacteria masquerading as fungi: a diagnostic pitfall in direct smear interpretation with report of two cases. *J Clin Pathol* 2011;64:927-9. DOI: 10.1136/jcp.2011.089284
7. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;4:e329. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040329
8. Kamei J, Yamamoto S. Complicated urinary tract infections with diabetes mellitus. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother* 2021;27:1131-6. DOI: 10.1016/j.jiac.2021.05.012
9. Nieto-Baca JM, Aguilar-Gamboa F. Formas filamentosas de *Escherichia coli* uropatógena, como parte del reporte bacteriológico de rutina. *Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque* 2017;3(4):175-7. Disponible en: <http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/140>



Revisión

Gammopatías monoclonales y otros trastornos de células plasmáticas: el rol emergente de la espectrometría de masas

Monoclonal gammopathies and other plasma cell disorders: the emerging role of mass spectrometry

Gema García de la Rosa, Silvia de las Heras Flórez, Mercedes Carretero Pérez, Jorge Nuevo García

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Recibido: 04/07/2024
Aceptado: 20/10/2024

Correspondencia: Gema García de la Rosa. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Carretera General del Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife
e-mail: ggarrosg@gobiernodecanarias.org

Palabras clave:

Gammopatías monoclonales.
Macroglobulinemia de Waldenström.
Amiloidosis de cadenas ligeras. Proteína monoclonal. Espectrometría de masas.

RESUMEN

Las gammopatías monoclonales y otros trastornos de células plasmáticas son enfermedades que implican la proliferación anormal de células plasmáticas y la producción de inmunoglobulinas clonales. Históricamente, el diagnóstico y el seguimiento de estas condiciones han dependido de técnicas, como la electroforesis de proteínas y la inmunofijación, que identifican y caracterizan las proteínas monoclonales generadas por estas células.

Agradecimientos: los autores agradecen a la Asociación Española del Laboratorio Clínico por financiar a la primera autora mediante la beca de Rotación Internacional 2023, llevada a cabo en la Unidad de Proteínas de la Clínica Mayo como parte del programa Visiting Laboratory Professional Program.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00222

García de la Rosa G, de las Heras Flórez S, Carretero Pérez M, Nuevo García J. Gammopatías monoclonales y otros trastornos de células plasmáticas: el rol emergente de la espectrometría de masas. Rev Med Lab 2024;5(3):86-98

En los últimos años, la espectrometría de masas se ha posicionado como una tecnología clave en este campo. Esta herramienta avanzada ofrece una capacidad sin precedentes para detectar, identificar, cuantificar e isotipar proteínas monoclonales de manera precisa y temprana, con una mayor sensibilidad y especificidad. Esto no solo mejora el diagnóstico inicial, sino que también facilita una monitorización continua y más efectiva de la progresión de la enfermedad.

Keywords:

Monoclonal gammopathies.
Waldenström's macroglobulinemia. Light chain amyloidosis. Monoclonal protein. Mass spectrometry.

ABSTRACT

Monoclonal gammopathies and other plasma cell disorders are diseases involving the abnormal proliferation of plasma cells and the production of clonal immunoglobulins. Historically, the diagnosis and monitoring of these conditions have relied on techniques such as protein electrophoresis and immunofixation, which identify and characterize the monoclonal proteins produced by these cells.

In recent years, mass spectrometry has emerged as a key technology in this field. This advanced tool offers unprecedented capability to detect, identify, quantify, and determine the isotype of monoclonal proteins accurately and early, with increased sensitivity and specificity. This not only enhances initial diagnosis but also facilitates continuous and more effective monitoring of disease progression.

INTRODUCCIÓN

En un sistema inmune sano, las células plasmáticas de la médula ósea producen diferentes tipos de inmunoglobulinas (Ig) (Fig. 1) durante su proceso de maduración. Estas Ig, que desempeñan un papel crucial en la defensa del organismo, se producen en una cantidad cuidadosamente regulada para evitar que un tipo específico domine sobre los demás (1).

En enfermedades como el mieloma múltiple (MM) y sus etapas precursoras (gammopatías monoclonales de significado incierto [GMSI] y mieloma múltiple quiescente o asintomático [MMq]), una línea de células plasmáticas produce una cantidad excesiva de una Ig específica. Esta Ig monoclonal adicional se conoce como *proteína monoclonal* (PM) o paraproteína. En la mayoría de los pacientes, esta PM es una Ig completa (ya sea IgG, IgA, IgM, IgD o, rara vez, IgE), aunque algunos solo producen la cadena ligera libre (CLL) y otros no producen ningún componente de Ig (mieloma no secretor) (1).

Además, otras enfermedades, como la enfermedad de Waldenström (MW) y la amiloidosis de cadenas ligeras (AL), pueden generar la producción de PM anormales, aunque con características clínicas y patológicas distintas. La figura 2 ofrece una representación visual integrada de la incidencia de estas enfermedades, junto con las principales gammopatías monoclonales.

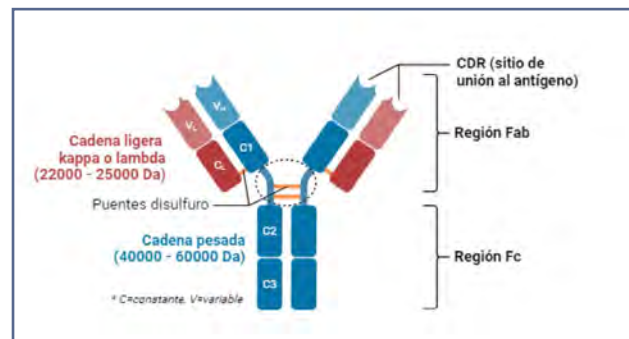


Figura 1 – Inmunoglobulina con características destacadas relevantes. CDR: región determinante de complementariedad (2).

Gammopatías monoclonales

La GMSI y el MMq son etapas previas al MM, consideradas premalignas porque no muestran síntomas atribuibles a la PM y por preceder la mayoría de los casos de MM hasta 8 años antes.

La GMSI, que generalmente se detecta de manera incidental durante el análisis de laboratorio, es relativamente común, con una prevalencia del 3 al 4 % en la población caucásica mayor de 50 años. Se define por la presencia de una PM de menos de 30 g/L y menos del 10 % de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea, si se realiza la biopsia (Tabla I).

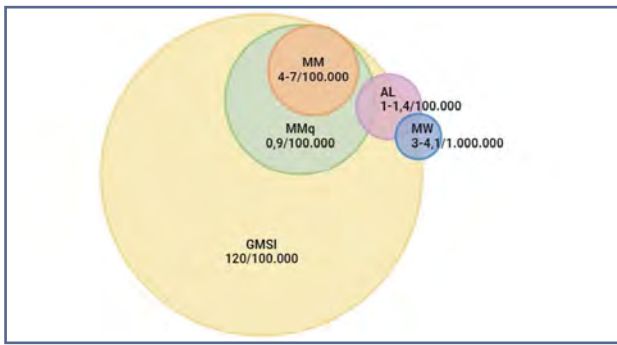


Figura 2 – Presentación esquemática de la incidencia de los trastornos relacionados de células plasmáticas. La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) tiene una incidencia de aproximadamente 120 por 100 000 en personas mayores de 50 años; el mieloma múltiple quiescente (MMq) tiene una incidencia de aproximadamente 0,9 por 100 000 y el mieloma múltiple (MM) tiene una incidencia de 4 a 7 por 100 000. La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) presenta una incidencia de 1 a 1,4 por 100 000 y la macroglobulinemia de Waldenström (MW) presenta una incidencia de 3 a 4 por cada millón de personas (3).

El MMq se considera una etapa intermedia entre GMSI y MM, caracterizada por una mayor cantidad de células plasmáticas en la médula ósea ($\geq 10\%$) o una mayor concentración de PM en el suero ($\geq 30\text{ g/L}$), pero sin síntomas de MM (Tabla I). El riesgo de progresión a MM es mayor al de las GMSI, aproximadamente un 10 % por año en los primeros 5 años después del diagnóstico.

El MM es la enfermedad maligna de células plasmáticas más frecuente y la segunda neoplasia hematológica más prevalente después del linfoma no Hodgkin. Se desarrolla principalmente en personas mayores, con una edad promedio de diagnóstico de 69 años. Es poco común en individuos menores de 40 años. Las células del mieloma residen en la médula ósea, donde pueden causar lesiones óseas y suprimir otras células. Sin embargo, la alta proporción de células plasmáticas en la médula ósea no es suficiente para diagnosticar el MM por sí solo, pues su diagnóstico se basa en la presencia de síntomas clínicos y hallazgos patológicos, como elevación del calcio sérico, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas encapsulados bajo el acrónimo CRAB (4) (Tabla I).

Macroglobulinemia de Waldenström

La MW se clasifica dentro de los linfomas B indolentes y se caracteriza por la infiltración de la médula ósea por linfoma linfoplasmocítico, así como por la presencia de una PM IgM en el suero. Esta condición se manifiesta con síntomas relacionados tanto con la infiltración linfomatosa, como la anemia o el agrandamiento de ganglios linfáticos, como con síntomas asociados a la proteína IgM, tales como neuropatía, hemólisis o hiperviscosidad (5) (Tabla I).

Amiloidosis

La amiloidosis constituye un grupo de trastornos caracterizados por la deposición de fibrillas insolubles derivadas de proteínas mal plegadas en el espacio extracelular de varios órganos con la propiedad histológica patognomónica de birrefringencia verde cuando se observan bajo luz polarizada cruzada después de la tinción con rojo Congo (3). Aunque la amiloidosis puede afectar varios órganos y tejidos como riñones, sistema nervioso, hígado y tracto gastrointestinal, el corazón es uno de los órganos más afectados por la deposición de fibrillas, y la implicación cardíaca es el principal determinante de la supervivencia (Tabla I).

De entre los distintos tipos de amiloidosis, la AL es una enfermedad sistémica causada por la deposición anómala de CLL de Igs monoclonales (6). En la AL, el clon de células plasmáticas tiende a ser menos proliferativo y a secretar predominantemente, aunque no exclusivamente, CLL del tipo lambda. La incidencia de la AL es baja, de 1 a 2 casos por millón, con una edad de inicio más temprana en comparación con el MM. Aunque suelen presentarse de manera independiente, aproximadamente el 10 % de los casos de AL pueden coexistir con MM (3).

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO EN EL LABORATORIO CLÍNICO

El diagnóstico y el seguimiento de las gammopatías monoclonales se han abordado históricamente mediante métodos tradicionales como la electroforesis de proteínas séricas (SPEP, por sus siglas en inglés) e inmunofijación (IFE, por su sigla en inglés) en suero, la medición de CLL en suero y la cuantificación de Ig totales. Sin embargo, el avance tecnológico ha llevado al desarrollo de nuevas metodologías, con la espectrometría de masas emergiendo como una poderosa alternativa. Este enfoque innovador ofrece ventajas significativas en términos de sensibilidad y especificidad. Promete una mejora sustancial en la detección temprana, la monitorización y la caracterización detallada de estas condiciones.

MÉTODOS TRADICIONALES

Como pruebas individuales, las CLL, la SPEP y la IFE pueden detectar el 74 %, 79 % y 87 % de las Ig monoclonales, respectivamente. Sin embargo, al combinar las tres pruebas, la capacidad diagnóstica se eleva significativamente, detectando hasta el 98,6 % de las PM (4).

Tabla I.
Criterios diagnósticos y características clínicas de las principales gammopatías monoclonales, la macroglobulinemia de Waldenström y la amiloidosis de cadenas ligeras (47-52)

	Gammapatía monoclonal de significado incierto	Mieloma múltiple quiescente	Mieloma múltiple	Enfermedad de Waldenström	Amiloidosis de cadenas ligeras
Proteína monoclonal	IgG o IgA monoclonal en suero < 30 g/L* - Alrededor de un tercio presenta ratios alterados de cadenas ligeras libres	IgG o IgA monoclonal en suero ≥ 30 g/L o proteína monoclonal en orina ≥ 500 mg/día* - Alrededor de un 70 % presenta ratios alterados de cadenas ligeras libres	No-IgM monoclonal en suero ≥ 30 g/L - El IMM no secretor se define por la ausencia de proteína monoclonal en suero u orina y por no presentar anormalidades detectables en la inmunofijación del suero o la orina - Más de un 90 % presenta ratios alterados de cadenas ligeras libres	Gammapatía monoclonal de IgM detectable (independientemente de la cantidad de la proteína monoclonal)*	Evidencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales (proteína monoclonal en suero u orina, relación anormal de cadenas ligeras libres o células plasmáticas clonales en la médula ósea)*
Infiltración médula ósea	< 10 % de células plasmáticas clonales en la médula ósea*	10-60 % de células plasmáticas clonales en la médula ósea*	≥ 10 % de células plasmáticas clonales en la médula ósea o plasmocitoma probado por biopsia*	Infiltración con diferenciación de células plasmáticas y características linfoplasmocíticas o de linfoma linfoplasmocítico (independientemente del porcentaje)*	Tinción positiva de amiloide con rojo Congo en cualquier tejido (por ejemplo, aspirado de grasa, médula ósea o biopsia de órgano)*
Daño a órganos / síntomas	Ningún evento definitivo de mieloma o amiloidosis*	Ningún evento definitivo de mieloma o amiloidosis*	Uno o más de los siguientes eventos definitivos de mieloma*: - Uno o más de los caracterizados por CRAB: • Hipercalcemia: calcio sérico > 0,25 mmol/L (> 1 mg/dL) por encima del límite superior de normalidad o > 2,75 mmol/L (> 11 mg/dL) • Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina < 40 mL por min o creatinina sérica > 177 µmol/L (> 2 mg/dL) • Anemia: hemoglobina > 2 g/dL por debajo del límite inferior de lo normal o hemoglobina < 10 g/dL • Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografía esquelética, TC o PET-CT - Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad (BOM): • Porcentaje de células plasmáticas clonales en médula ósea ≥ 60 % • Relación de cadenas ligeras libres séricas involucradas: no involucradas ≥ 100 • Más de una lesión focal esquelética	Anemia, hiperviscosidad, linfadenopatía, esplenomegalia, hipogammaglobulinemia y pruebas de función renal y hepática anormales • Renal (a menudo proteinuria) • Cardíaco • Hepático • Nervioso (periférico o autónomo) • Tejidos blandos	Cualquier disfunción inducida por depósito de fibrillas de amiloide en los órganos: • Renal (a menudo proteinuria) • Cardíaco • Hepático • Nervioso (periférico o autónomo) • Tejidos blandos

(Continúa en página siguiente)

Tabla I (cont.).
Criterios diagnósticos y características clínicas de las principales gammopatías monoclonales, la macroglobulinemia de Waldenström y la amiloidosis de cadenas ligeras (47-52)

	Gammapatía monoclonal de significado incierto	Mieloma múltiple quiescente	Mieloma múltiple	Enfermedad de Waldenström	Amiloidosis de cadenas ligeras
Isotipos de inmunoglobulinas	IgG, 59 % IgA, 12 % IgM, 18 % IgD, 0.5 % Biclonal, 5 % Cadena ligera, 6 %	NA	IgG, 52 % IgA, 21 % IgM, 0.5 % IgD, 2 % Biclonal, 2 % Cadena ligera, 20 % No secretor, 3 %	IgM, 100 % El 80 % se trata de cadenas ligeras κ	La proporción de cadenas ligeras de kappa:lambda es de 1:3
Factores de riesgo de progresión	Relación anormal de cadenas ligeras libres MGUS no-IgG Proteína monoclonal $\geq 1,5$ g/dL	Relación de cadenas ligeras libres > 20 Porcentaje de células plasmáticas clonales en la médula ósea > 20 % Proteína monoclonal > 2 g/dL	NA	NA	NA
Riesgo de progresión	1 % por año en general 5 %, 21 %, 37 % y 58 % a los 20 años cuando están presentes ninguno, uno, dos y tres factores de riesgo, respectivamente	10 % por año (en los primeros 5 años de seguimiento), 1-2 % por año (años restantes)	Aproximadamente el 80 % de los mieloma múltiple se origina a partir de MGUS no IgM y el 20 % de MGUS, de cadenas ligeras	NA	NA

* Criterios diagnósticos.

Electroforesis de proteínas e inmunofijación

La SPEP ha sido una prueba de detección tradicional y confiable para la detección de PM desde sus primeros usos en la década de los años treinta del siglo pasado (7). La SPEP normal deriva en una amplia banda gaussiana en la región catódica gamma, indicativa de la presencia de diversas Ig debido a los miles de clones de Ig secretados por las células plasmáticas normales. En el MM y sus etapas precursoras, la PM puede distinguirse como un pico elevado sobre el fondo policlonal gaussiano en el patrón de migración de la electroforesis (1) (Fig. 3).

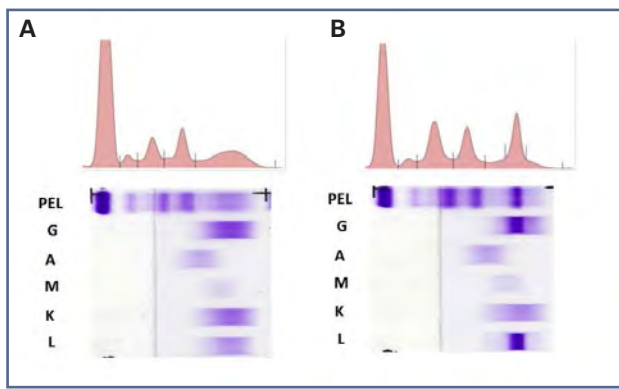


Figura 3 – Ejemplos de electroforesis de proteínas séricas (arriba) e inmunofijación (abajo) normal (A) y anormal (B). En la región gamma normal (A), se aprecia una migración amplia del fondo de inmunoglobulina policlonal, mientras que en la anormal (B) se observa una proteína monoclonal. La inmunofijación revela un isotipo IgG lambda (2).

La SPEP puede realizarse utilizando gel de agarosa o electroforesis capilar. La cuantificación se logra mediante la integración del pico de la PM en el electroferograma. Actualmente se utilizan dos métodos: corte perpendicular y corte tangencial (8). Sin embargo, el método más aceptado por los laboratorios sigue siendo el corte perpendicular (9).

La mayoría de las PM migran en la región gamma, por lo que la medición del pico mediante corte perpendicular captura necesariamente Ig policlonales que están presentes en la misma posición. En el momento del diagnóstico de MM, el pico de PM suele ir acompañado de la supresión de las Ig policlonales normales, lo que hace que la medición utilizando esta técnica sea lo suficientemente precisa y reproducible como para proporcionar una medida útil de la carga tumoral. Sin embargo, en el caso de PM de tamaño pequeño o moderado, como las que se encuentran en la mayoría de los pacientes con GMSI, o al seguir la respuesta a la terapia en pacientes con MM, la presencia de Ig policlonales que comigran crea una sobreestimación significativa (10).

Otro desafío importante surge cuando las PM no migran en la fracción gamma y comigran con otras proteínas como transferrina, β -lipoproteína y C3 hacia la región anódica. Este problema afecta principalmente a la IgA, que migra típicamente en la región β hasta en un 30 % de los casos (11). Sin embargo, otros isotipos ocasionalmente migran en las regiones β o α . Aunque este fenómeno rara vez obstaculiza el diagnóstico, puede plantear dificultades al intentar seguir el pico a lo largo del tiempo como indicador de la carga de la enfermedad o la respuesta al tratamiento (12). Reconociendo estos problemas, las pautas del International Myeloma Working Group (IMWG) de 2014 recomiendan medir la IgA total en lugar del pico de PM para seguir a los pacientes con proteínas de este isotipo que migran en la región β (13). Otra alternativa es la medición nefelométrica de los pares de cadenas pesadas / ligeras para IgA (IgA kappa por separado de IgA lambda), que Katzmann y cols. han demostrado que proporcionan resultados superiores a la combinación de SPEP, IFE y a la cuantificación de IgA total (14).

Cuando se sospecha la presencia de un pico en una SPEP, el procedimiento estándar es confirmar que la anomalía corresponde con una PM. Durante muchos años, la IFE en suero ha sido el estándar de oro para confirmar y caracterizar la detección inicial (7). La IFE mejora la sensibilidad de la SPEP aproximadamente 10 veces (de un límite de detección de 1,0 g/L en la SPEP a aproximadamente 0,1 g/L en la IFE); por lo tanto, una SPEP negativa o inconclusa debería ser seguida por una IFE si hay un alto índice de sospecha de MM o una enfermedad de células plasmáticas relacionada. Aunque la IFE puede determinar el isotipo de la PM, no debe usarse para su cuantificación (12).

En la práctica actual, la IFE suele realizarse con anti-sueros para IgG, IgA, IgM, kappa total y lambda total. Si se visualiza una CLL monoclonal sin una cadena pesada correspondiente, debe realizarse un gel de inmunofijación adicional con anti-sueros para identificar la posible presencia de cadenas pesadas de IgD o, muy raramente, IgE.

Tanto la electroforesis de proteínas en orina (UPEP) como la IFE en orina son herramientas útiles para identificar la presencia de proteinuria de Bence-Jones, es decir, CLL de una Ig monoclonal filtradas en el riñón. Una recolección de orina de 24 horas permite la cuantificación tanto de la albúmina como de la PM que ha sido eliminada rápidamente por los riñones. Sin embargo, el uso de ensayos de CLL séricas ha reducido la necesidad de ensayos electroforéticos de orina para la detección y la cuantificación de cadenas ligeras monoclonales cuando se sospecha de MM (11). El Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma Múltiple (IMWG) ahora sugiere usar CLL séricas como parte de los crite-

rios de *screening* en combinación con la SPEP e IFE en suero en lugar de la UPEP y la IFE en orina si se sospechan gammapatías monoclonales distintas de la AL. En consecuencia, la solicitud de pruebas de orina se ha vuelto en gran medida innecesaria en la mayoría de los casos de MM, salvo en situaciones específicas, como la detección de proteinuria de Bence-Jones o casos de "escape de cadenas ligeras".

Cadenas ligeras libres en suero

A principios de la década de los 2000 se desarrolló un ensayo que medía las CLL de Ig en suero. Los anticuerpos policlonales reaccionan solo con aquellos epítomos que están ocultos cuando están unidos a la cadena pesada, pero que están disponibles cuando no están asociados con la cadena pesada. Este ensayo ha pasado a la práctica clínica basado en la creciente evidencia de su utilidad, aunque existen limitaciones técnicas de la prueba que hacen que su uso como medición seriada pueda ser problemático, incluyendo: variación de lote a lote e imprecisión del ensayo (15).

Para el diagnóstico se recomienda cuantificar tanto las concentraciones de CLL kappa y lambda y usar su relación para detectar síntesis desequilibrada de cadenas ligeras. Aunque la tasa de síntesis de kappa a lambda es aproximadamente de 1,8:1, la eliminación rápida de CLL kappa desplaza la mediana de la relación CLL kappa/lambda a 0,9 (0,26-1,65).

Se han detectado relaciones anormales de CLL séricas en el 100 % de los pacientes con MM de cadenas ligeras, en el 80-95 % de los pacientes con AL y en el 60-70 % de los pacientes con MM no secretor. Las relaciones anormales de CLL sérico se han detectado en el 90-95 % de los MM de Ig intacta y en el 40 % de los MGUS.

Inmunoglobulinas totales

Tanto la nefelometría como la turbidimetría utilizan la formación de complejos inmunes anticuerpo-antígeno para medir las concentraciones de Ig. Estos métodos miden tanto Ig monoclonales como policlonales, por lo que su uso diagnóstico para la identificación de PM no se recomienda. Sin embargo, la cuantificación de Igs es más útil que la SPEP para la detección de hipogammaglobulinemia (11).

MÉTODOS DE ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La sensibilidad de las metodologías tradicionales es limitada (15). Gracias a los avances en el tratamiento

de los trastornos de células plasmáticas, más pacientes están logrando negatividad serológica con estas técnicas. Sin embargo, los resultados para quienes alcanzan la respuesta completa son variados y la mayoría recae eventualmente.

Se han realizado importantes esfuerzos en desarrollar pruebas más sensibles basadas en médula ósea para detectar la enfermedad mínima residual (MRD, por sus siglas en inglés). Estas pruebas pueden identificar una célula neoplásica entre 100 000 y 1 000 000 células y han demostrado tener valor pronóstico (16). Por esta razón se incorporaron a los criterios actualizados de la IMWG para la evaluación de la respuesta y la MRD en el mieloma en 2016 (17). Los pacientes con negatividad sostenida de MRD tienen una supervivencia libre de progresión más prolongada que aquellos que experimentan la reaparición de positividad de MRD en 12-24 meses (18).

Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica es limitada debido al alto costo y a la necesidad de experiencia especializada. Además, las evaluaciones de médula ósea son procedimientos invasivos y dolorosos, y no pueden medir la respuesta de la enfermedad extramedular, presente en el 2,4-20 % de los pacientes con MM (19).

Por lo tanto, se ha llevado a cabo una extensa investigación para identificar formas más sensibles, no invasivas y prácticas de monitorizar las respuestas terapéuticas en sangre periférica. Los ensayos de espectrometría de masas (EM) están emergiendo como un método potencialmente adecuado. Se han desarrollado diversas metodologías que obtienen diferentes rendimientos analíticos y consideraciones prácticas respecto a su idoneidad potencial como reemplazo de las técnicas electroforéticas (Fig. 4). En todos los casos se realiza un proceso de enriquecimiento inmunológico antes del análisis para purificar las Ig y eliminar las proteínas no relacionadas, lo que mejora la sensibilidad (20). Los enfoques principales en EM se dividen en dos categorías: *bottom-up* y *top-down*. El enfoque *bottom-up* implica la digestión proteolítica de las inmunoglobulinas en fragmentos más pequeños (péptidos) antes de la identificación por EM. Por otro lado, el enfoque *top-down* analiza las proteínas intactas sin digestión previa, lo que permite una caracterización más directa de variantes y modificaciones posraduccionales. Ambas estrategias tienen aplicaciones en la caracterización y en la monitorización de PM.

Enfoque del péptido clonotípico

El enfoque del péptido clonotípico se basa en la identificación de péptidos específicos de la región determinante de complementariedad (CDR) de la Ig, que son

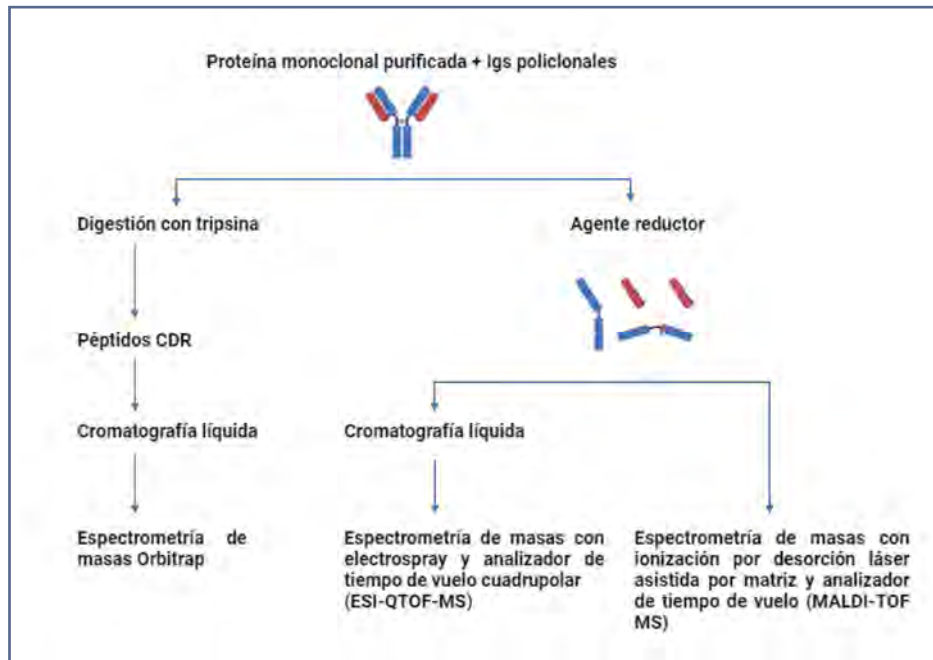


Figura 4 – Representación esquemática de los métodos publicados basados en espectrometría de masas para detectar proteína monoclonal. CDR: región determinante de complementariedad; ESI-QTOF-MS: espectrometría de masas con electrospray y analizador de tiempo de vuelo cuadrupolar; MALDI-TOF MS: espectrometría de masas con ionización por desorción láser asistida por matriz y analizador de tiempo de vuelo (1).

únicos para la PM de cada paciente. Para ello, las Ig purificadas se digieren proteolíticamente con tripsina para generar fragmentos más pequeños. Los péptidos resultantes de la digestión se secuencian para identificar aquellos que son únicos, llamados péptidos clonotípicos, y que presentan sustituciones únicas de aminoácidos.

En todos los estudios realizados utilizando este enfoque de péptido clonotípico se detectaron PM asociadas a la enfermedad en el suero de pacientes tratados con MM que no fueron detectadas por técnicas electroforéticas tradicionales (21). Con esta técnica, es posible detectar PM incluso cuando no se expresan por encima del fondo policlonal, por lo que este método podría ser el más sensible (1). Estos resultados sugieren que el método de péptido clonotípico podría ser una metodología viable para la MRD (21) y para eliminar interferencias de las terapias con anticuerpos monoclonales (t-mAb, por sus siglas en inglés) (22).

La selección de los péptidos de CDR adecuados para cada paciente con MM es un proceso relativamente sofisticado y que actualmente lleva de 4 a 5 semanas (23). Además, es necesario identificar y verificar un péptido único de la región CDR de la PM, lo que puede ser complicado y, en algunos casos, imposible, especialmente cuando las concentraciones de la PM son bajas (2).

Esto, junto con los posibles reordenamientos de CDR, justifican la dificultad de su implementación en laboratorios clínicos rutinarios, incluso aunque se trate de un método analíticamente sensible (24). Además, la complejidad general del método y su largo tiempo preanalítico hacen que este enfoque sea poco práctico como método de cribado para PM (20).

Enfoque de cadena ligera intacta de inmunoglobulina

Un segundo enfoque para detectar PM utiliza el método de cadena ligera (CL) intacta, en el que las moléculas de Ig se reducen químicamente en cadenas pesadas y ligeras. Se analiza la distribución de masa de las CL para identificar la presencia de PM, que se presentan como picos en la distribución masa/carga de las CL, similar a las detecciones electroforéticas (2).

El desarrollo inicial del método de CL intacta, denominado *mediciones rápidas y precisas de masa de Ig monoclonal* (miRAMM, de sus siglas en inglés), se centró en el enriquecimiento de Igs mediante reducción química seguido de cromatografía líquida con ionización por electrospray y EM de tiempo de vuelo (TOF) en cuadrupolo. A diferencia de la electroforesis, la dis-

tribución masa/carga de las CL produce dos distribuciones amplias y distintas: una para kappa y otra para lambda, lo que mejora la especificidad del enfoque.

Utilizando miRAMM, el límite de detección de la PM se mejora en comparación con la electroforesis y la masa molecular precisa de la CL de la PM (medida dentro de 1 Da) podría utilizarse como biomarcador personalizado para el seguimiento de la enfermedad a lo largo de los años tanto en suero como en orina (25). Sin embargo, el método miRAMM también requiere equipos costosos y mayor experiencia para ejecutar las muestras (20). Aunque este método mejoró significativamente el tiempo analítico en comparación con el método de péptidos clonotípicos, los tiempos de análisis de 20 minutos no son adecuados para el volumen de pruebas para el cribado de PM (1).

Para abordar estas limitaciones, se modificó el método miRAMM eliminando la cromatografía y sustituyéndola por EM con desorción/ionización por láser asistida por matriz (MALDI)-TOF. El ensayo utiliza cinco enriquecimientos inmunológicos separados de Ig séricas para IgG, IgA, IgM, kappa y lambda. Después de la elución y de la reducción de cada enriquecimiento en cadenas pesadas y ligeras, estas se dispensan en una placa de acero inoxidable junto con una matriz para su posterior ionización con láser. El tiempo de análisis es bastante rápido y los resultados pueden obtenerse en 20 segun-

dos para cada paciente. Los gráficos resultantes muestran las distribuciones masa/carga de los aislados de kappa y lambda (26).

En un paciente sano, las distribuciones masa/carga de lambda son cercanas a las gaussianas (Fig. 5A), mientras que las distribuciones masa/carga de kappa consisten en dos distribuciones gaussianas (Fig. 5B). En un paciente con una PM puede observarse un pico en la distribución masa/carga de las CL. Al examinar los cinco espectros, puede determinarse el isotipo de la PM (1). Además, los enriquecimientos inmunológicos también eliminan proteínas interferentes, como las proteínas β -migrantes y el fibrinógeno, que han dificultado la detección de PM mediante técnicas electroforéticas (2). Cuando se combina con la cuantificación de las Ig, el ensayo Mass-Fix puede, además, cuantificar simultáneamente la PM (27). Esto se logra mediante un algoritmo matemático que descarta el fondo policlonal de la cuantificación, lo que lo hace más preciso que las técnicas convencionales que utilizan cortes rectos.

MASS-FIX es el ensayo desarrollado por la Clínica Mayo que ha reemplazado la SPEP e IFE sérica en su laboratorio clínico tras la aprobación de su uso en lugar de la IFE por el IMWG (28). Sin embargo, EXENT/QIPMS es el primer ensayo comercial desarrollado por The Binding Site Ltd. (20).

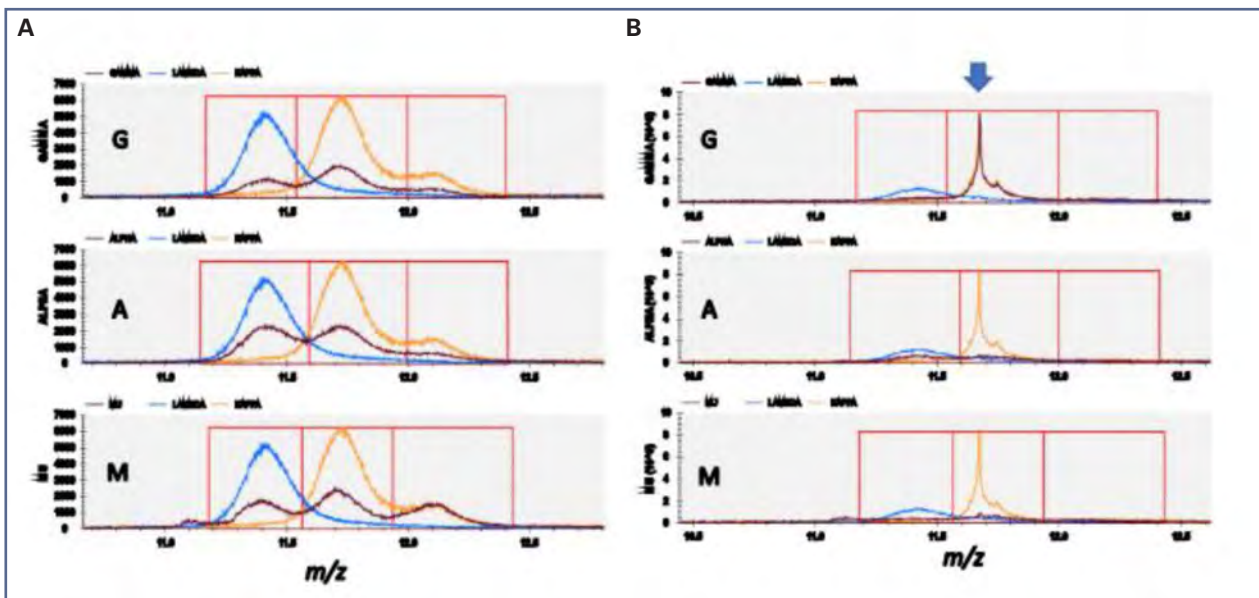


Figura 5 – Espectros MASS-FIX de (A) suero humano sano con distribuciones gaussianas, cadenas ligeras para todos los enriquecimientos inmunológicos (IgG [arriba], IgA [medio], IgM [abajo], kappa [naranja, todos los espectros] y lambda [azul, todos los espectros]) y (B) paciente con MM de IgG kappa que muestra un pico no gaussiano en la distribución de masa de cadenas ligeras asociadas con IgG (arriba), junto con el mismo pico en la distribución de masa total de cadenas ligeras kappa (naranja). En tres de los gráficos se muestran las distribuciones masa/carga de las CL que alguna vez estuvieron unidas a una IgG, IgA o IgM, respectivamente, y en todos los gráficos se muestran las distribuciones masa/carga de las CL kappa y lambda totales para replicar el formato de la IFE. El recuadro rojo grande representa el rango esperado para las cadenas ligeras de Ig. Murray DL y cols. (1).

Beneficios de la espectrometría de masas

Eficiencia

Los métodos actuales de SPEP e IFE son relativamente menos automatizados en comparación con otras pruebas de laboratorio. El ensayo MALDI-TOF, con su rápido tiempo de análisis, ofrece la posibilidad a los laboratorios clínicos de aumentar el número de resultados de pacientes por técnico de laboratorio (1). Un solo usuario puede procesar 320 muestras en un turno de 8 horas, algo impensable de asumir realizando SPEP e IFE, y que posibilita un 30 % más de cantidad de muestras/técnico/día (29). Además, el proceso mantiene una trazabilidad de las muestras, reduce el pipeteo manual, permite un seguimiento digital y mejora significativamente el tiempo de respuesta (30).

Sin embargo, se necesita un esfuerzo significativo para integrar el ensayo en el sistema de información del laboratorio, desarrollar un *software*, adquirir los equipos necesarios y capacitar a los técnicos de laboratorio para interpretar los resultados (1).

Sensibilidad y especificidad

Las evaluaciones intra- e interensayo de la sensibilidad analítica y la precisión de la cuantificación de PM utilizando los ensayos MALDI-TOF han demostrado que las PM pueden identificarse y cuantificarse con precisión hasta niveles de 0,05 a 0,1 g/L (31), significativamente más bajos que los alcanzados por técnicas tradicionales como SPEP, que tiene un límite inferior de detección, de aproximadamente 10 g/L (32). MALDI-TOF ha demostrado tener una sensibilidad analítica y clínica superior en comparación con SPEP e IFE y una sensibilidad clínica comparable a un panel de SPEP/IFE/CLL (33). Estas propiedades hacen que MALDI-TOF sea adecuado para su uso en laboratorios clínicos de rutina (20).

Giles y cols. (34) utilizaron MALDI-TOF ML para reexaminar a pacientes con MM no secretor. El estudio encontró que el 91 % de los casos clasificados como MM no secretor mediante pruebas tradicionales tenían una PM detectable por MALDI-TOF, lo que indica que la mayoría de los pacientes actualmente descritos como MM no secretor tienen una secreción de PM de bajo nivel en lugar de una no producción. Los ensayos de ML deberían permitir que una proporción significativa de pacientes con esta condición se definan como pacientes con enfermedad medible mediante ML, lo que llevaría a una mejor monitorización de la enfermedad.

Uno de los beneficios de usar EM sobre la SPEP e IFE en suero es la capacidad de determinar una caracterís-

tica fundamental de la PM, su masa de CL, que permite una descripción más específica de la PM que la disponible actualmente. Por lo tanto, en pruebas de seguimiento o si el paciente es examinado en otro laboratorio, la detección de la PM puede realizarse de manera más específica (1).

Aunque es posible que las distribuciones masa/carga de la PM y del t-mAb se superpongan, los estudios han revelado que aproximadamente el 85 % de las veces esta interferencia puede resolverse mediante MALDI-TOF (35). El uso del método miRAMM, de mayor resolución, ha sido capaz de resolver todos los casos que se han probado (36,37). Sin embargo, los métodos actuales para eliminar la interferencia del t-mAb en la IFE requieren el uso de un anticuerpo anti-t-mAb (38). Así, para cada nuevo t-mAb se necesita crear un anti-t-mAb. No obstante, usando EM, a medida que se disponen de nuevos t-mAb para el tratamiento, los laboratorios pueden identificar la masa de la CL del t-mAb basándose en su peso molecular único, lo que facilita su identificación en función de su relación masa/carga (39).

Nuevos marcadores de riesgo

Los ensayos MALDI-TOF han revelado características estructurales de las PM que no se habían apreciado anteriormente utilizando técnicas electroforéticas. En particular, se encontraron PM con CL que tenían su masa fuera del rango esperado. Estas CL presentaban N-glicosilación (40).

Se encontró que los pacientes con glicosilación de CL de IgG e IgA tenían un mayor riesgo de desarrollar trastornos de células plasmáticas, especialmente AL, en comparación con los pacientes sin glicosilación de CL (41) (Fig. 6). Los pacientes con glicosilación de CL de IgM presentaban un riesgo de desarrollar enfermedad de aglutininas frías (42,43).

Rol en la enfermedad mínima residual

La EM está ganando relevancia como método para la evaluación de la MRD en sangre periférica. Ofrece una alternativa menos invasiva en comparación con las pruebas tradicionales de médula ósea. Mientras que la secuenciación de última generación (NGS) y la citometría de flujo multiparamétrica (NGF) son los métodos recomendados por el IMWG para el seguimiento de la MRD en médula ósea (17), estudios recientes sugieren que la EM en suero puede ofrecer una sensibilidad comparable. Derman y cols. demostraron una alta correlación entre la detección de la MRD en sangre periférica mediante EM y la detección en médula ósea utilizando NGS y NGF (44).

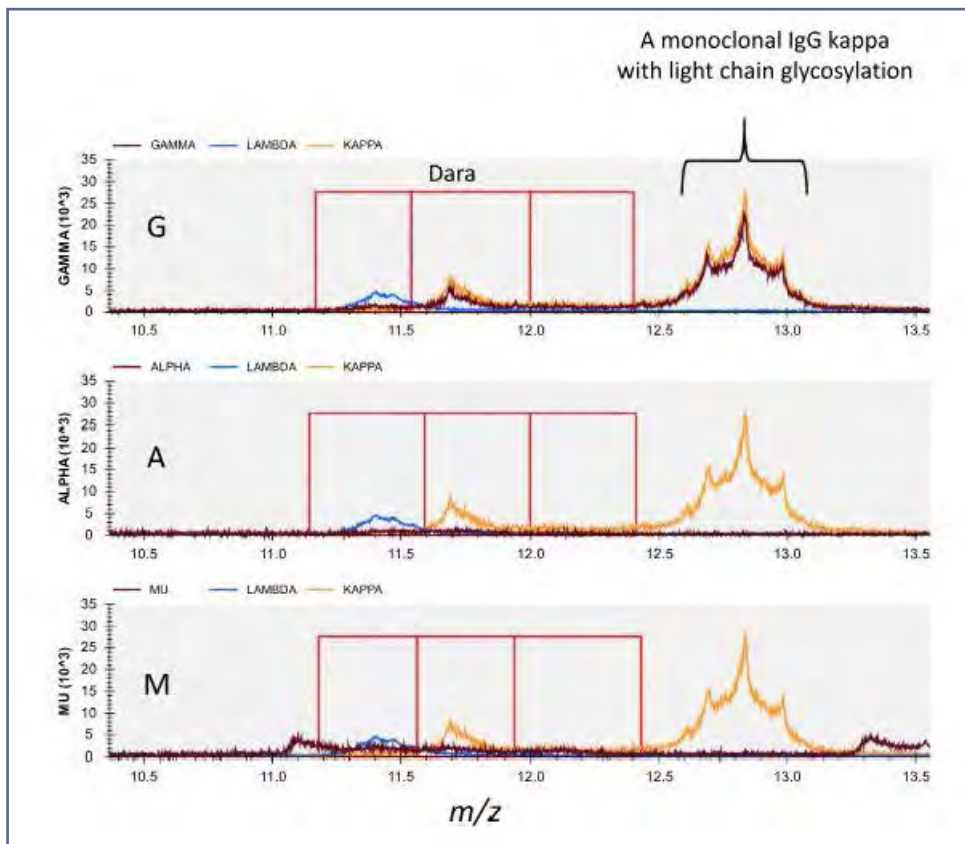


Figura 6 – Ejemplo de un paciente tratado con mieloma múltiple IgG kappa con daratumumab que presenta una cadena ligera glicosilada. El recuadro rojo grande representa el rango esperado para la distribución masa/carga para las cadenas ligeras de Ig lambda (izquierda) y kappa (centro y derecha). Las cadenas ligeras glicosiladas presentan un desplazamiento de masa fuera del rango esperado y muestran múltiples picos asociados con diversos motivos de glicosilación. Murray DL y cols. (1).

Además, Woodruff y cols. compararon la EM con NGS y NGF y destacaron que, aunque estas técnicas tradicionales siguen siendo fundamentales para la evaluación en médula ósea, la EM en sangre periférica ha demostrado detectar la presencia de enfermedad en pacientes que previamente eran negativos en las pruebas de médula ósea (45).

Otros estudios y ensayos clínicos han mostrado que la EM es capaz de detectar niveles muy bajos de PM, con sensibilidades comparables a las técnicas de médula ósea (46). Sin embargo, comparar las respectivas sensibilidades de los métodos de EM con las pruebas de médula ósea no es sencillo, ya que estos últimos calculan la sensibilidad en función del número de células plasmáticas por evento.

Además, usar una PM como marcador para MRD presenta algunas dificultades inherentes. La cantidad de PM en el suero depende de la tasa de síntesis de Ig por las células plasmáticas malignas. Sin embargo, no hay una forma directa de determinar esta tasa y podría

cambiar con el tratamiento. Además, las PM pueden reciclarse y su vida media varía según el isotipo, por lo que la detección de niveles bajos de PM podría deberse al reciclaje de Ig y no a la enfermedad activa. Por el contrario, las pruebas de médula ósea pueden complicarse por la naturaleza parcheada de la enfermedad y la enfermedad extramedular.

La evidencia actual sugiere que la detección de PM en suero por EM y la evaluación de la MRD en médula ósea son métodos complementarios cuyos resultados deben considerarse como parte de un enfoque multimodal (1).

CONCLUSIÓN

Esta revisión examina las limitaciones de las metodologías tradicionales en la detección y en el seguimiento de los trastornos relacionados de células plasmáticas, destacando la sensibilidad limitada de técnicas como la SPEP y la IFE. Se ha investigado extensamente el

potencial de la EM como método para superar estas limitaciones, que ha demostrado ser más sensible y específica en la detección de PM, incluso a niveles bajos no detectables por las técnicas convencionales.

Los métodos basados en EM, como el análisis de péptidos clonotípicos y CL intactas, han mostrado ser particularmente prometedores. A pesar de enfrentarse a desafíos como el alto costo y la necesidad de equipos especializados, la EM ofrece beneficios significativos en términos de eficiencia y precisión para transformar potencialmente la evaluación y el manejo de los trastornos relacionados con células plasmáticas en entornos clínicos.

Específicamente, la técnica de EM MALDI-TOF ha emergido como una alternativa prometedora aplicable en la práctica clínica diaria. Ha demostrado una sensibilidad analítica y clínica superior en comparación con la SPEP e IFE y una sensibilidad clínica comparable a un panel de SPEP/IFE/CLL. MALDI-TOF también ha mostrado ser capaz de resolver interferencias causadas por t-mAb, como el daratumumab, que hasta ahora han representado un desafío significativo para las técnicas tradicionales. Además, los ensayos MALDI-TOF han revelado características estructurales de las PM que no se habían apreciado anteriormente con técnicas electroforéticas, lo que ha permitido la identificación de nuevos marcadores de riesgo para AL y enfermedad de aglutininas frías.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray DL. Bringing mass spectrometry into the care of patients with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2022;115(6):790-8. DOI: 10.1007/s12185-022-03364-2
- Murray DL, Dasari S. Clinical Mass Spectrometry Approaches to Myeloma and Amyloidosis. *Clin Lab Med* 2021;41(2):203-19. DOI: 10.1016/j.cll.2021.03.003
- Derman B, Castillo JJ, Sarosiek S, Beksac M. When a Monoclonal Gammopathy Is Not Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022;42:1-10. DOI: 10.1200/EDBK_349643
- Willrich MA, Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):907-19. DOI: 10.1515/cclm-2015-0580
- Grunenberg A, Buske C. How to manage waldenström's macroglobulinemia in 2024. *Cancer Treat Rev* 2024;125:102715. DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102715
- Pozzan M, Indennate C, Varrà GG, et al. Amyloidosis and Amyloidogenesis: One Name, Many Diseases. *Heart Fail Clin* 2024;20(3):249-60. DOI: 10.1016/j.hfc.2024.02.001
- Keren DF, Bocsi G, Billman BL, et al. Laboratory Detection and Initial Diagnosis of Monoclonal Gammopathies. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(5):575-590. DOI: 10.5858/arpa.2020-0794-CP
- Turner KA, Frinack JL, Ettore MW, et al. An international multi-center serum protein electrophoresis accuracy and M-protein isotyping study. Part I: factors impacting limit of quantitation of serum protein electrophoresis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):533-546. DOI: 10.1515/cclm-2019-1104
- Wijeratne N, Tate JR, Wienholt L, et al. Report of the Survey Conducted by RCPAQAP on Current Practice for Paraprotein and Serum Free Light Chain Measurement and Reporting: a Need for Harmonisation. *Clin Biochem Rev* 2019;40(1):31-42.
- Keren DF, Schroeder L. Challenges of measuring monoclonal proteins in serum. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):947-61. DOI: 10.1515/cclm-2015-0862
- Willrich MAV, Murray DL, Kyle RA. Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Clin Biochem* 2018;51:38-47. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.001
- Bergstrom DJ, Kotb R, Louzada ML, et al. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20(7):e352-67. DOI: 10.1016/j.clml.2020.01.017
- Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014;28(5):981-92. DOI: 10.1038/leu.2013.293
- Katzmann JA, Willrich MA, Kohlhagen MC, et al. Monitoring IgA multiple myeloma: immunoglobulin heavy/light chain assays. *Clin Chem* 2015;61(2):360-7. DOI: 10.1373/clinchem.2014.231985
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215-24. DOI: 10.1038/leu.2008.307
- Martínez-López J, Lahuerta JJ, Pepin F, et al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. *Blood* 2014;123(20):3073-9. DOI: 10.1182/blood-2014-01-550020
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
- Schmitz A, Brøndum RF, Johnsen HE, et al. Longitudinal minimal residual disease assessment in multiple myeloma patients in complete remission - results from the NMSG flow-MRD substudy within the EMN02/HO95 MM trial. *BMC Cancer* 2022;22(1):147. DOI: 10.1186/s12885-022-09184-1
- Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 2012;97(11):1761-7. DOI: 10.3324/haematol.2012.065698
- Giles HV, Wechalekar A, Pratt G. The potential role of mass spectrometry for the identification and monitoring of patients with plasma cell disorders: Where are we now and which questions remain unanswered? *Br J Haematol*. 2022;198(4):641-53. DOI: 10.1111/bjh.18226
- Bergen HR 3rd, Dasari S, Dispenzieri A, et al. Clonotypic Light Chain Peptides Identified for Monitoring Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma without Bone Marrow Aspiration. *Clin Chem* 2016;62(1):243-51. DOI: 10.1373/clinchem.2015.242651
- Noori S, Verkleij CPM, Zajec M, et al. Monitoring the M-protein of multiple myeloma patients treated with a combination of monoclonal antibodies: the laboratory solution to eliminate interference. *Clin Chem Lab Med* 2021;59(12):1963-71. DOI: 10.1515/cclm-2021-0399
- Langerhorst P, Noori S, Zajec M, et al. Multiple Myeloma Minimal Residual Disease Detection: Targeted Mass Spectrometry in Blood vs Next-Generation Sequencing in Bone Marrow. *Clin Chem* 2021;67(12):1689-98. DOI: 10.1093/clinchem/hvab187
- Dekker LJ, Zeneyedpour L, Brouwer E, et al. An antibody-based biomarker discovery method by mass spectrometry sequencing of complementarity determining regions. *Anal Bioanal Chem* 2011;399(3):1081-91. DOI: 10.1007/s00216-010-4361-9
- Barnidge DR, Dasari S, Botz CM, et al. Using mass spectrometry to monitor monoclonal immunoglobulins in patients with a monoclo-

- nal gammopathy. *J Proteome Res* 2014;13(3):1419-27. DOI: 10.1021/pr400985k
26. Barnidge DR, Dasari S, Ramirez-Alvarado M, et al. Phenotyping polyclonal kappa and lambda light chain molecular mass distributions in patient serum using mass spectrometry. *J Proteome Res* 2014;13(11):5198-205. DOI: 10.1021/pr5005967
 27. Mills JR, Kohlhagen MC, Dasari S, et al. Comprehensive Assessment of M-Proteins Using Nanobody Enrichment Coupled to MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Clin Chem* 2016;62(10):1334-44. DOI: 10.1373/clinchem.2015.253740
 28. Murray DL, Puig N, Kristinsson S, 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;11(2):24. DOI: 10.1038/s41408-021-00408-4
 29. Dasari S, Kohlhagen MC, Dispenzieri A, et al. Detection of Plasma Cell Disorders by Mass Spectrometry: A Comprehensive Review of 19,523 Cases. *Mayo Clin Proc* 2022;97(2):294-307. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.07.024
 30. Kohlhagen M, Dasari S, Willrich M, et al. Automation and validation of a MALDI-TOF MS (Mass-Fix) replacement of immunofixation electrophoresis in the clinical lab. *Clin Chem Lab Med* 2020;59(1):155-63. DOI: 10.1515/ccclm-2020-0581
 31. Zhu X, Li H, Liu Y, et al. MALDI-TOF-MS for rapid screening analysis of M-protein in serum. *Frontiers in Chemistry* 2022;10:890745. DOI: 10.3389/fchem.2022.890745
 32. Verona R, Zudaire E, Li K, et al. Comparison of the Analytical Performance of EXENT[®], a Mass Spectrometry-Based Assessment of M-Protein, to SPEP and NGS-Based MRD in Multiple Myeloma Patient Samples. *Blood* 2022;140(Suppl.1):12446-7. DOI: 10.1182/blood-2022-160249
 33. Milani P, Murray DL, Barnidge DR, et al. The utility of MASS-FIX to detect and monitor monoclonal proteins in the clinic. *Am J Hematol* 2017;92(8):772-9. DOI: 10.1002/ajh.24772
 34. Giles HV, Cook MA, Drayson MT, et al. Redefining nonmeasurable multiple myeloma using mass spectrometry. *Blood* 2022;139(6):946-50. DOI: 10.1182/blood.2021013794
 35. Kohlhagen MC, Mills JR, Willrich MAV, et al. Clearing drug interferences in myeloma treatment using mass spectrometry. *Clin Biochem* 2021;92:61-6. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.02.011
 36. Mills JR, Kohlhagen MC, Willrich MAV, et al. A universal solution for eliminating false positives in myeloma due to therapeutic monoclonal antibody interference. *Blood* 2018;132(6):670-2. DOI: 10.1182/blood-2018-05-848986
 37. Santockyte R, Puig O, Zheng N, et al. High-Throughput Therapeutic Antibody Interference-Free High-Resolution Mass Spectrometry Assay for Monitoring M-Proteins in Multiple Myeloma. *Anal Chem* 2021;93(2):834-42. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c03357
 38. Kirchhoff DC, Murata K, Thoren KL. Use of a Daratumumab-Specific Immunofixation Assay to Assess Possible Immunotherapy Interference at a Major Cancer Center: Our Experience and Recommendations. *J Appl Lab Med* 2021;6(6):1476-83. DOI: 10.1093/jalm/jfab055
 39. Mellors PW, Kohlhagen MC, Dasari S, et al. Belantamab mafodotin detection by MASS-FIX and immunofixation. *Clin Chem Lab Med* 2021;59(11):e430-3. DOI: 10.1515/ccclm-2021-0326
 40. Kumar S, Murray D, Dasari S, et al. Assay to rapidly screen for immunoglobulin light chain glycosylation: a potential path to earlier AL diagnosis for a subset of patients. *Leukemia* 2019;33(1):254-7. DOI: 10.1038/s41375-018-0194-x
 41. Dispenzieri A, Larson DR, Rajkumar SV, et al. N-glycosylation of monoclonal light chains on routine MASS-FIX testing is a risk factor for MGUS progression. *Leukemia* 2020;34(10):2749-53. DOI: 10.1038/s41375-020-0940-8
 42. Sidana S, Murray DL, Dasari S, et al. Glycosylation of immunoglobulin light chains is highly prevalent in cold agglutinin disease. *Am J Hematol* 2020;95(9):E222-5. DOI: 10.1002/ajh.25843
 43. Juskewitch JE, Murray JD, Norgan AP, et al. In from the cold: M-protein light chain glycosylation is positively associated with cold agglutinin titer levels. *Transfusion* 2021;61(4):1302-11. DOI: 10.1111/trf.16279
 44. Derman BA, Stefka AT, Jiang K, et al. Measurable residual disease assessed by mass spectrometry in peripheral blood in multiple myeloma in a phase II trial of carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone and autologous stem cell transplantation. *Blood Cancer J* 2021;11(2):19. DOI: 10.1038/s41408-021-00405-z.
 45. Woodruff RK, Strahm BA, O'Connor PG, et al. Mass spectrometry for minimal residual disease detection in multiple myeloma: comparison with bone marrow-based methods. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):8538. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8538
 46. Yee AJ, Raju N. Minimal residual disease in multiple myeloma: why, when, where. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021(1):582-91. DOI: 10.1182/hematology.2021000249
 47. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
 48. Rajkumar SV, Kyle RA, Buadi FK. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin Proc* 2010;85(10):945-8. DOI: 10.4065/mcp.2010.0520
 49. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J* 2018;8(6):59. DOI: 10.1038/s41408-018-0077-4
 50. Treon SP, Tedeschi A, San-Miguel J, et al. Report of consensus Panel 4 from the 11th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia on diagnostic and response criteria. *Semin Hematol* 2023;60(2):97-106. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.009
 51. Hasib Sidiqi M, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer J* 2021;11(5):90. DOI: 10.1038/s41408-021-00483-7
 52. Perfetti V, Garini P, Vignarelli MC, et al. Diagnostic approach to and follow-up of difficult cases of AL amyloidosis. *Haematologica* 1995;80(5):409-15.



Revisión

El valor del tiempo en la preanalítica. Cronobiología y Laboratorio Clínico

The value of time in preanalytics. Chronobiology and Clinical Laboratory

María-Carmen Lorenzo-Lozano^{1,2}, María-Elena Poveda-Gálvez^{2,3}, Aurora-María López-Martos², Alfonso-Luis Blázquez-Manzanera^{1,2}

¹Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Toledo. Toledo. ²Grupo Español de Investigación en Ritmos Biológicos y Medicina de Laboratorio. CronoBioLab. ³Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General de Villarrobledo. Villarrobledo, Albacete

Recibido: 30/10/2024
Aceptado: 04/11/2024

Correspondencia: Aurora María López Martos. Grupo Español de Investigación en Ritmos Biológicos y Medicina de Laboratorio. CronoBioLab. Toledo
e-mail: aurora.lopez.martos@gmail.com

Palabras clave:

Cronobiología. Laboratorio Clínico. Ritmos circadianos. Biomarcadores.

RESUMEN

La cronobiología estudia la variación de los procesos fisiológicos según la hora del día. Actualmente, en el Laboratorio Clínico, sólo se estudian algunos biomarcadores según su variación temporal. Su incorporación puede ayudar a la interpretación de sus resultados orientados a una medicina más personalizada. Uno de los mayores retos es la recolección de datos durante 24 horas, es complicado para los pacientes y costoso. Sin embargo, cada día es más fácil registrar informáticamente la hora exacta de la extracción de muestras. Esto permite realizar estudios poblacionales que ayuden a interpretar la fluctuación intradía de biomarcadores y comprender cada proceso fisiopatológico.

Contribución de los autores: A. L. B. M. diseñó y supervisó la revisión. Todos los autores participaron en la redacción y revisión del artículo y aprobaron la versión final del manuscrito.

Conflicto de intereses: todos los autores han contribuido intelectualmente en el trabajo y reúnen las condiciones de autoría, aprobando la versión final del mismo. No presentan conflicto de interés alguno.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00237

Lorenzo-Lozano MC, Poveda-Gálvez ME, López-Martos AM, Blázquez-Manzanera AL. El valor del tiempo en la preanalítica. Cronobiología y Laboratorio Clínico. Rev Med Lab 2024;5(3):99-107

Keywords:

Chronobiology. Clinical Laboratory.
Circadian rhythm. Biomarkers.

ABSTRACT

Chronobiology studies the variation of physiological processes according to the time of day. Currently, in clinical laboratories, only a few biomarkers are studied based on their temporal variation. Their incorporation can aid in the interpretation of results aimed at more personalized medicine. One of the biggest challenges is the collection of data over 24 hours, which is complicated for patients and costly. However, it is becoming increasingly easier to electronically record the exact time of sample collection. This allows for population studies that help interpret the intraday fluctuation of biomarkers and understand each pathophysiological process.

INTRODUCCIÓN

Cualquier proceso fisiológico está sometido a una marcada variación temporal que ha servido como mecanismo de anticipación a los cambios ambientales. Desde el ciclo sueño-vigilia, los horarios de alimentación o ciclos reproductores, hay un sinnúmero de procesos en el organismo que presentan un patrón cíclico con frecuencias de tiempo determinadas (1). La Cronobiología es la ciencia que estudia estos cambios, su origen y las consecuencias sobre la salud debido a su alteración.

Cada vez son más las especialidades médicas que tienen en cuenta estas variaciones tanto en el diagnóstico como en los tratamientos. La Cronofarmacología está ampliamente extendida en la Cardiología o la Oncología (2,3). Sin embargo, en el Laboratorio Clínico queda mucho camino por recorrer en ese sentido, a pesar de tener en cuenta diferentes valores de referencia según fases temporales en algunos parámetros.

Tradicionalmente las analíticas programadas se hacen siempre en unas determinadas condiciones preanalíticas entre las que se encuentra la hora de la toma de muestra. El Grupo Europeo para la Variación Biológica (*Working Group of Biological Variability [WG-BV]*) incluye en su estudio *Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist* (BIVAC) la hora de toma de muestra como uno de los ítems de calidad (4). Sin embargo, no se sabe con certeza cómo influye la hora del día en las variaciones de concentración de los analitos.

Aunque se ha descrito que algunos analitos presentan grandes amplitudes en sus concentraciones según las oscilaciones temporales, la mayoría de los biomarcadores tienen un ritmo como consecuencia de la actividad circadiana del cuerpo, lo que actualmente no se tiene en consideración. Conocer estas oscilaciones implementaría una mejora en el diagnóstico y el tratamiento de la patología (5).

LA HORA EN LA VARIACIÓN BIOLÓGICA

En el Laboratorio Clínico, la variación biológica (VB) ha sido una fuente de incertidumbre. Podemos definirla como aquellas fluctuaciones fisiológicamente normales de biomarcadores que son independientes de factores preanalíticos y analíticos (6). Esta variación puede ser intra e interindividual.

En el año 2018, el WG-BV, promovido por la *European Federation of Clinical Chemistry and Medicine of Laboratory* (EFLM) publicó un metaanálisis sobre VB que incluía 14 ítems de calidad con el fin de estandarizar los numerosos estudios de VB publicados hasta ese momento (4). Concretamente, el ítem 2 hace referencia al capítulo de sujetos y muestras e incluye la hora de recogida como factor a tener en cuenta. La inmensa mayoría de estudios aportan los datos recogidos en la primera hora de la mañana, concretamente 8:00-10:00 horas (7). De esta forma, se estandarizan todos los valores en esa franja horaria, pero perdemos el conocimiento de sus posibles oscilaciones rítmicas.

La Cronobiología puede ayudar a conocer si hay una variación intraindividual temporal y cíclica, en qué grado se presenta y si afecta tanto a los resultados como a su interpretación. El Laboratorio Clínico tiene las herramientas necesarias para ayudar a tal fin, ya que trabaja todas las horas del día al tratarse de uno de los Servicios Centrales de la Asistencia Sanitaria. Además, la mayoría de los sistemas informáticos de laboratorio (LIS) y de Gestión Clínica pueden obtener los datos de la hora de extracción. Generalmente la mayoría de LIS obtienen los registros horarios desde la llegada de la muestra al laboratorio, ya sea por trazabilidad o indicadores de calidad como el tiempo de respuesta, quedando un vacío en la hora exacta de la extracción (8).

CRONOBIOLOGÍA: DEFINICIÓN Y CONCEPTOS

Entendemos por Cronobiología como la ciencia que estudia la variación temporal de todos los procesos fi-

siológicos, así como las consecuencias sobre la salud debidas a su alteración.

Aunque la literatura científica sitúa las primeras observaciones con el francés Jean Jacques d'Ortous de Mairan que describió los movimientos diarios de las hojas de la *Mimosa pudica* (9), estos cambios cíclicos y temporales vienen siendo descritos desde mucho antes. La civilización egipcia fue la primera en organizar calendarios con días divididos en 24 horas y, en lo que llamaban, 36 decanos, basándose en la observación de patrones repetidos de sus propias funciones vitales. Cada uno de estos decanos tendría una duración de 40 minutos (10). Actualmente se sabe que cada 40-45 minutos se activa la sustancia reticular del bulbo raquídeo, originando una relajación cerebral. Posteriormente médicos griegos como Aristóteles, Hipócrates o Diocles observaron la existencia de ritmo en los ciclos menstruales asociados a fases lunares y ritmos circadianos en los picos febriles.

Fueron encadenándose durante siglos muchos experimentos que evidenciaban estos ritmos en todos los seres vivos. Pero no fue hasta 1960 en el Congreso de *Cold Spring Harbor* (Nueva York) cuando comienza esta disciplina de manera formal y se crea una sociedad científica para su estudio (11). Son considerados los padres de la Cronobiología Jürgen Aschoff y Colin Pittendrigh con numerosos estudios sobre los ritmos circadianos y su forma de estudiarlos.

Ritmo biológico: el sistema circadiano

Entendemos como ritmo, aquellas oscilaciones temporales de un proceso fisiológico que se mantiene en el tiempo y puede ser sincronizado con el medio. El responsable de la generación de cualquier ritmo es el sistema circadiano. Estas variaciones se mantienen constantes en el tiempo y se generan de manera endógena, aunque pueden ser sincronizados por factores externos, siendo el principal la luz solar. Dependiendo de la frecuencia con la que se repiten, se pueden encontrar tres tipos:

- *Ritmos ultradianos*: presentan una frecuencia de más de un ciclo al día (< 20 horas). Algunos ejemplos son la frecuencia cardíaca y respiratoria o la secreción de algunas hormonas como la corticotropina (ACTH) o el neuropéptido Y.
- *Ritmos circadianos*: son los más abundantes. Se trata de aquellos que presentan un ciclo cada 24 horas (> 20 y < 28 horas). Desde la presión arterial hasta la gran mayoría de magnitudes biológicas se ajustan a este ritmo (tirotropina [TSH], melatonina, cortisol, filtrado glomerular, etc.).

- *Ritmos infradianos*: son aquellos que presentan menos de un ciclo al día (> 28 horas). Los más destacados son los circalunares (periodos de alrededor de 28 días), como el ciclo menstrual y sus hormonas asociadas; circanuales (periodos de alrededor de 365 días) como algunas hormonas (12) o el estado de ánimo (13); o circaseptanos (periodos de alrededor de 7 días) como el que se da en eventos de epilepsia (14).

Hay que decir que los tipos de ritmos no son excluyentes entre sí. Hay muchos procesos u hormonas que pueden presentar a la vez distintos ritmos. Por ejemplo, el clásico y conocido ritmo circadiano de melatonina también presenta un ritmo estacional, aunque más atenuado (15).

Análisis de los ritmos circadianos

El análisis de los ritmos circadianos no usa la estadística convencional a la que estamos acostumbrados. Son necesarios análisis estadísticos de series temporales.

Podemos encontrar dos tipos: los análisis paramétricos, propuestos por Aschoff (16), y los no paramétricos, propuestos por Pittendrigh (11).

Métodos paramétricos

Se basan en el método Cosinor como análisis estadístico, que analiza si la serie de datos se ajusta a una función coseno por el método de mínimos cuadrados.

Esta función viene definida por tres variables (Fig. 1):

- *Valor medio de la función alrededor del cual oscila la serie de datos*: este valor es conocido como MESOR (del inglés *Midline Estimating Statistic Of Rhythm*). No tiene por qué coincidir con la media de los datos. Las unidades son las mismas que las del mesurando que estamos analizando.
- *Fase*: se trata de un valor temporal. En Cronobiología suelen usarse las unidades de horas y minutos, aunque también pueden ser en radianes o grados. Se diferencia la acrofase, que es el valor temporal donde la función alcanza su valor máximo, y la batifase o nadir, que es el valor temporal donde la función alcanza su valor mínimo. En la función coseno, batifase y acrofase distan alrededor de las 12 horas aproximadamente.
- *Amplitud*: es la diferencia entre el valor máximo/mínimo y el MESOR. Cuanto mayor es la amplitud, el ritmo será más marcado. Las unidades son las mismas que las del parámetro que estemos analizando.

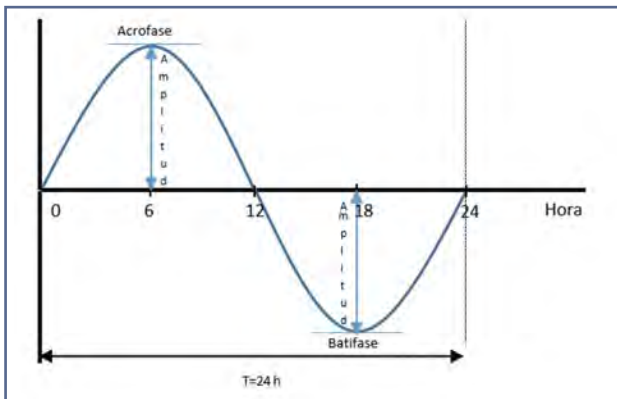


Figura 1 – Ritmo circadiano. Se observa un ciclo completo en un periodo de 24 horas con las tres variables que definen la función: valor MESOR (coincide con el eje de abscisas en este caso); acrofase, batifase y amplitud.

Métodos no paramétricos

Puede ocurrir que la dispersión de la serie de datos no sea homogénea y el ajuste a un método paramétrico no sea significativo, pero sí exista presencia de ritmo. Un ejemplo serían las concentraciones de melatonina o TSH, que presentan concentrados sus valores máximos en la zona descanso, es decir en las 7-8 horas de la noche, frente a las 16-17 horas de actividad. Se trata de funciones asimétricas que no presentarían un claro ajuste a un coseno por el método Cosinor. En estos casos, hay que aplicar métodos no paramétricos para su análisis. Este método es mucho más complejo y se usan *software* especializados para obtener los diferentes datos estadísticos. Vienen definidos por los siguientes valores (17):

- **Estabilidad interdiaria o IS** (del inglés *interdaily stability*): este valor informa sobre la regularidad del ritmo en los diferentes días, es decir, la similitud de los patrones entre los diferentes días. Se mueve entre 0 (muy irregular) y 1 (totalmente regular). Un ritmo estable suele encontrarse entre 0,60-0,65.
- **Variabilidad intradiaria o IV** (del inglés *intradaily variability*): este parámetro informa sobre el grado de fragmentación del ritmo dentro de su periodo determinando la alteración que se produce en un ciclo. Sus valores oscilan entre 0 (muy poca fragmentación) y 2 (muy fragmentado). Un ritmo en un individuo sano suele estar por debajo de 1.
- **VL5** (valor promedio del parámetro con valores más bajos durante 5 horas consecutivas): se trata del valor medio de los valores más bajos durante 5 horas consecutivas en un ciclo de 24 horas. La hora en la que se produce ese valor medio es L5 (punto medio de las 5 horas consecutivas con valores más bajos) y equivaldría al nadir del método paramétrico. Según

el tipo de ritmo también pueden usarse otros parámetros, como VL10 (valor promedio del parámetro con valores más bajos durante 10 horas consecutivas) y L10 (punto medio de las 10 horas consecutivas con valores más bajos).

- **VM10** (valor promedio del parámetro con valores más altos durante 10 horas consecutivas): se trata del valor medio de los valores más altos durante 10 horas consecutivas en un ciclo de 24 horas. La hora en la que se produce ese valor medio es M10 (punto medio de las 10 horas consecutivas con valores más altos) y equivaldría a la acrofase del método paramétrico. Según el tipo de ritmo podrían usarse otros parámetros, como VM5 (valor promedio del parámetro con valores más altos durante 5 horas consecutivas) y M5 (punto medio de las 5 horas consecutivas con valores más altos).
- La amplitud es la diferencia entre M10 y L5. La amplitud relativa es la diferencia entre M10 y L5 dividido por la suma de M10 y L5. Oscila entre 0 y 1.

En la figura 2 se representa gráficamente la información de cada uno de estos parámetros.

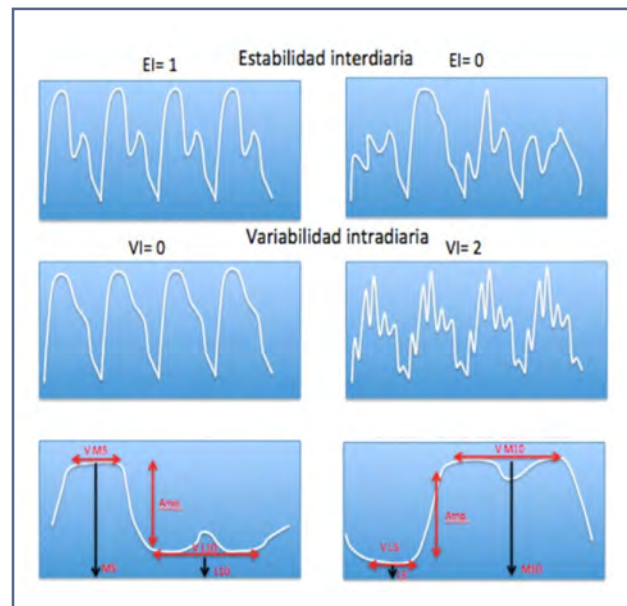


Figura 2 – Métodos no paramétricos. Parte superior: IS; media: IV; e inferior: M5/L10 (izquierda) y M10/L5 (derecha) (modificado de cita 18).

Cronodisrupción y cronopotenciación

Los ritmos biológicos están generados de manera endógena, se mantienen constantes en el tiempo a pesar de no recibir información externa y pueden ser sincronizados por factores ambientales, siendo el más importante

la luz solar (18). Algunos factores están generando una importante desincronización entre el medio externo y el reloj interno, como el trabajo a turnos, los viajes transmeridianos y, recientemente, el uso durante la fase de descanso de dispositivos electrónicos que emiten luz azulada. A este fenómeno se le denomina “cronodisrupción” y se ha relacionado con la aparición de numerosas enfermedades como melanoma, cáncer de mama, próstata o trastornos de la conducta (19).

Por otro lado, tenemos la llamada “cronopotenciación” que reúne un conjunto de terapias que pretenden resincronizar el reloj interno con el medio. Algunos ejemplos serían el uso de lámparas especiales con luz brillante a primera hora del día, pautar unos horarios adecuados de alimentación o suplementos como la melatonina al inicio del descanso.

Cronotipo

Consiste en el patrón circadiano de cada individuo con el que mejor se ajusta al medio (20). Hay que tener en cuenta que el reloj circadiano tiene una importante carga genética. Aunque todos los ritmos biológicos son constantes en individuos de la misma especie, no son estrictamente inmóviles. Existe un margen por el que sus acrofases/batifases pueden adelantarse (adelanto de fase) o retrasarse (retraso de fase). La clasificación de los cronotipos se estandariza en base al comportamiento del inicio y final del ciclo sueño/vigilia por ser el más marcado. En los sujetos donde hay un adelanto de fase se les atribuye en la literatura científica el nombre de matutinos o *lark* (alondra, en inglés); mientras que donde hay un retraso de fase, se les denomina vespertinos u *owl* (búho en inglés). En estos casos, hay un arrastre de las acrofases de sus ritmos circadianos hacia uno u otro lado. También existen individuos con características intermedias que pertenecerían a otro grupo.

ANATOMÍA Y FISIOLÓGIA DEL SISTEMA CIRCADIANO

El responsable de la generación de los ritmos biológicos es el sistema circadiano que está compuesto de un reloj principal junto con una multitud de relojes dispuestos en cada una de las células del cuerpo que están a expensas de las “órdenes” del marcapasos principal. Van Someren equipara el funcionamiento del sistema circadiano al de una orquesta perfectamente organizada donde cada grupo de instrumentos (relojes) sabe cuándo y cómo funcionar, pero siempre a las órdenes del “director de la orquesta” o marcapasos principal (21). Para entender el funcionamiento del sistema circadiano se explicará como un reloj convencio-

nal. Existen unas vías de entrada que van a sincronizar nuestro reloj y que serán las señales del medio externo. El reloj propiamente dicho está compuesto por los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) y diferentes relojes periféricos. Además, existen unas vías de salida que serán las propias señales que emita ese reloj y que se verán en las diferentes funciones de órganos y sistemas en las horas correspondientes (21).

Vía de entrada

Aunque la principal vía de sincronización es la luz solar, existen otras como hábitos alimenticios, ciclos actividad-descanso o, según algunos autores, las relaciones sociales. A estos sincronizadores se les conoce como *Zeitgeber Time*. Es una palabra alemana que significa “dador de tiempo”. Estas vías de entrada son sincronizadores externos que “ponen en hora nuestro reloj interno” (21).

El mecanismo por el que la luz regula nuestro reloj está claramente descrito. Además de los conos y bastones, existen en la retina unas células ganglionares fotorreceptoras e intrínsecamente fotosensibles (ipRGC, del inglés *intrinsically photosensitive retinal ganglioncells*) cuyo citoplasma contiene una opsina denominada melanopsina. Estas células son excitadas al recibir luz de una longitud de onda de alrededor de 480 nm (Fig. 3). Al excitarse segregan melanopsina que a través del tracto retinohipotalámico llega a los NSQ inhibiendo fuertemente la secreción de melatonina en la glándula pineal (22).

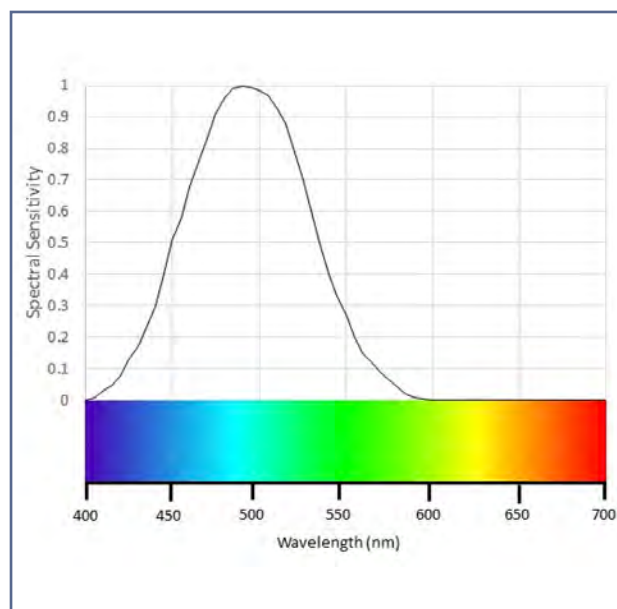


Figura 3 – Excitación de secreción de melanopsina según longitud de onda (22).

Reloj biológico

El reloj central del sistema circadiano, también conocido como marcapasos principal, se encuentra en los NSQ situados en el hipotálamo anterior. Son un grupo de, apenas, 50 000 neuronas especializadas responsables de generar todos los ritmos endógenos que se dan en nuestro organismo. Se sitúan sobre el quiasma óptico, al lado del tercer ventrículo. Se diferencian dos zonas, una parte central o *core* con una alta densidad de neuronas que expresan principalmente péptido intestinal vasoactivo y péptido liberador de gastrina; y una segunda parte exterior o corteza, con menor densidad de neuronas y que expresan arginina-vasopresina. Además de este marcapasos, se disponen una red de relojes periféricos perfectamente sincronizados con los NSQ (21).

Los doctores Hall, Rosbash y Young describieron el mecanismo molecular del reloj circadiano que se trata de un mecanismo de retroalimentación positivo y negativo. Por estos trabajos recibieron el Premio Nobel de Medicina en 2017 (23).

Un ciclo completo dura alrededor de 24 horas del día y están formados, principalmente, por dos conjuntos de genes (23):

- Los genes *Clock* y *Bmal1* serían elementos de retroalimentación positiva. Estos genes expresan las proteínas CLOCK y BMAL1, que forman un heterodímero que activa la transcripción en el núcleo de los genes *Per*, *Cry* y *Rev-Erba*.
- Los genes *Period* (*Per* 1-2-3) y los criptocromos (*Cry* 1-2) actúan como elementos de retroalimentación negativa. Con un claro ritmo circadiano, la proteína PER se une a otra proteína translocasa de membrana interna (TIM) por la que entra de nuevo al núcleo e inhibe su propia síntesis.

Vías de salida

Entendemos como vías de salida, la propia generación de los diferentes ritmos circadianos. La principal vía de salida es la secreción de melatonina. La melatonina es conocida como la oscuridad química. Se trata de una hormona que presenta unos valores más elevados en la fase de oscuridad y descienden con la luz por la acción de la melanopsina. La melatonina se transmite desde la glándula pineal al resto del cuerpo. El efecto de la melatonina va más allá de marcar el inicio de la fase de descanso y se han descrito múltiples acciones como antioxidante, antiaterogénico o antihipertensivo (24).

Podríamos enumerar todos los procesos fisiológicos como vías de salida. Algunas de estas salidas se pue-

den emplear para evaluar el estado de nuestro sistema circadiano. Son los denominados ritmos marcadores, como, por ejemplo, los ritmos de cortisol y melatonina o la temperatura central corporal.

PATRONES CIRCADIANOS Y SU REFLEJO EN LOS ANALITOS

Prácticamente en todos los analitos se presenta una clara variación circadiana. La amplitud de sus ritmos, así como sus acrofases y batifases van a ser diferentes. Todos los ritmos van a tener en común que la enfermedad y el envejecimiento van a atenuar sus amplitudes hasta perder la presencia de ritmo circadiano.

Sistema endocrino

Es el sistema donde la variación temporal se expresa de forma más marcada. Conviven ritmos circa-, ultra- e infradianos en las mismas hormonas. Destacan:

- *Eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal*: uno de los principales ritmos circadianos conocidos en el Laboratorio Clínico es el del tándem de corticotropina y cortisol. Con un periodo de 24 horas, sus valores son más elevados al comienzo de la fase de actividad y sus mínimos se producen durante la fase de descanso (Fig. 4). El cortisol presenta un patrón inverso al de la melatonina, es decir, se encuentran en antifase. Se denomina de esta manera a aquellos patrones cuyas acrofases distan alrededor de 12 horas. Ambos presentan una amplitud elevada por su marcado ritmo (25).
- *Eje somatotropo*: otro de los patrones circadianos claramente descritos es el del conjunto de hormonas GH (hormona del crecimiento), IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1) y ghrelina. La hormona del crecimiento (GH) varía su ritmo con la edad, además existen diferencias entre sexos. Con una secreción pulsátil, presenta sus valores más elevados en la fase de descanso y menores en la fase de actividad. El ritmo se va atenuando fuertemente hasta casi perderse en la edad avanzada. Paralelo a este ritmo está la secreción de la IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1), ya que su secreción es activada por la GH (26). Por otro lado, la ghrelina, que tiene una función saciante, presenta un ritmo ultradiano con picos en los momentos preprandiales (27).
- *Eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo*: la secreción de TSH presenta un marcado ritmo circadiano, in-

dependiente del sexo, con valores en la fase de descanso que casi duplican a los de la fase de actividad (28). Estos patrones se ven reflejados también en todo el eje de estimulación/inhibición de la glándula tiroidea (Fig. 5).

- *Eje hipotálamo-hipofisario-gonadotropo*: el patrón infradiano de las gonadotropinas está evidenciado en los informes de laboratorio, ya que se establecen diferentes valores de referencia según la fase del ciclo menstrual. Además, existe una variación pulsátil tanto circadiana como ultradiana. También en el caso de la testosterona se presenta un claro ritmo circadiano con valores más elevados en la fase de descanso y alcanzando su pico a primera hora de la mañana (29).

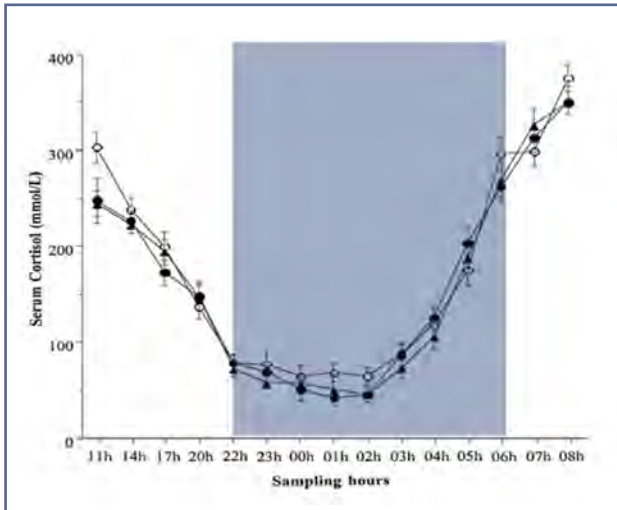


Figura 4 – Patrón circadiano del cortisol (25).

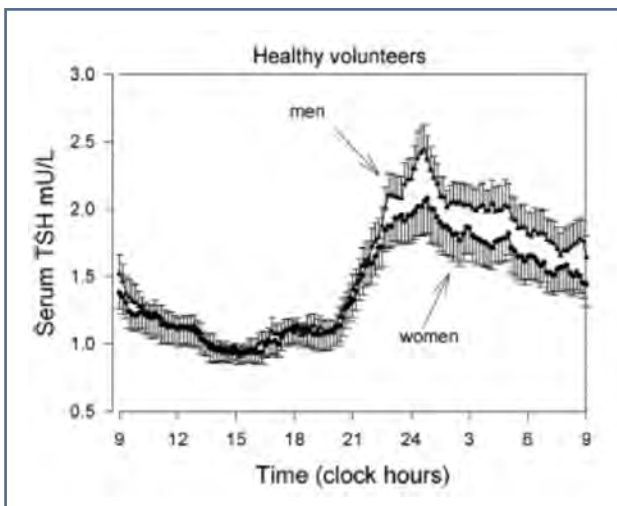


Figura 5 – Patrón circadiano de TSH en 33 sujetos sanos (27).

Sistema hematopoyético

Las diferentes variaciones temporales de las tres series celulares han sido claramente definidas con pequeñas oscilaciones en las acrofases según las publicaciones y según el tamaño de la población estudiada. En general, la serie blanca y sus subpoblaciones presentan un incremento en concentraciones en sangre al inicio de la fase de descanso, alcanzando sus valores máximos entre las 23:00-2:00 h (30).

Por otro lado, las plaquetas alcanzan sus picos al inicio de la fase de actividad, coincidiendo con la mayor actividad de los factores de coagulación (31). Con respecto a la serie roja, recientemente, se ha descrito un reloj en los hematíes humanos, a través de la actividad circadiana de las peroxirredoxinas, unas proteínas con alto poder antioxidante. A pesar de la ausencia de núcleo y ADN en el hematíe humano adulto, se presentan estos relojes perfectamente sincronizados en ciclos cercanos a las 24 horas (32).

Sistema inmunitario

La variación circadiana del sistema inmunitario se puede ver en varios niveles (30):

- La mayor presencia de sintomatología a primeras horas de la mañana en determinadas enfermedades, como la artritis reumatoide (33), sugiere una tendencia a concentrar la actividad inmunitaria en determinadas horas.
- Se ha descrito un claro ritmo circadiano en cuanto a la concentración de células blancas (leucocitos y sus subpoblaciones, excepto los linfocitos T), de manera que, el mayor número de células se da en la franja horaria del inicio de la fase de descanso, decreciendo hasta alcanzar los mínimos en la fase de actividad (30).
- Otro aspecto de la presencia de ritmo en el sistema inmune es la diferencia de respuesta posvacuna según la hora en la que se realice la inoculación. En vacunas con cepas atenuadas de la tuberculosis o la vacuna de la gripe, se ha observado una mayor respuesta en los individuos inoculados a primera hora de la mañana. Esta respuesta se ha evaluado tanto por la producción de citoquinas como por la producción de anticuerpos. En el caso de la vacuna de la hepatitis A, además, se añaden diferencias por sexo. El grupo de inoculados por la mañana presenta una mayor respuesta y, dentro de este, los varones presentan mayor respuesta que las mujeres (34).

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Uno de los principales inconvenientes en los estudios de Cronobiología y Laboratorio Clínico es la recogida de datos durante 24 horas para analizar todo el patrón circadiano. En estos casos, los pacientes deben estar ingresados durante 24 horas y ser sometidos a tomas de muestra en intervalos cortos de tiempo para que los análisis sean significativos. Esto conlleva las molestias para el paciente y el correspondiente gasto sanitario.

Actualmente, gracias a los registros informáticos tanto de LIS, como de los programas de gestión hospitalaria, cada vez es más sencillo y fiable obtener la información exacta sobre la hora de extracción sanguínea.

El concepto de "ritmo circadiano poblacional" se define como aquel ritmo que presentan los datos de concentraciones de diferentes metabolitos agrupados por horas y ordenados en el tiempo. Esta información se puede extraer de los datos del laboratorio de urgencias, ya que se dispone de resultados de todo el marco circadiano. Se ha comprobado que estos ritmos poblacionales presentan patrones y acrofases similares a aquellos que se dan en el individuo. Además, se han llevado a cabo estudios multicéntricos obteniéndose similares patrones y con las esperadas diferencias en los MESOR según la población. Además, se ha visto concordancia fisiológica en los comportamientos de los ritmos poblacionales, atenuándose los ritmos con la edad y la enfermedad. La principal publicación sobre ritmo circadiano poblacional, a día de hoy, ha puesto de manifiesto la existencia de un ritmo poblacional en el filtrado glomerular estimado en sujetos aparentemente sanos. En ella se demuestra que el uso de resultados emitidos por el laboratorio de urgencias puede ser utilizado para la estimación de un ritmo circadiano poblacional. Además, refleja la importancia de la segmentación de los datos en función de características demográficas, como el sexo y la edad, que pueden influir en este comportamiento circadiano y, por tanto, son variables para tener en cuenta en este tipo de análisis (35).

CONCLUSIONES

Durante los últimos años se ha incrementado el número de las publicaciones científicas que evidencian el reflejo de las oscilaciones temporales de los procesos fisiológicos en todos los analitos dentro de la Medicina de Laboratorio. Además, cada vez son más las disciplinas médicas que incorporan la Cronobiología en su práctica clínica para una mejora en los diagnósticos y tratamientos.

No se trata, *a priori*, de establecer diferentes valores de referencia según la franja horaria, sino de llegar a saber cómo funciona cada órgano o sistema en base al

comportamiento circadiano de los biomarcadores implicados en esos procesos, aportando al clínico en qué momento del día un resultado analítico puede ser más o menos crítico.

Por otro lado, debemos valorar con cautela la realización de analíticas en cualquier hora del día. La influencia de estos ritmos circadianos en concentraciones de metabolitos no puede obviarse y debe ser informada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winget CM, DeRoshia CW, Markley CL, Holley DC. A review of human physiological and performance changes associated with desynchronization of biological rhythms. *Aviat Space Environ Med* 1984;55(12):1085-96.
2. Hermida RC, Smolensky MH, Balan H, Castriotta RJ, Crespo JJ, Dagan Y, et al. Guidelines for the design and conduct of human clinical trials on ingestion-time differences - chronopharmacology and chronotherapy - of hypertension medications. *Chronobiol Int* 2021;38(1):1-26. DOI: 10.1080/07420528.2020.1850468
3. Lévi F. Chronopharmacologie et chronothérapie des cancers. *Pathol Biol (Paris)* 1996;44(7):631-44.
4. Aarsand AK, Røraas T, Fernandez-Calle P, Ricos C, Díaz-Garzón J, Jonker N, et al. The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist: A Standard for Evaluating Studies on Biological Variation. *Clin Chem* 2018;64(3):501-14. DOI: 10.1373/clinchem.2017.281808
5. Nydegger UE, Escobar PM, Risch L, Risch M, Stanga Z. Chronobiology and circadian rhythms establish a connection to diagnosis. *Diagnosis (Berl)* 2014;1(4):295-303. DOI: 10.1515/dx-2014-0036
6. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;27(5):409-37. DOI: 10.3109/10408368909106595
7. Carobene A, Strollo M, Jonker N, Barla G, Bartlett WA, Sandberg S, et al. Sample collections from healthy volunteers for biological variation estimates' update: a new project undertaken by the Working Group on Biological Variation established by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(10):1599-608. DOI: 10.1515/cclm-2016-0035
8. Lorenzo Lozano MC, Blázquez Manzanera AL, Redín Sarasola ME, Prada de Medio E, Blázquez Sánchez R, Criado Gómez L, et al. El papel de los ritmos biológicos en la interpretación de los resultados en el laboratorio clínico. *Rev Med Lab* 2020;1(2):69-75. DOI: 10.20960/revmedlab.00022
9. De Mairan JJ. Observation botanique. *Historie de l'Academie Royale des Sciences*. París (France); 1729:35.
10. Verdú Vicente FT. Los decanos egipcios y los ciclos de 40-45 minutos en neurología y cronobiología. *Medicina Naturista* 2008;2(1):35-46.
11. Pittendrigh CS. Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1960;25:159-84. DOI: 10.1101/SQB.1960.025.01.015
12. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S, et al. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid* 2015;25(8):954-61. DOI: 10.1089/thy.2014.0589
13. Schober A, Rzhetsky A, Rust M. Seasonal disease in the United States has the hallmarks of an entrained circannual clock. *medRxiv* 2021.05.26.21257655. DOI: 10.1101/2021.05.26.21257655
14. Karoly PJ, Goldenholz DM, Freestone DR, Moss RE, Grayden DB, Theodore WH, et al. Circadian and circaseptan rhythms in human epilepsy: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17(11):977-85. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30274-6

15. Skeldon AC, Dijk DJ. Weekly and seasonal variation in the circadian melatonin rhythm in humans: Entrained to local clock time, social time, light exposure or sun time? *J Pineal Res* 2021;71(1):e12746. DOI: 10.1111/jpi.12746
16. Aschoff, J. Tierische Periodik unter dem Einfluß von Zeitgebern. *Zeitschrift für Tierpsychologie* 1958;15(1):1-30. DOI: 10.1111/j.1439-0310.1958.tb00552.x
17. Witting W, Kwa IH, Eikelenboom P, Mirmiran M, Swaab DF. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1990;27(6):563-72. DOI: 10.1016/0006-3223(90)90523-5
18. Madrid Pérez JA, Rol de Lama MA. Ritmos, relojes y relojeros. Una introducción a la Cronobiología. *Eubacteria* 2015;33:1-8.
19. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Erren TC, Piekarski C, Tamura H, et al. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit Rev Oncog* 2007;13(4):303-28. DOI: 10.1615/CritRevOncog.v13.i4.30
20. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, et al. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules* 2021;11(4):487. DOI: 10.3390/biom11040487
21. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev* 2007;11(6):465-84. DOI: 10.1016/j.smrv.2007.07.003
22. Miyazaki D, Ueda K, Kawamoto S, Takekawa W, Ishii H, Shimoda H. An Experimental Study on Evaluating Glare in Blue Light Exposure. *Advances in Affective and Pleasurable Design: Proceedings of the AHFE 2019 International Conference on Affective and Pleasurable Design 2019, Washington DC, USA 10*. Springer International Publishing; 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-20441-9_12
23. Huang RC. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomol J* 2018;41(1):5-8. DOI: 10.1016/j.bj.2018.02.003
24. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res* 2014;56(4):371-81. DOI: 10.1111/jpi.12137
25. Okusaga O, Postolache TT. An introduction to circadian endocrine physiology: implications for exercise and sport performance. En: *Totowa NJ. Endocrinology of Physical Activity and Sport*. Second Edition. Humana Press; 2013. p. 385-404. DOI: 10.1007/978-1-62703-314-5_20
26. Halberg F, Lakatua D, Lodeiro C, Garcia L, Hermida R, Ayala DE, et al. Chronobiology, growth hormone and healthy and malignant growth. *J Endocrinol Invest* 1989;12(8 Suppl 3):41-7.
27. LeSauter J, Hoque N, Weintraub M, Pfaff DW, Silver R. Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(32):13582-7. DOI: 10.1073/pnas.0906426106
28. Roelfsema F, Veldhuis JD. Thyrotropin secretion patterns in health and disease. *Endocr Rev* 2013;34(5):619-57. DOI: 10.1210/er.2012-1076
29. Groot, AT. Circadian rhythms of sexual activities in moths: a review. *Front Ecol Evol* 2014;2:43. DOI: 10.3389/fevo.2014.00043
30. Haus E, Lakatua DJ, Swoyer J, Sackett-Lundeen L. Chronobiology in hematology and immunology. *Am J Anat* 1983;168(4):467-517. DOI: 10.1002/aja.1001680406
31. Chrusciel P, Goch A, Banach M, Mikhailidis DP, Rysz J, Goch JH. Circadian changes in the hemostatic system in healthy men and patients with cardiovascular diseases. *Med Sci Monit* 2009;15(10):RA203-208. DOI: 10.12659/MSM.878203
32. O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature* 2011;469(7331):498-503. DOI: 10.1038/nature09702
33. Cutolo M. Circadian rhythms and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019;86(3):327-33. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.09.003
34. Phillips AC, Gallagher S, Carroll D, Drayson M. Preliminary evidence that morning vaccination is associated with an enhanced antibody response in men. *Psychophysiology* 2008;45(4):663-6. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2008.00662.x
35. Lorenzo-Lozano MC, Blázquez-Manzanera AL, Carnicero JA. How kidney clock works: circadian pattern of eGFR based on a population data group. *J Physiol Biochem* 2023;79(3):543-54. DOI: 10.1007/s13105-023-00948-2



Caso Clínico

Paciente con patología hematoinflamatoria

Patient with hematoinflammatory pathology

Cristina Armendáriz Brugos, Cristina Urrutia González

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Recibido: 30/04/2024
Aceptado: 30/06/2024

Correspondencia: Cristina Armendáriz Brugos. Hospital Universitario de Navarra. C/ de Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona
e-mail: cristina.armendariz.brugos@navarra.es

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 57 años que es derivado a nuestro hospital para el estudio de un cuadro de anemia y trombopenia.

Refiere un cuadro de dolores osteomusculares generalizados desde hace un año y unos meses, así como episodios de edemas oculares de repetición. Además, ha presentado episodios de dolor en el cartílago de la oreja izquierda que cursan con eritema y edema en la zona. También ha realizado una consulta en Urgencias por un edema en la pierna izquierda asociado a un eritema en el ojo izquierdo. Afirma notar mucho cansancio al caminar y sangrado ocasional relacionado con hemorroides, así como la pérdida de seis o siete kilos en los últimos meses sin cambio de dieta.

Las analíticas reflejan una trombopenia leve de casi tres años de evolución, con anemia macrocítica leve que empeora en la actualidad, con una cifra de hemoglobina de 8,8 g/dL, así como el aumento de PCR.

Debido al conjunto del cuadro que se observa en el paciente, la sospecha principal es de síndrome de VEXAS, por lo que se comenta el caso con el Servicio de Hematología, que procede a la realización de un aspirado medular. En dicho aspirado se observa hiperplasia de la serie granulopoyética sin dismorfias ni blastosis significativa, lo que obliga a descartar neoplasia mieloproliferativa. Se observa vacuolización de precursores eritroides y mieloides compatibles con el síndrome de VEXAS, por lo que se solicita un estudio genético en sangre periférica al laboratorio externo, que confirma el diagnóstico. El paciente presenta la variante patogénica p.Met41Thr del gen *UBA1*, identificada en forma de mosaicismo genético en aproximadamente un 80 % (Fig. 1).

Con este resultado se procede a realizar el estudio genético en la médula ósea en nuestro hospital, en el que se confirma que el paciente es portador de la variante patogénica c.122T>C (pMet41Thr) en el gen *UBA1* (rs782416867).

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00216

Armendáriz Brugos C, Urrutia González C. Paciente con patología hematoinflamatoria. Rev Med Lab 2024;5(3):108-110

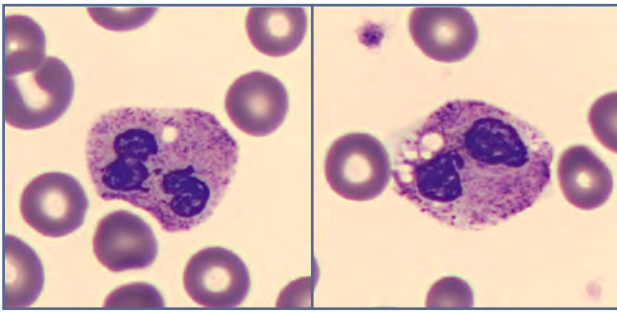


Fig. 1. Presencia de vacuolas en neutrófilos en muestra de sangre periférica.

Se concluye que el paciente presenta un síndrome de VEXAS con manifestaciones principales en el momento del diagnóstico de condritis en el pabellón auricular y alteraciones hematológicas, confirmado genéticamente.

Se pautan 15-20 mg al día de prednisona para controlar los síntomas inflamatorios en la zona de los cartílagos, al que se asocia tratamiento con calcio, vitamina D y bifosfonatos.

A partir de este momento el seguimiento se realiza de forma conjunta por parte de Hematología para controlar la posible evolución a síndrome mielodisplásico y por parte de Medicina Interna para controlar la sintomatología inflamatoria.

Debido al mal control del dolor con los corticoides, se decide complementar el tratamiento con tocilizumab (fuera de indicación). El paciente no refirió una clara mejoría y posteriormente presentó una reacción de prurito palmo-plantar seguida de eritema en la misma localización. Por este motivo, después de revisar la literatura, se solicita al Servicio de Farmacia la administración de ruxolitinib. Desde entonces se encuentra algo mejor de la inflamación y ha podido bajar la dosis de prednisona a 10 mg.

DISCUSIÓN

El síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E-1, ligado a X, autoinflamatorio y somático) es un síndrome que abarca un cuadro de patología hematoinflamatoria descrito a finales de 2020.

Se debe a mutaciones somáticas adquiridas en progenitores mieloides por un cambio de aminoácido (*missense*) en el gen *UBA1*, localizado en el cromosoma X, y por tanto afecta predominantemente a hombres, aunque hay algún caso descrito en mujeres, asociado a una monosomía adquirida del cromosoma X. Este gen codifica la enzima E-1 activadora de la ubiquitina. La ubiquitinación es una modificación posraduccional fundamental para regular la señalización intracelular y la degradación de las proteínas y es clave en la autofagia. La enzima inicia un proceso que identifica proteínas mal plegadas como objetivos para la degradación.

Los pacientes afectados por este síndrome se caracterizan por exhibir manifestaciones inflamatorias y hematológicas en la edad adulta, con fiebre recurrente de origen no infeccioso, artralgiar/artritis, condritis auricular/nasal, dermatosis neutrofílica, inflamación pulmonar y cutánea. A nivel analítico presentan citopenia, médula ósea displásica, vacuolas en células progenitoras mieloides y eritroides y vasculitis.

Entre los diagnósticos diferenciales planteados se encuentran enfermedades reumáticas o hematológicas como la policondritis recidivante, poliarteritis nodosa, síndrome de Sweet y síndrome mielodisplásico. Sin embargo, este síndrome tiene una causa diferente, con un tratamiento específico, y requiere una monitorización adicional.

El diagnóstico requiere el estudio de la médula ósea en búsqueda de vacuolas citoplasmáticas en precursores eritroides y mieloides, además de realizar la confirmación genética de las mutaciones en *UBA1*.

Hasta ahora se han identificado tres variantes de la mutación, p.Met41Tre, p.Met41Val y p.Met41Leu, y, aunque inicialmente solo se había descrito en varones, se ha detectado también en mujeres, como consecuencia de la inactivación de uno de los dos cromosomas X.

El tratamiento se basa en glucocorticoides a dosis medias-altas, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (metotrexato, ciclofosfamida o mifecfenolato) o terapias biológicas, aunque la variabilidad en la respuesta al tratamiento es muy elevada. Las terapias hipometilantes y el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas se consideran terapias prometedoras para esta enfermedad, pero es necesario el diagnóstico y el tratamiento de un mayor número de pacientes para evaluar su eficacia.

El pronóstico de estos pacientes depende de factores clínicos y genéticos y el estudio de la correlación genotipo-fenotipo está ya en marcha.

PUNTOS A RECORDAR

- El síndrome VEXAS representa el ejemplo de una enfermedad multisistémica en la que los pacientes y sus síntomas pueden perderse en la confusión, por lo que está infradiagnosticado.
- El cuadro comprende una mezcla de manifestaciones dermatológicas y hematológicas que los profesionales médicos deben conocer para incluirlo en el diagnóstico diferencial y así llegar a un diagnóstico de certeza mediante la confirmación genética.
- El correcto diagnóstico de estos pacientes servirá para establecer una correlación de genotipo y fenotipo, un tratamiento adecuado para esta patología y un mejor pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Fernández-Parrado M, Perandones-González H. Síndrome VEXAS: Una nueva enfermedad autoinflamatoria. *Actas Dermosifiliogr* 2023;114(6):531-2. DOI: 10.1016/j.ad.2022.03.033
2. Georjin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, Heiblig M, Comont T, Lázaro E, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol* 2022;186(3):564-74. DOI: 10.1111/bjd.20805

Imagen/Infografía

Orina verde-azulada: ¿artefacto o patología?

Blue-green urine, artifact or pathology?

Rafael José García Martínez¹, Raúl Sansano Galiano², Teresa Casas Pina²

¹Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. ²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Recibido: 25/01/2024
Aceptado: 15/02/2024

Correspondencia: Rafael José García Martínez. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. de Valdecilla, s/n. 39008 Santander
e-mail: rafagaraciarmartinez@gmail.com

Mujer de 38 años diagnosticada de obesidad mórbida (IMC de 70,3 kg/m²) que acude al Servicio de Urgencias por molestias gastrointestinales y refiere que su orina es de color azul desde hace dos días.

Desde el laboratorio intentamos averiguar las posibles causas para dicha coloración (Fig. 1). Tanto la tira de orina como el sedimento no indican ningún parámetro anormal; no parece que la causa se deba a un microorganismo. La decoloración azul o verde-azulada de la orina se debe con mayor frecuencia a alimentos o aditivos alimentarios, como el azul brillante, o medicamentos como el propofol, el metocarbamol, etc. (1). Se revisó la medicación y la alimentación de la paciente de las últimas 24 horas y ninguna tiñe la orina de azul.

En el ámbito diagnóstico y terapéutico se utilizan también diversas sustancias colorantes como marcadores para la identificación de espacios vasculares y conductos fisiológicos, pero esta causa se descartó. Otras posibilidades podrían ser la infección por *Pseudomonas* y algunas enfermedades hereditarias, como

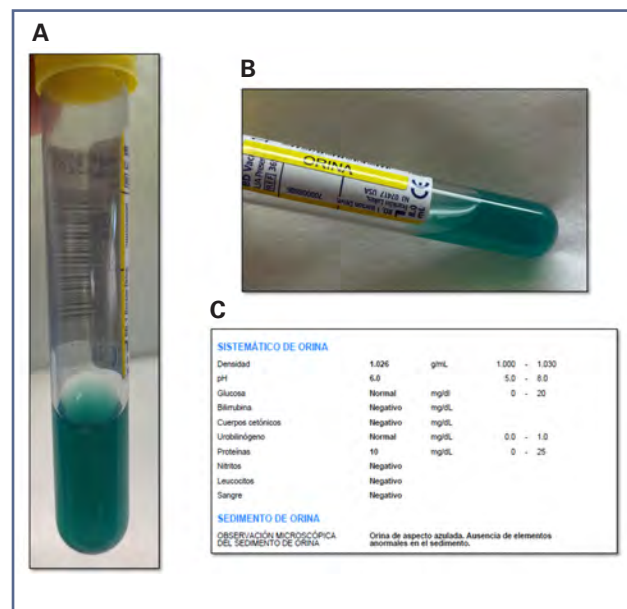


Figura 1 – Orina de aspecto verde-azulada. A. En vertical. B. En horizontal. C. Hallazgos en el estudio elemental y del sedimento.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00205

García Martínez RF, Sansano Galiano R, Casas Pina T. Orina verde-azulada: ¿artefacto o patología? Rev Med Lab 2024;5(3):111-112

la enfermedad de Hartnup, la indicanemia, la indicanuria y la hipercalcemia familiar (2). Se descartaron todas ellas.

La paciente es portadora de un balón intragástrico (BI) desde hace un año aproximadamente. Los BI están llenos de solución salina teñida de azul, normalmente azul de metileno. La tinción de la orina indica a la paciente que el BI se ha roto y debe ir inmediatamente al hospital para extraérselo antes de que migre y provoque una obstrucción intestinal. Los eventos adversos graves que pueden resultar de un BI incluyen perfora-

ción gástrica o esofágica, ulceración gástrica, hiperinflamación espontánea y pancreatitis aguda (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Brunzel NA. Fundamentals of urine & body fluid analysis. Fourth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2018.
2. McPherson RA, Pincus MR. Henry. Diagnóstico clínico y técnicas de laboratorio. Ámsterdam: Elsevier; 2023. p. 468-509.
3. Gaur S, Levy S, Mathus-Vliegen L, Chuttani R. Balancing risk and reward: a critical review of the intragastric balloon for weight loss. *Gastrointest Endosc* 2015; 81:1330.

Imagen/Infografía**Cálculo Jackstone: una entidad rara***Jackstone calculus: a rare entity**Laura Caja Guayerbas, Ana María García Cano, Alejandro Cortés Gómez*

Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Recibido: 09/09/2024
Aceptado: 08/10/2024**Correspondencia:** Laura Caja Guayerbas. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar Viejo, km. 9,100. 28034 Madrid
e-mail: lauracaja10@gmail.com

El cálculo Jackstone (CJ) constituye una forma infrecuente de litiasis vesical, caracterizada morfológicamente por una forma atípica de protuberancias alargadas que recuerdan al juguete infantil Jacks (Fig. 1C). Aunque se describe comúnmente en la literatura veterinaria, el CJ sigue siendo una entidad de la que se ha informado poco en humanos. La patogénesis se considera multifactorial. La obstrucción vesical es

secundaria a hiperplasia benigna de próstata (HBP), la causa primaria en la gran mayoría de los casos (1-3).

Presentamos el caso de un varón de 67 años en seguimiento por HBP y síntomas del tracto urinario. En una ecografía urinaria se identifican litiasis en grupos calicales inferiores del riñón derecho y del izquierdo, una vejiga distendida con una lesión calcificada / litiasis de 30 mm y una próstata aumentada de tama-

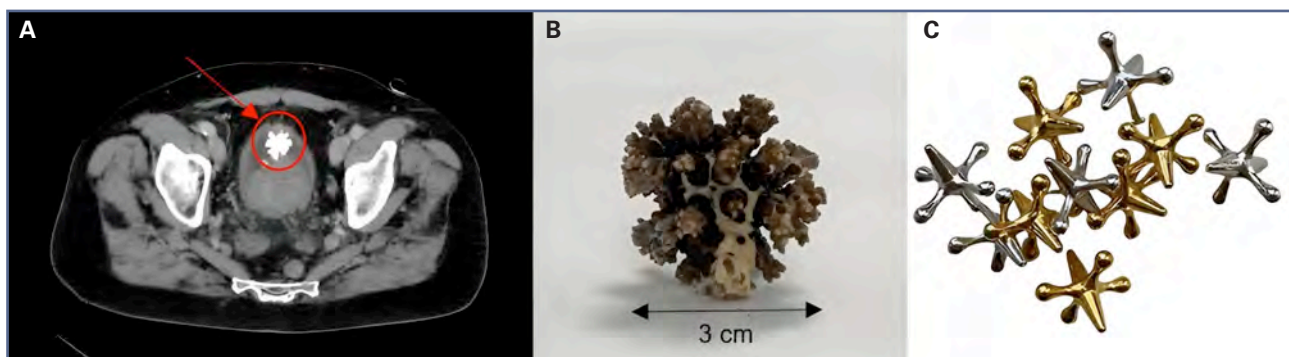


Figura 1 – A. Imagen TC abdominopélvica B. Cálculo Jackstone recibido en laboratorio. C. Similitud co el juguete infantil Jacks.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00225

Caja Guayerbas L, García Cano AM, Cortés Gómez A. Cálculo Jackstone: una entidad rara. Rev Med Lab 2024;5(3):113-114

ño que supone un volumen aproximado de 160 cm³. Posteriormente se realiza un TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste yodado intravenoso que revela nefrolitiasis bilaterales no obstructivas (la dominante, de 24 mm) y una litiasis / lesión calcificada vesical de morfología estrellada de 30 mm (Fig. 1A). Es intervenido de forma programada de adenomectomía prostática tipo Millin sin incidencias.

El CJ de 3 cm recibido en el laboratorio presenta una superficie irregular, con multitud de pedículos y protuberancias y color marrón oscuro con zonas de marrón claro (Fig. 1B). Es procesado por espectroscopía infrarroja y se obtiene un espectro acorde a oxalato cálcico monohidratado y fosfocarbonato cálcico.

El JC es una entidad rara y conocer su composición permite elegir el tratamiento adecuado, personalizar la prevención y detectar posibles enfermedades subyacentes, lo que reduce la recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Symeonidis EN, Memmos D, Anastasiadis A, Mykoniatis I, Savvides E, Langas G, et al. Jackstone: A Calculus "Toy" in the Bladder. A Case Report of Rare Entity and Comprehensive Review of the Literature. *Acta Med Litu* 2022;29(1):149-56. DOI: 10.15388/Amed.2021.29.1.6
2. Banerji JS. Jackstone Calculus. *Mayo Clin Proc* 2019;94(12):2383-4. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.10.002
3. Subasinghe D, Goonewardena S, Kathiragamathamby V. Jack stone in the bladder: case report of a rare entity. *BMC Urol* 2017;17(1):40. DOI: 10.1186/s12894-017-0230-6.



Imagen/Infografía

Valores críticos en el laboratorio clínico: situación actual

Critical values in clinical laboratories: current status

María Elena Redín Sarasola, Amalia Fernández Alonso, María Eugenia López Guío, Lorena Sanmartín Fenollera, Daniel Pineda Tenor, Carmen Lorenzo Lozano, Félix Gascón Luna, Alfonso Luis Blázquez Manzanera, Ana Cosmen Sánchez, Santiago Prieto Menchero, Enrique Prada de Medio, Laura Criado Gómez

Asociación Española de Biopatología Médica - Medicina de Laboratorio (AEBM-ML). Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia de la AEBM-ML. Madrid

Recibido: 06/09/2024
Aceptado: 20/10/2024

Correspondencia: María Eugenia López Guío. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Avda. Juan Carlos I, s/n. 05004 Ávila
e-mail: melopezgu@saludcastillayleon.es

Los valores críticos, según la definición inicial de Lundberg, son resultados de laboratorio cuyo retraso de información al personal clínico podría generar un riesgo real para el paciente. La correcta comunicación de los valores críticos es una buena práctica de laboratorio que puede disminuir la morbilidad y mortalidad, puesto que alerta al personal sanitario sobre situaciones del paciente, que no siempre se acompañan de síntomas y signos clínicos, y requieren una actitud terapéutica inmediata. A pesar de existir bibliografía con listados de valores críticos, no existe consenso en todos los casos sobre los límites de aviso, ni en la vía de comunicación a los facultativos clínicos. A partir de esta situación, cada laboratorio decide a partir de bibliografía y/o consenso con los médicos prescriptores,

qué pruebas, qué valores o variación de estos y en qué situaciones deberían ser notificados.

Para conocer la situación actual de los valores críticos en el Laboratorio Clínico y con el objetivo de evaluar la variabilidad en su definición, documentación, gestión, evaluación de comunicación y las vías de notificación empleadas, el Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia (CCGSE) de la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML) realizó una encuesta, entre mayo y junio de 2023, difundida a través de su web y abierta a todos los profesionales del laboratorio clínico.

En la figura 1 se resumen los resultados de dicha encuesta, cuyo informe completo se encuentra disponible en la web de la AEBM-ML.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00228

Redín Sarasola ME, Fernández Alonso A, López Guío ME, Sanmartín Fenollera L, Pineda Tenor D, Lorenzo Lozano C, Gascón Luna F, Blázquez Manzanera AL, Cosmen Sánchez A, Prieto Menchero A, Prada de Medio E, Criado Gómez L. Valores críticos en el laboratorio clínico: situación actual. Rev Med Lab 2024;5(3):115-118



Asociación Española de Biopatología Médica - Medicina de Laboratorio

VALORES CRÍTICOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO: SITUACIÓN ACTUAL

COMITÉ DE CALIDAD, GESTIÓN, SEGURIDAD Y EVIDENCIA

María Elena Redín Sarasola, Amelia Fernández Alonso, María Eugenia López Guío, Ana Cosmen Sánchez, Lorena Sanmartín Fenollera, Daniel Pineda Tenor, Carmen Lorenzo Lozano, Félix Gascón Luna, Santiago Prieto Menchero, Enrique Prada de Medico, Laura Criado Gómez.

INTRODUCCIÓN

Los **valores críticos**, según la definición inicial de *Lundberg G.*, son resultados de laboratorio, cuyo retraso de información al personal clínico, podría generar un riesgo real para el paciente. La correcta comunicación de los valores críticos es una buena práctica de laboratorio que puede disminuir la morbilidad y mortalidad, puesto que alerta al personal sanitario sobre situaciones del paciente, que no siempre se acompañan de síntomas y signos clínicos y requieren una actitud terapéutica inmediata. A pesar de existir bibliografía con listados de valores críticos, no existe consenso en todos los casos sobre los límites de aviso, ni en la vía de comunicación a los facultativos clínicos. A partir de esta situación, cada laboratorio decide a partir de bibliografía y/o consenso con los médicos prescriptores, qué pruebas, qué valores o variación estos y en qué situaciones deberían ser notificados. Según el Clinical and Laboratory Standards Institute(CSLI) de 2015 se distinguen:

VALORES DE RIESGO CRÍTICO (VC):

Suponen un riesgo inmediato de eventos adversos y se deben notificar a la mayor brevedad posible



VALORES DE RIESGO SIGNIFICATIVO (VRS):

Son resultados patológicos, anormales o no esperados que no ponen en peligro la vida inmediatamente.

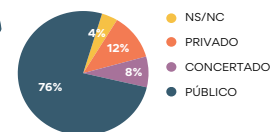
OBJETIVO

Revisar el estado actual de los laboratorios clínicos en España en cuanto a la definición de ambos valores críticos, su documentación, gestión, evaluación de comunicación y las vías de notificación empleadas

MATERIAL Y MÉTODOS



Laboratorios por sector



Laboratorios por Localización

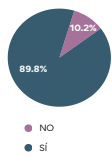


Se elabora una encuesta de 23 preguntas, algunas con multirespuesta, diseñada por los miembros del CCGSE, difundiendo en la web de AEBM-ML. Esta encuesta podía ser contestada por cualquier profesional del laboratorio clínico, socio o no socio de AEBM-ML, de manera anónima o con identificación. La encuesta estuvo disponible en la web <https://www.aebm.org> en los meses de mayo y junio de 2023.

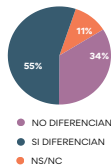
Participaron 118 laboratorios, siendo mayoría la participación de Madrid y de Andalucía. 94% de los participantes son especialistas en Análisis clínicos

DOCUMENTACIÓN Y DEFINICIÓN DE VALORES CRÍTICOS

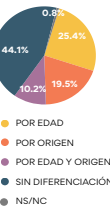
Protocolo de aviso de VC documentado y compartido con personal de laboratorio



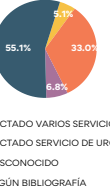
Diferencian riesgo crítico de riesgo significativo



¿Existen valores críticos diferenciados

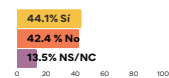


Protocolo consensuado con servicios clínicos



EVALUACIÓN DE PROTOCOLO DE AVISO DE VALORES CRÍTICOS

Indicadores de aviso



Top 3 de tipos de indicador

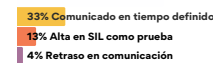


Figura 1 –

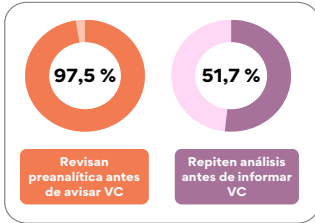


Asociación Española de
Biopatología Médica - Medicina de Laboratorio

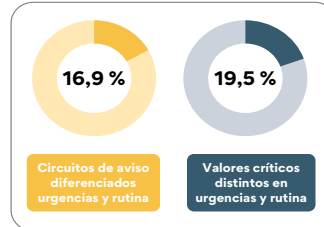
VALORES CRÍTICOS EN EL LABORATORIO CLÍNICO: SITUACIÓN ACTUAL

COMITÉ DE CALIDAD, GESTIÓN, SEGURIDAD Y EVIDENCIA

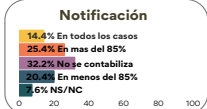
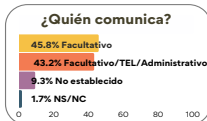
PARÁMETROS CON VC Y VRS INCLUIDOS EN PROTOCOLO, QUIÉN COMUNICA Y A QUIÉN



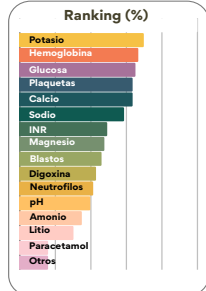
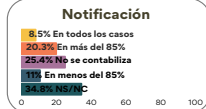
CIRCUITO DE AVISO DE VC Y VRS



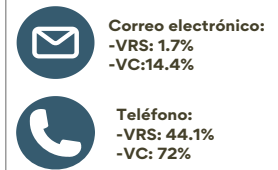
VALORES CRÍTICOS



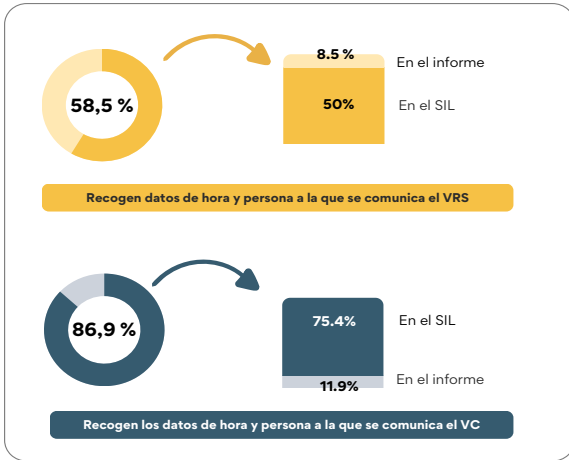
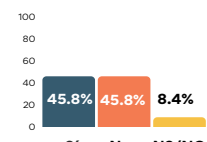
VALORES DE RIESGO SIGNIFICATIVO



Medio de aviso



Comprobación "read-back" en aviso telefónico



CONCLUSIONES

NO EXISTE UNANIMIDAD

- En la **gestión** los valores críticos
- En las **pruebas** que se avisan
- En los **procedimientos** de aviso

FUENTE VC: BIBLIOGRAFÍA

- No se consensua con Servicios clínicos

NO DIFERENCIACIÓN DE VALORES POR TIPO DE PACIENTE

CONSENSO EN AVISO DE IONES: POTASIO

RECOMENDACIONES

Realizar PROTOCOLO de VC:

- Qué, cuando, quién, y cómo.
- Trazabilidad SIL
- Contingencias
- Difusión universal

PARAMETRIZAR valores críticos en el SIL

CONSENSUAR valores con los servicios clínicos

Usar INDICADORES para evaluar la eficacia del procedimiento

ESTANDARIZAR VC/VRS y el tiempo recomendable para su notificación

Bibliografía

- Lundberg GD. When to panic over abnormal values. Med Lab Observer 1972; 4:47-54
- Lundberg GD. Critical (panic) value notification: an established laboratory practice policy (parameter). JAMA [ISSN: 0098-7484] PMID: 2296129 JAMA. 1990 Feb 2;263(5):709
- Lundberg GD. It is time to extend the laboratory critical (panic) value system to include vital values. MedGenMed: Medscape general medicine [ISSN: 1531-0132] PMID: 17435627 MedGenMed. 2007 Jan 29;9(1):20.

Figura 1 (cont.) –

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Lundberg GD. When to panic over abnormal values. *Med Lab Obsever* 1972;4:47-54.
2. Lundberg GD. Critical (panic) value notification: an established laboratory practice policy (parameter). *JAMA* 1990;263(5):709. DOI: 10.1001/jama.1990.03440050103044
3. Lundberg GD. It is time to extend the laboratory critical (panic) value system to include vital values. *MedGenMed* 2007;9(1):20.



Imagen/Infografía

Patrón AC-22 en inmunofluorescencia indirecta sobre células HEP-2 en adenocarcinoma de colon con metástasis cerebral

AC-22 pattern on HEP-2 cells in colon adenocarcinoma with cerebral metastasis

Silvia Górriz Pintado, Felipe de la Fuente García

Área de Diagnóstico Biológico. Hospital Universitario de la Ribera. Alzira, Valencia

Recibido: 26/08/2024
Aceptado: 13/09/2024

Correspondencia: Felipe de la Fuente García. Área de Diagnóstico Biológico. Hospital Universitario de la Ribera. Ctra. Corbera, km. 1.46600. Alzira Valencia
e-mail: delafuente_felgar@gva.es

Varón de 73 años que acude por afasia motora. El paciente relata clínica de 10 días de evolución con alteraciones sensitivas en miembro superior derecho, disminución de fuerza en mano derecha y días después bradilalia, alteraciones del habla con escasa fluidez y dismetría. Aprecia pérdida de peso de unos 3 kg en una semana con tendencia al sueño, lentitud motora y bradipsiquia.

Tras tomografía computarizada craneal y abdominal-pélvico con contraste se objetivan lesiones cerebrales, adenopatías supraclaviculares y retroperitoneales. Ante la sospecha de lesión de origen neoplásico se solicitan, entre otras pruebas, anticuerpos anticelulares por inmunofluorescencia indirecta (1).

El resultado fue positivo con un patrón sobre células HEP-2 citoplasmático granular (AC-22) y título 1/1280 (Fig. 1). El diagnóstico final fue de metástasis cerebral debida a adenocarcinoma primario de colon.

El patrón AC-22 es raro en la población general (2). Se ha reportado en un pequeño grupo de pacientes con una variedad de condiciones, incluyendo síndrome de Sjögren (SSJ), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), ataxia cerebelar idiopática y degeneración cerebelar paraneoplásica, entre otras (3,4).

Los antígenos reconocidos incluyen giantina/macrogolgina y distintas moléculas de golgina; aunque no existen test comerciales para su detección (5). Debido a un posible sesgo por los patrones de referencia, un estudio concluyó que el patrón AC-22 no está asociado clínicamente con enfermedad reumática autoinmune sistémica (ERAS) ya que solo hubo 1 diagnóstico de SSJ y 2 de AR de los 20 casos positivos para AC-22 en un periodo de 10 años. Los casos restantes mostraron diversos diagnósticos incluyendo 2 carcinomas (3).

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00229

Górriz Pintado S, de la Fuente García F. Patrón AC-22 en inmunofluorescencia indirecta sobre células HEP-2 en adenocarcinoma de colon con metástasis cerebral. Rev Med Lab 2024;5(3):119-120

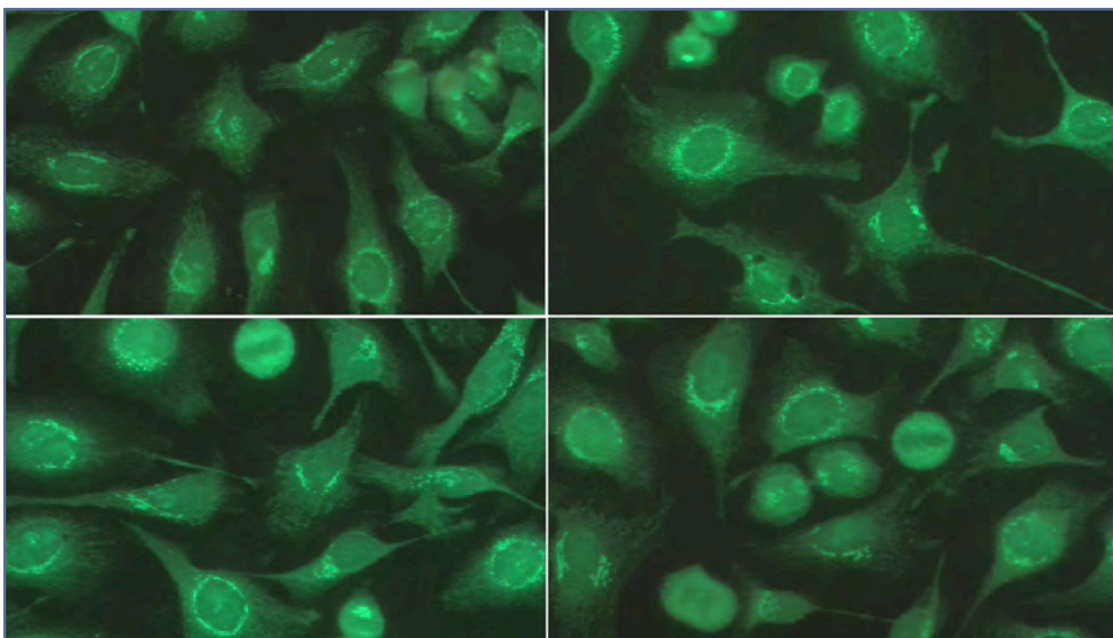


Figura 1 – Patrón AC-22 determinado mediante inmunofluorescencia indirecta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vlasea A, Falagan S, Gutiérrez-Gutiérrez G, Moreno-Rubio J, Merino M, Zambrana F, et al. Antinuclear antibodies and cancer: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet] 2018;127:42-9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.002
2. Bhakta V. Rare Antinuclear Antibody patterns: Relevance in routine laboratory reporting. *J Clin Diagn Res* [Internet] 2023; Available from: https://www.jcdr.net/article_abstract.asp?issn=0973-709x&year=2023&month=January&volume=17&issue=1&page=EC10-EC14&id=17321
3. Vermeersch P, Van den Bergh K, Blockmans D, Westhovens R, Bossuyt X. Anti-Golgi autoantibodies are not clinically associated with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet] 2011;70(1):234-5. DOI: 10.1136/ard.2009.126391
4. Staub HL, Souza F, Chan EK, von Mühlen CA. Anti-Golgi antibodies in adult Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(2):275-6.
5. Stinton LM, Eystathiou T, Selak S, Chan EKL, Fritzler MJ. Autoantibodies to protein transport and messenger RNA processing pathways: endosomes, lysosomes, Golgi complex, proteasomes, assemblyosomes, exosomes, and GW bodies. *Clin Immunol* [Internet] 2004;110(1):30-44. Disponible en: DOI: 10.1016/j.clim.2003.10.005



Imagen/Infografía

Validación de urgencias en los laboratorios clínicos: situación actual

Validation of emergency testing in clinical laboratories: current situation

Santiago Prieto Menchero, Daniel Pineda Tenor, Laura Criado Gómez

Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia (CCGSE) de la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML)

Recibido: 27/12/2024
Aceptado: 27/12/2024

Correspondencia: Santiago Prieto Menchero. Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML). C/ del Condado de Treviño, 2. Portal 2, Local 1. 28033 Madrid
e-mail: santiagoprmen@outlook.es

La validación de resultados en el ámbito de urgencias es clave para garantizar la calidad y la seguridad en el laboratorio clínico. Este proceso verifica la consistencia y la pertinencia clínica de los resultados antes de su emisión.

El objetivo de este artículo es evaluar los protocolos de validación implementados, las opiniones de los profesionales y las áreas de mejora en laboratorios clínicos de urgencias a nivel nacional.

Se realizó una encuesta con 101 laboratorios participantes y se recogieron datos, entre otros, sobre prácticas de validación, normas de calidad aplicadas y gestión del POCT (*Point-of-Care Testing*).

La validación facultativa o delegada es la práctica más habitual. Solo el 11 % considera el proceso com-

pletamente controlado, mientras que el 80 % identifica áreas de mejora. Las normas ISO 9000 e ISO 15189 predominan como estándares de calidad, aunque en algunos casos no se sigue ningún estándar. En cuanto al POCT, un porcentaje significativo de laboratorios señala deficiencias en su control y validación. Las modalidades de guardia de presencia se valoran como las más seguras para los pacientes y el personal.

La validación de urgencias presenta un desarrollo heterogéneo, con necesidad de mayor estandarización y control en procesos y herramientas tecnológicas. Se requiere fortalecer la formación en validación delegada y garantizar la integración de estándares de calidad para mejorar la seguridad y eficiencia del laboratorio clínico (Figs. 1-4).

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00245

Prieto Menchero S, Pineda Tenor D, Criado Gómez L. Validación de urgencias en los laboratorios clínicos: situación actual. Rev Med Lab 2024;5(3):121-126



Figura 1 –

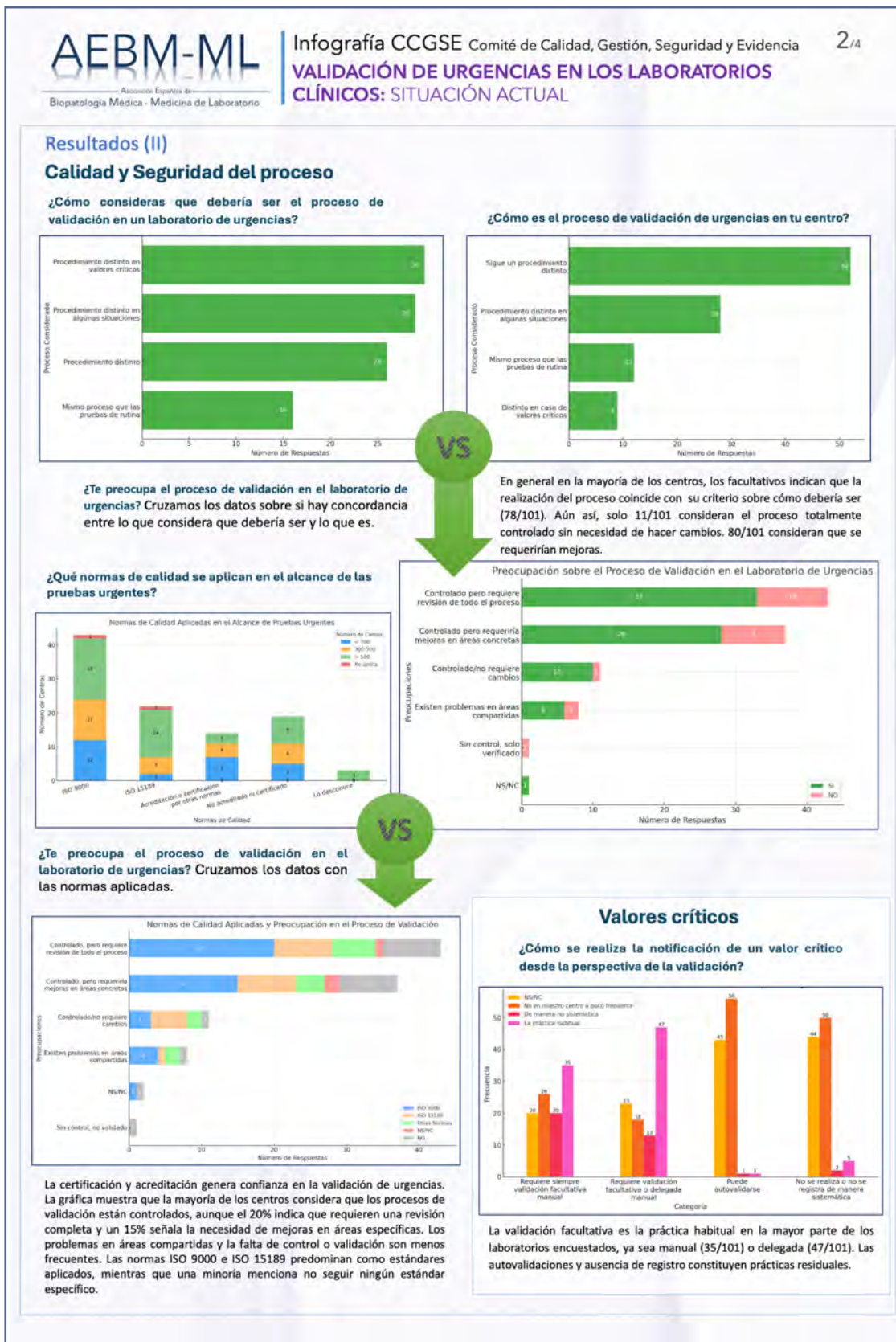


Figura 2 –

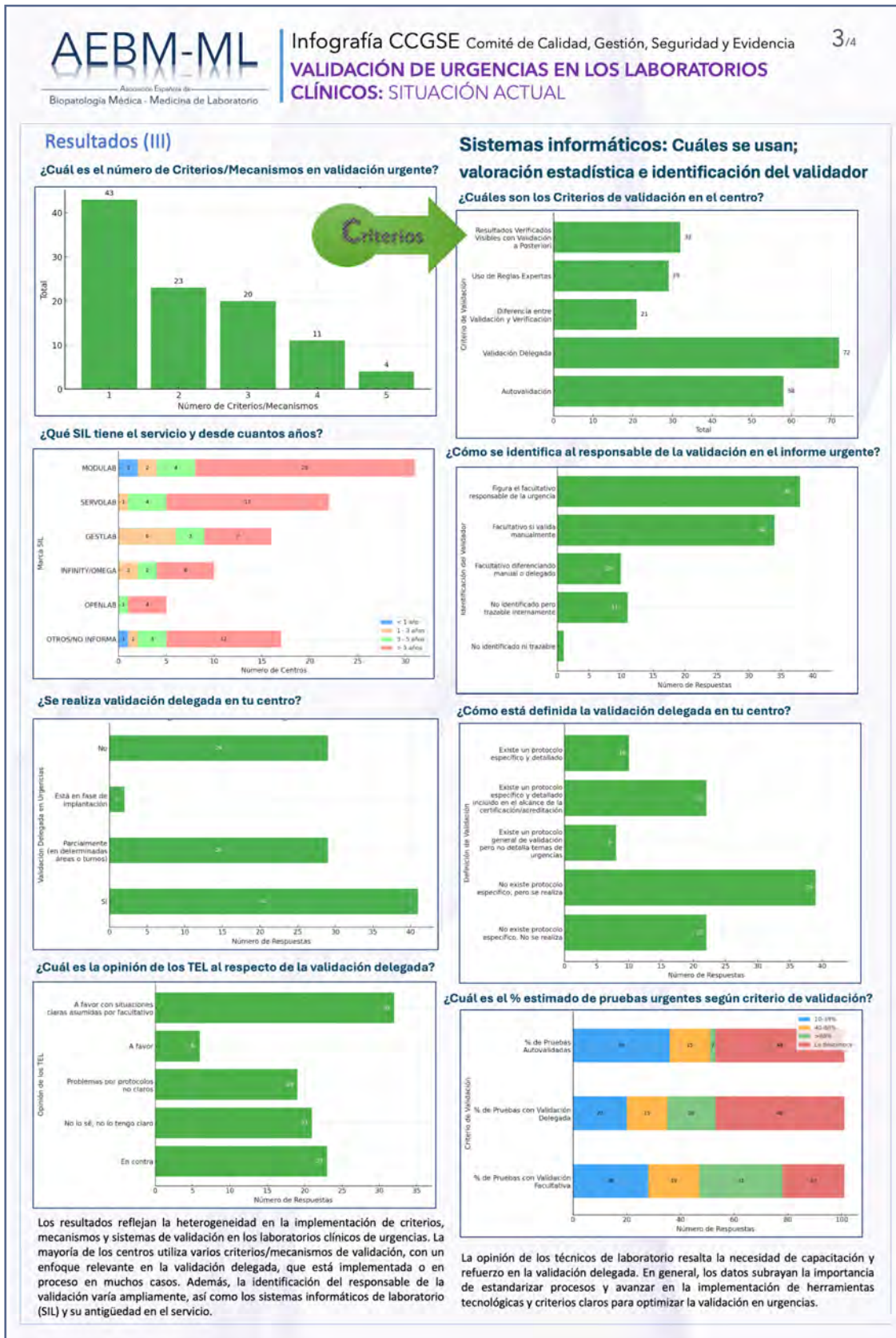


Figura 3 –

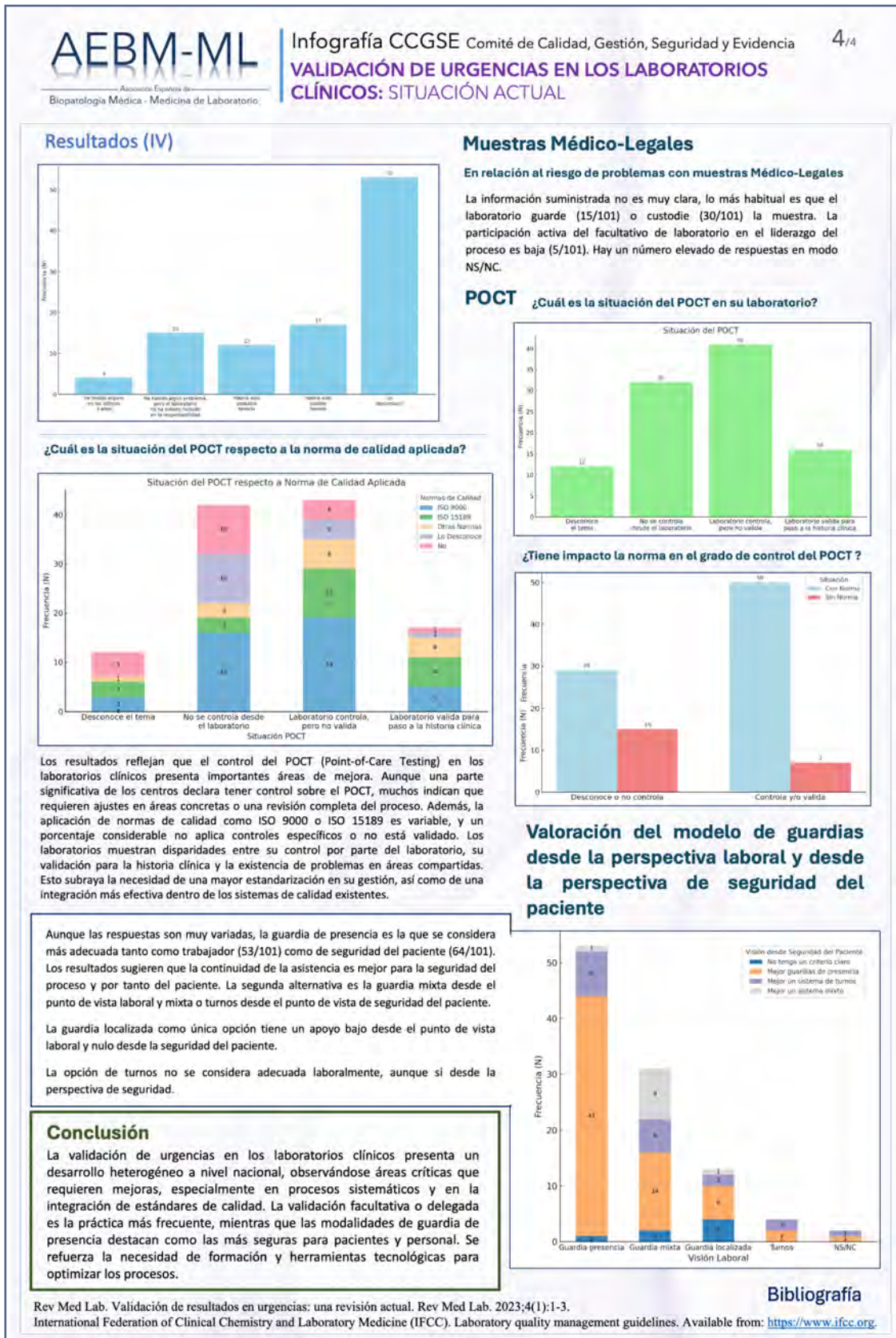


Figura 4 –

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Laboratory quality management guidelines. Available from: <https://www.ifcc.org>
2. Prieto Menchero S. La validación en el laboratorio de urgencias. *Rev Med Lab* 2023;4(1):1-3. DOI: 10.20960/revmedlab.00183

Réplica al artículo: "Cristales de nitrofuratoína en orina"

Reply to the article: "Nitrofurantoin crystals in urine"

Sr. Director:

Nos dirigimos a usted en relación con el artículo titulado "Cristales de nitrofurantoina en orina" publicado recientemente en su revista (1). Tras leer el artículo con detenimiento, hemos detectado un error en la identificación del tipo de cristales que consideramos importante señalar y corregir.

Los cristales urinarios identificados en el citado artículo como de nitrofurantoina corresponden, en realidad, a cristales de fosfato amónico magnésico hexahidrata-

do (FAM) o estruvita. Varios motivos han podido llevar a esta confusión. En primer lugar, la gran diversidad morfológica de los cristales de FAM (Fig. 1) supone una dificultad en su identificación (2,3). En segundo lugar el método utilizado en su identificación (cromatografía líquida de intercambio catiónico) es inadecuado. Todo parece indicar que la nitrofurantoina detectada podría corresponder a la que se encuentra disuelta en la orina, lo que no implica que los cristales observados correspondan, inequívocamente, a este compuesto. Cuando se presentan dudas en la identificación de los cristales,



Figura 1 – Variantes morfológicas poco frecuentes de los cristales de fosfato amónico magnésico. Fotografía obtenida en campo claro (x400) en la que se observan agregados de cristales de fosfato amónico magnésico formando rosetas, morfología en pinza de gran tamaño y forma rectangular adherida a la misma.

el método recomendado es la espectrometría de infrarrojo en el sedimento obtenido poscentrifugación (2).

La nitrofurantoina es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la cistitis aguda no complicada y su uso se ha asociado a cambios en la coloración de la orina, nefritis intersticial, pero no a la presencia de cristaluria (3). A pesar de que algunas publicaciones la citan como causa de cristaluria ninguna de ellas muestra imágenes de la misma ni han realizado algún tipo de estudio que permitan su identificación inequívoca, limitándose, en todos los casos, a la sospecha clínica (4). Por otro lado, dada la elevada solubilidad de la nitrofurantoina (5) se precisaría de dosis muy elevadas o un cuadro de deshidratación intenso que pudiese justificar, ni que fuese teóricamente, la sospecha de estos cristales, pero en el artículo no existe ningún tipo de información clínica al respecto.

Coincidimos con los autores sobre la importancia del estudio de la cristaluria ya que permite detectar enfermedades genéticas potencialmente graves, nefropatías cristalinas causantes de enfermedad renal crónica o de fracaso renal agudo o predecir la recurrencia de la enfermedad litiásica. Aprovechamos la oportunidad para remarcar la importancia de participar en programas de control de calidad y de formación continuada específicos para así mejorar la identificación de cristales en orina y en consecuencia la atención a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lepe-Balsalobre E, Fuentes-Cantero S, Rico-Rodríguez M. Cristales de nitrofurantoina en orina. *Rev Med Lab* 2024;5(2):69-70. DOI: 10.20960/revmedlab.00179
2. Daudon M, Frochot V. Crystalluria. *Clin Chem Lab Med* 2015;53 Suppl 2:s1479-87. DOI: 10.1515/ccclm-2015-0860
3. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol* 2024;86(1):27-41. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.03.035
4. Macdonald JB, Macdonald ET. Nitrofurantoin crystalluria. *Br Med J* 1976;2(6043):1044-5. DOI: 10.1136/bmj.2.6043.1044-a
5. Chen LK, Cadwallader DE, Jun HW. Nitrofurantoin solubility in aqueous urea and creatinine solutions. *J Pharm Sci* 1976;65(6):868-72. DOI: 10.1002/jps.2600650617

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Sílvia Gràcia-Garcia, Noèlia Lopera Camba
Laboratori de Litiasi – Bioquímica. Servei de
Laboratoris. Fundació Puigvert. Barcelona