

- REVISTA DE -  
**MEDICINA DE  
LABORATORIO**

ISSN (versión papel): 2660-7484

ISSN (versión electrónica): 2660-7638

Vol. 2 Núm. 3 | septiembre-diciembre 2021 | Págs. 89-124

**Editorial**

Una imagen vale más... ..... 89  
*L. F. Sáenz Mateos*

**Original**

Factores pronósticos de muerte en pacientes con infección  
por SARS-CoV-2 ingresados en UCI ..... 91  
*R. Rubio-Sánchez, M. C. Esteban de Celis, M. Zárate, M. Giménez Blanco,  
M. M. Vitoria Peñas*

**Revisión**

Estudio de la alfa-talasemia en el laboratorio clínico: genotipos-  
fenotipos de interés clínico y su abordaje diagnóstico ..... 100  
*H. López-Escribano, A. Hervás-Romero*

**Casos Clínicos**

Disomía monoparental en anemia de Fanconi ..... 109  
*B. Nafría Jiménez, L. Martínez González*

Importancia de la citología en los líquidos biológicos. Estudio  
de adenocarcinoma en líquido pericárdico ..... 113  
*Y. Douhal, A. Villar Fernández, M. J. Gaspar Blázquez, R. Granados Carreño,  
T. J. Pascual Durán*

Elevación aislada e inexplicable de aspartato aminotransferasa . 116  
*P. Sirera Sirera, C. Jiménez García, Á. Esteban Rodríguez, L. Llorca Tolón,  
S. Lorenzo García*

**Imágenes/Infografías**

Carcinomatosis meníngea: hallazgo de células malignas en el líquido  
cefalorraquídeo ..... 119  
*M. G. García Arévalo, J. M. Adell Ruiz de León, J. Maroto García*

*Balantidium coli* y *Schistosoma haematobium* en orina ..... 121  
*A. Pérez-Aljja Fernández, S. Valderrama Sanz, M. P. Casas Hidalgo*

Células peludas para reconocer una leucemia crónica ..... 123  
*B. Nafría Jiménez*

©AEBM-ML (2021)  
©AEFA (2021)  
©Arán Ediciones, S.L. (2021)

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-14367-2021

#### Edición y administración:



Arán Ediciones, S.L.  
Castelló, 128, 1.º  
Tel. +34 91 745 17 29  
28006 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.  
Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid (España) - Teléfono: +34 91 745 17 29  
Correo electrónico: [suscripc@grupoaran.com](mailto: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.

## DIRECTOR

Dr. Fernando Bandrés Moya  
(Universidad Complutense de Madrid, Madrid)  
bandres@ucm.es

## Equipo Directivo

### EDITORA JEFE

Dra. M.<sup>a</sup> del Rosario Caro Narros  
(Complejo Asistencial de Segovia, Segovia)  
rcaro@saludcastillayleon.es

### EDITORES

Dr. Vicente Morales Elipe  
(Hospital General Universitario de Ciudad Real,  
Ciudad Real)  
vmelipe@sescam.jccm.es

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

## 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 Estechea  
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.<sup>a</sup> 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



Santiago Prieto Menchero

**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. 2 Núm. 3 | septiembre-diciembre 2021

## Sumario

### Editorial

Una imagen vale más... ..... 89  
*L. F. Sáenz Mateos*

### Original

Factores pronósticos de muerte en pacientes con infección por SARS-CoV-2  
ingresados en UCI ..... 91  
*R. Rubio-Sánchez, M. C. Esteban de Celis, M. Zárate, M. Giménez Blanco,  
M. M. Viloria Peñas*

### Revisión

Estudio de la alfa-talasemia en el laboratorio clínico: genotipos-fenotipos  
de interés clínico y su abordaje diagnóstico ..... 100  
*H. López-Escribano, A. Hervás-Romero*

### Casos Clínicos

Disomía monoparental en anemia de Fanconi ..... 109  
*B. Nafría Jiménez, L. Martínez González*

Importancia de la citología en los líquidos biológicos. Estudio  
de adenocarcinoma en líquido pericárdico ..... 113  
*Y. Douhal, A. Villar Fernández, M. J. Gaspar Blázquez, R. Granados Carreño,  
T. J. Pascual Durán*

Elevación aislada e inexplicable de aspartato aminotransferasa ..... 116  
*P. Sirera Sirera, C. Jiménez García, Á. Esteban Rodríguez, L. Llorca Tolón,  
S. Lorenzo García*

### Imágenes/Infografías

Carcinomatosis meníngea: hallazgo de células malignas en el líquido  
cefalorraquídeo ..... 119  
*M. G. García Arévalo, J. M. Adell Ruiz de León, J. Maroto García*

*Balantidium coli* y *Schistosoma haematobium* en orina ..... 121  
*A. Pérez-Alija Fernández, S. Valderrama Sanz, M. P. Casas Hidalgo*

Células peludas para reconocer una leucemia crónica ..... 123  
*B. Nafría Jiménez*



- REVISTA DE -  
**MEDICINA DE  
LABORATORIO**

www.revistamedicinadelaboratorio.es

Vol. 2 No. 3 | September-December 2021

## Summary

### Editorial

An image is worth more... ..... 89  
*L. F. Sáenz Mateos*

### Original

Prognostic factors for death in patients with SARS-CoV-2 infection admitted to the ICU ..... 91  
*R. Rubio-Sánchez, M. C. Esteban de Celis, M. Zárate, M. Giménez Blanco, M. M. Viloría Peñas*

### Review

Study of alpha-thalassemia in the clinical laboratory: genotypes-phenotypes of clinical interest and their diagnostic approach ..... 100  
*H. López-Escribano, A. Hervás-Romero*

### Case Reports

Monoparental disomy in Fanconi anemia ..... 109  
*B. Nafría Jiménez, L. Martínez González*

The importance of cytology in biological fluids. Study of adenocarcinoma in pericardial fluid ..... 113  
*Y. Douhal, A. Villar Fernández, M. J. Gaspar Blázquez, R. Granados Carreño, T. J. Pascual Durán*

Isolated increase in aspartate aminotransferase due to macroenzyme ..... 116  
*P. Sirera Sirera, C. Jiménez García, Á. Esteban Rodríguez, L. Llorca Tolón, S. Lorenzo García*

### Images/Infographics

Meningeal carcinomatosis: finding of malignant cells in the cerebrospinal fluid ... 119  
*M. G. García Arévalo, J. M. Adell Ruiz de León, J. Maroto García*

*Balantidium coli* and *Schistosoma haematobium* in urine ..... 121  
*A. Pérez-Alija Fernández, S. Valderrama Sanz, M. P. Casas Hidalgo*

Hairy cells to recognize a chronic leukemia ..... 123  
*B. Nafría Jiménez*



## **Una imagen vale más...**

### *An image is worth more ...*

Los profesionales de la medicina de laboratorio nos enfrentamos a la dificultad de dar a conocer nuestros resultados en el mundo actual. Se puede ser un gran investigador realizando grandiosas hipótesis y llegar a un nivel sublime en la aplicación del método científico, pero comunicar nuestros resultados puede convertirse en un camino un tanto espinoso, más aún cuando el mundo actual se mueve en una especie de perfeccionamiento del vocabulario científico y surgen palabras muy complejas como manifestación de dichos cambios. Y es que no debemos olvidar que el objetivo del trabajo científico y de su publicación es el de buscar soluciones a los problemas y que sean conocidos por todos: comunidad científica, profesionales y la sociedad en general.

El primer libro que se conoce, inscrito en una tablilla de arcilla de alrededor del 4000 a. C., anterior al Génesis en unos 2000 años, es un relato caldeo del diluvio (1). El primer medio utilizado en forma masiva fue el papiro alrededor del año 2000 a. C., luego en el año 190 a. C., se utilizó el pergamino. Las primeras bibliotecas fueron hechas por los griegos, 50 años a.C. en Éfeso y Pérgamo (lo que es hoy Turquía) (2). En el año 105 de nuestra era los chinos inventaron el papel, luego vino la imprenta de Gutenberg en el año 1455.

La humanidad ha sido capaz de comunicarse desde hace miles de años. Sin embargo, la comunicación científica, tal como hoy la conocemos, es relativamente nueva. Las primeras revistas científicas se publicaron solo hace 300 años: en 1665 la *Journal des Sçavans* en Francia y las *Philosophical transactions of the Royal Society of London* en Inglaterra (3). Los artículos descriptivos predominaban en dichas revistas, guardando en muchas ocasiones un orden cronológico de las observaciones realizadas. Este estilo de la ciencia del pasado se puede encontrar a día de hoy en apartados de cartas al editor o en informes médicos de casos clínicos en algunas de las revistas actuales. Es con la teoría microbológica de las enfermedades en el siglo XIX, teniendo como protagonistas a Pasteur y Koch, cuando se hizo necesario describir en forma detallada la metodología, acallando a los fanáticos de la generación espontánea y el dogma de la reproducibilidad se hizo central (2,3).

No obstante, la ciencia moderna es muy distinta de la ciencia del pasado. En 1972 el American National Standards Institute estableció como norma para la presentación de artículos científicos el formato IMRYD (introducción, métodos, resultados y discusión), permitiendo en la actualidad acceder a datos publicados en diferentes revistas de forma uniforme, concisa y comprensible. Este formato tiene una gran popularidad en las ciencias biomédicas y se utiliza en la realización de tesis doctorales, trabajos fin de grado, másteres, conferencias y ensayos de divulgación en revistas académicas (4). Pero además, la ciencia se ha institucionalizado y es una profesión más, con sus propias normas de acceso y sus reglas implícitas y explícitas.

La finalidad esencial de un artículo científico es la de comunicar los resultados de investigaciones, ideas y debates de una manera clara, concisa y fidedigna, por lo menos así lo señala la Unesco en su guía para la redacción de artículos científicos (5).

Hay una frase que se le atribuye a Sir James Barrie que dice que “el hombre de ciencia parece ser el único que tiene hoy algo que decir, y el único que no sabe cómo decirlo” (3), y es que el científico actual requiere de destrezas, habilidades creativas y principalmente divulgadoras para que sus descubrimientos lleguen a la sociedad y esta se percate de la importancia que tiene la ciencia en su día a día.

Es vital que la sociedad demande ciencia, pues esta siempre se ha enfrentado a dificultades económicas, ideológicas y de regulación a lo largo de la historia de la humanidad. Sin embargo, ya hemos visto que ante una pandemia que no entiende de barreras ni fronteras ni nacionalidades, con gran impacto en la sanidad y en la economía, todo el planeta se ha puesto en manos de la ciencia, sin duda, un ariete que acaba de iniciar el camino hacia el fin de la pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2.

Por tanto, la ciencia actual exige colaboración, regulación, innovación, unión, pero también tiene el deber de comunicar y divulgar el conocimiento, y de una manera lo más comprensible posible. Por estas razones nació un 21 de diciembre del año 2015 la revista *Laboratory Medicine at a glance*, con una presentación en la que relatábamos que continuamente nos encontramos con casos clínicos que se salen de lo común, resultados particularmente significativos o imágenes que incluso resultan dignas de admirar y, por qué no, de compartir. Animábamos a participar de esta iniciativa a fin de confeccionar, entre todos los profesionales de la Medicina de Laboratorio, publicaciones donde tengan cabida todos estos casos y pudiéramos exponer todas estas imágenes de merecida admiración, que además nos permitieran profundizar en el conocimiento científico de nuestras especialidades. Y lo hemos hecho durante casi 6 años con 16 volúmenes, con la esperanza no solo de que gusten al lector, sino principalmente para que le sean útiles.

En base a esa demanda de colaboración y unión, y con la intención de sumar y aportar una nueva forma de comunicar y divulgar el conocimiento, simplificando el lenguaje y centrando el mensaje en una imagen, *Laboratory Medicine at a glance* se integra en la *Revista de Medicina de Laboratorio*. Porque una imagen vale más que mil palabras, unidos llegaremos más lejos y la sociedad actual, y principalmente una parte vulnerable de ella, como son los pacientes, así lo demanda.

*“Si usted va a describir la verdad, deje la elegancia al sastre”, Albert Einstein.*

Luis Francisco Sáenz Mateos

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Rafael Méndez. Lorca, Murcia. Presidente del Comité de Formación Continuada de la AEBM-ML. Vocal de Sanidad del Ilustrísimo Colegio de Biólogos de la Región de Murcia. Murcia

*Conflictos de interés: el autor no declara ningún conflicto de interés.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tuchman BW. The book. Conferencia organizada por el Centro del Libro de la Biblioteca del Congreso y la Liga de Autores de los Estados Unidos. Biblioteca del Congreso, Washington, DC; 1980.
2. Day RA. Cómo escribir y publicar trabajos científicos. 3.ª ed. Washington; Organización Panamericana de la Salud; 2005.
3. Andrea Villagrán T, Paul R, Harris D. Algunas claves para escribir correctamente un artículo científico. *Rev Chil Pediatr* 2009;80(1):70-8.
4. Camps D. El artículo científico: desde los inicios de la escritura al IMRYD. *Archivos de Medicina* 2007;3(5).
5. Unesco. Guía para la redacción de artículos científicos destinados a la publicación. 2.ª ed. París: Unesco; 1983.



**Original**

**Factores pronósticos de muerte en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en UCI**

*Prognostic factors for death in patients with SARS-CoV-2 infection admitted to the ICU*

*Ricardo Rubio-Sánchez, María del Carmen Esteban de Celis, Mariagracia Zárate, Marta Giménez Blanco, María del Mar Viloria Peñas*

UGC Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

**Recibido:** 21/07/2021  
**Aceptado:** 29/12/2021

**Correspondencia:** Ricardo Rubio-Sánchez. UGC Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Virgen de Valme. AGS Sur de Sevilla. Ctra. de Cádiz, km. 548,9. 41014 Sevilla  
e-mail: ricrubsan@gmail.com

**Palabras clave:**

COVID-19. Laboratorio. Pronóstico. SARS-CoV-2. UCI.

**RESUMEN**

**Introducción:** la infección por SARS-CoV-2 ha generado un impacto sin precedentes en la salud pública a nivel mundial. El objetivo de este estudio fue la identificación de factores pronósticos de muerte en pacientes con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) para predecir el curso de la infección en las etapas críticas.

**Métodos:** estudio descriptivo en el que se incluyen pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en la UCI de un hospital de área (Sevilla, España) entre el 25 de agosto de 2020 y el 21 de mayo de 2021. Los pacientes fueron clasificados en recuperados y fallecidos, en función del desenlace de su estancia en UCI. Se realizó un análisis multivariante para conocer los factores pronósticos de muerte.

**Resultados:** la población de este estudio incluyó a 164 pacientes, con una mediana de edad de 71 años, siendo la tasa de mortalidad del 65,9 %. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la edad y algunos parámetros de laboratorio (leucocitos, neutrófilos, hematíes, urea y potasio) en el momento del ingreso en UCI. Los parámetros con mayor asociación a la muerte de los pacientes fueron una edad superior a 63 años, neutrófilos  $> 10,2 \times 10^9/L$ , urea  $> 7,2 \text{ mmol/L}$  y hematíes  $\leq 4,7 \times 10^{12}/L$ .

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00090

Rubio-Sánchez R, Esteban de Celis MC, Zárate M, Giménez Blanco M, Viloria Peñas MM. Factores pronósticos de muerte en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en UCI. Rev Med Lab 2021;2(3):91-99

**Conclusiones:** los factores pronósticos de muerte en pacientes con COVID-19 ingresados en UCI identificados en este estudio (edad, neutrófilos, urea y hematíes) pueden ser empleados para predecir el curso de la infección en las etapas críticas, permitiendo a los clínicos adelantarse al posible desenlace de la enfermedad.

#### Keywords:

COVID-19. Laboratory. Prognostic. SARS-CoV-2. ICU.

## ABSTRACT

**Background:** the SARS-CoV-2 infection has had an unprecedented impact on public health worldwide. The aim of this study was to identify prognostic factors for death in COVID-19 patients admitted to intensive care units (ICU) to predict the course of infection in critical stages.

**Methods:** a descriptive study including patients with SARS-CoV-2 infection admitted to the ICU of an area hospital (Seville, Spain) was carried out between August 2020 and May 2021. Patients were classified into recovered and deceased, depending on the outcome of their ICU stay. A multivariate analysis was performed to determine prognostic factors for death.

**Results:** the study population included 164 patients with a median age of 71 years old and a mortality rate of 65.9 %. Statistically significant differences were found between the two groups in age and some laboratory parameters (leukocytes, neutrophils, red blood cells, urea, and potassium) at ICU admission. The parameters most associated with patient death were age > 63 years, neutrophils >  $10.2 \times 10^9/L$ , urea > 7.2 mmol/L, and red blood cells  $\leq 4.7 \times 10^{12}/L$ .

**Conclusions:** the prognostic factors for death in patients with COVID-19 admitted to the ICU identified in this study (age, neutrophils, urea, and red blood cells) can be used to predict the course of infection at critical stages, allowing clinicians to anticipate the possible outcome of the disease.

## INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es el betacoronavirus responsable de la enfermedad infecciosa COVID-19 que se caracteriza, sobre todo, por neumonía intersticial bilateral en los pacientes más graves (1). Desde la declaración de la pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020, el SARS-CoV-2 ha ocasionado un gran impacto tanto en la salud pública, causando millones de muertes, como en la prestación de servicios sanitarios a nivel mundial, obligando a los países a tomar decisiones sin precedentes (2).

Las características clínicas de esta infección abarcan un amplio espectro, desde cuadros asintomáticos o con síntomas leves (tos seca, congestión nasal, fiebre, dolor de garganta, dolor muscular, anosmia y ageusia) hasta casos graves de neumonía. Un alto porcentaje de los pacientes requiere ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI) debido a la rápida progresión hacia un estado crítico que incluye síndrome de distrés respiratorio agudo, *shock* séptico, acidosis metabólica y coagulopatía, entre otros, y que finalmente puede conllevar a la muerte en muchos pacientes (3). Esto ocurre, sobre todo, en personas de edad avanzada o con comorbilidades subyacentes, por lo que es de especial importancia el estudio de biomarcadores que permitan la identificación de los pacientes con mayor

probabilidad de infección severa y muerte por COVID-19.

Entre los parámetros de laboratorio que se han asociado con más frecuencia con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 se encuentran los niveles disminuidos de linfocitos y las concentraciones elevadas de leucocitos, PCR, PCT y dímero D, entre otros (1,4,5). El objetivo de este estudio ha sido describir las características clínicas y los parámetros de laboratorio de pacientes ingresados en UCI con infección por SARS-CoV-2 para identificar factores pronósticos de muerte que permitan adelantar la atención sanitaria necesaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio y pacientes

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en el que se incluyen pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en la UCI de un hospital de área con 591 camas (Sevilla, España) entre el 25 de agosto de 2020 y el 21 de mayo de 2021. Este trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Sevilla Sur (N.º 1447-N-20) y cumple los principios éticos de la Declaración de Helsinki (6).

Los criterios de inclusión empleados fueron: pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), en el analizador BD MAX (BD, Nueva Jersey, EE. UU.), y con una analítica completa (perfil COVID-19) previa a su ingreso en UCI debido a neumonía bilateral. Se excluyeron del estudio los pacientes con alteraciones en los resultados de la analítica debido a la hemólisis del suero y aquellos que fallecieron por una causa principal diferente a la COVID-19.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron clasificados en dos grupos en función del desenlace de su estancia en UCI: pacientes recuperados (recibieron el alta hospitalaria) y pacientes fallecidos.

## Datos recogidos

Los datos demográficos, comorbilidades, información clínica y resultados de laboratorio fueron recogidos de la historia clínica digital de los pacientes. Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Datos demográficos: edad y sexo.
- Duración de la estancia en UCI y desenlace.
- Información de interés: fumador y obesidad.
- Comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, dislipemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, patología tiroidea, insuficiencia renal crónica, cáncer, accidente cerebrovascular, enfermedad hepática y anemia.
- Tratamiento farmacológico: corticoides, anakinra, tocilizumab, remdesivir, sarilumab y ciclosporina.
- Intervenciones en UCI: intubación orotraqueal (IOT), traqueostomía, posición decúbito prono, administración de aminas vasoactivas y hemodiafiltración (HDF).
- Infecciones nosocomiales: bacteriemia, fungemia y neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM).
- Parámetros analíticos del perfil COVID-19: leucocitos, linfocitos, neutrófilos, hematíes, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, velocidad de sedimentación globular (VSG), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), dímero D, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, bilirrubina total, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST),  $\gamma$ -glutamilttransferasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), ferritina e interleucina-6 (IL6).

## Análisis de laboratorio

Se recogieron muestras de sangre por venopunción en tres tubos diferentes: uno con el anticoagulante EDTA para el recuento de células sanguíneas y parámetros hematológicos, empleando el analizador Sysmex XN-2000 (Sysmex, Kobe, Japón); otro tubo con citrato sódico para el estudio del TP, TTPA y dímero D

en el analizador Sysmex CS-5100 (Sysmex, Kobe, Japón); y un último tubo con heparina de litio para el análisis en plasma de parámetros bioquímicos en el analizador modular Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suiza) mediante fotometría (glucosa, urea, creatinina, bilirrubina total, ALT, AST, GGT y LDH), inmunoturbidimetría (PCR) o electroquimioluminiscencia (PCT, ferritina e IL-6).

## Análisis estadístico

Los datos fueron procesados con el programa SPSS Statistics 25.0 (IBM, Chicago, EE. UU.). Las variables categóricas se describen utilizando el valor absoluto (n) y los porcentajes (%); la comparación de estas variables entre los dos grupos se realizó mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Las variables continuas se expresan como la mediana y el intervalo intercuartílico (IQR). Estas variables fueron comparadas en ambos grupos utilizando la prueba t de Student si la distribución era normal o U de Mann-Whitney si la distribución no era normal; la normalidad de las variables se determinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizaron análisis univariantes y multivariantes de factores pronósticos de muerte utilizando la regresión logística. En el análisis multivariante se empleó el método “pasos sucesivos hacia atrás (condicional)”, incluyendo en el paso inicial todas las variables que mostraron una asociación univariante con un valor  $p < 0,05$ . Como criterio de salida para la sucesiva exclusión de variables del modelo multivariante se estableció un valor  $p > 0,10$ . El riesgo de *exitus* atribuido a cada variable se expresa mediante la *odds ratio* (OR), junto al intervalo de confianza (IC) al 95 %.

El punto de corte de cada variable utilizado en la regresión logística fue el que mostraba mayor índice de Youden en la curva de la característica operativa del receptor (ROC). El área bajo la curva (AUC), la sensibilidad y la especificidad de los parámetros incluidos en la regresión logística también se analizaron mediante la curva ROC. El nivel de significación estadística se estableció en un valor  $p < 0,05$  en todos los análisis estadísticos realizados.

## RESULTADOS

La población incluida en este estudio está compuesta por 164 pacientes con edades comprendidas entre 32 y 83 años (mediana = 71), siendo 120 hombres (73,2 %) y 44 mujeres (26,8 %). El 34,1 % (56/164) fueron pacientes que se recuperaron y recibieron el alta hospitalaria mientras que el 65,9 % (108/164) acabó falleciendo durante su ingreso en la UCI. La duración media de la estancia en UCI fue de 17 días, siendo el máximo 78 días. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la edad, siendo la mediana 63 años en los pacientes recuperados y 73 años en los pacientes fallecidos.

La hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente (67,1 %), seguida de la diabetes *mellitus* (40,2 %). El 39 % de los pacientes era fumador o había fumado alguna vez en la vida mientras que el 28 % eran pacientes obesos. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las comorbilidades analizadas; tampoco en el sexo, en si son fumadores o si tienen obesidad. Los datos demográficos, información de interés y comorbilidades de los pacientes se recogen en la tabla I.

La mayoría de los medicamentos administrados en pacientes graves con COVID-19 estaban en fase de investigación y su utilización seguía criterios incluidos en el protocolo de manejo clínico del hospital. Solo remdesivir estaba autorizado para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, en pacientes mayores de 12 años con neumonía y requerimiento de oxígeno suplementario.

Los medicamentos más utilizados para la COVID-19 durante la estancia en UCI en nuestro hospital fueron los corticoides sistémicos (dexametasona y metilprednisolona) (98,8 %), seguidos de anakinra (54,9 %) y tocilizumab (19,5 %). Los medicamentos menos utilizados fueron remdesivir (7,3 %), sarilumab (6,1 %) y ciclosporina (1,2 %). En uno de los pacientes se optó por la limitación del esfuerzo terapéutico al considerar que la administración de medicamentos no tendría un beneficio clínico significativo. El tratamiento farma-

cológico utilizado no influyó significativamente en la evolución y desenlace de los pacientes.

Entre las intervenciones realizadas en UCI a los pacientes graves con infección por SARS-CoV-2 destaca la IOT, realizada en el 86,6 % de los casos. Otros de los procedimientos más utilizados fueron la administración de aminas vasoactivas (81,7 %) y la colocación de los pacientes en posición decúbito prono (79,3 %). Los procedimientos menos utilizados fueron la HDF (24,4 %) y la traqueostomía (22,0 %).

El 36,6 % de los pacientes desarrolló durante su ingreso en UCI bacteriemia o fungemia, siendo las bacterias más frecuentemente aisladas en los hemocultivos *Staphylococcus aureus* (16 casos) y *Enterococcus faecalis* (16 casos). La distribución de los agentes etiológicos y el número de pacientes se detalla en la figura 1. De los casos de *Staphylococcus aureus*, 4/16 (25,0 %) estaban causados por bacterias resistentes a meticilina (SAMR). Por su parte, 6/8 (75,0 %) *Enterobacter cloacae* y 4/8 (50,0 %) *Klebsiella pneumoniae* eran productoras de carbapenemasa del tipo OXA-48.

El 52,4 % de los pacientes desarrolló NAVM, siendo la bacteria más frecuente *Staphylococcus aureus* (18 casos) y el hongo más aislado en muestras respiratorias *Aspergillus niger* (14 casos). La distribución de los microorganismos responsables y el número de pacientes se detalla en la figura 2. De los 18 casos de *Staphylo-*

**Tabla I.**  
**Datos demográficos y antecedentes personales de los pacientes**

	Total n = 164	Recuperados n = 56	Fallecidos n = 108	p
Edad (años) (mediana, IQR)	82 (62-76)	63 (58-74)	73 (66-76)	0,011
Sexo (hombre/mujer)	120/44	38/18	82/26	0,434
Fumador (n, %)	64 (39,0)	20 (35,7)	44 (40,7)	0,658
Obesidad (n, %)	46 (28,0)	20 (35,7)	26 (24,1)	0,266
<b>Comorbilidades (n, %)</b>				
Hipertensión arterial	110 (67,1)	32 (57,1)	78 (72,2)	0,168
Diabetes <i>mellitus</i>	66 (40,2)	24 (42,9)	42 (38,9)	0,728
Dislipemia	54 (32,9)	16 (28,6)	38 (35,2)	0,546
Enfermedad cardiovascular	54 (32,9)	14 (25,0)	40 (37,0)	0,271
Enfermedad pulmonar	24 (14,6)	4 (7,1)	20 (18,5)	0,167
Patología tiroidea	22 (13,4)	8 (14,3)	14 (13,0)	0,868
Insuficiencia renal crónica	22 (13,4)	4 (7,1)	18 (16,7)	0,230
Cáncer	18 (11,0)	4 (7,1)	14 (13,0)	0,424
Accidente cerebrovascular	14 (8,5)	6 (10,7)	8 (7,4)	0,611
Enfermedad hepática	12 (7,3)	6 (10,7)	6 (5,6)	0,395
Anemia	12 (7,3)	6 (10,7)	6 (5,6)	0,395

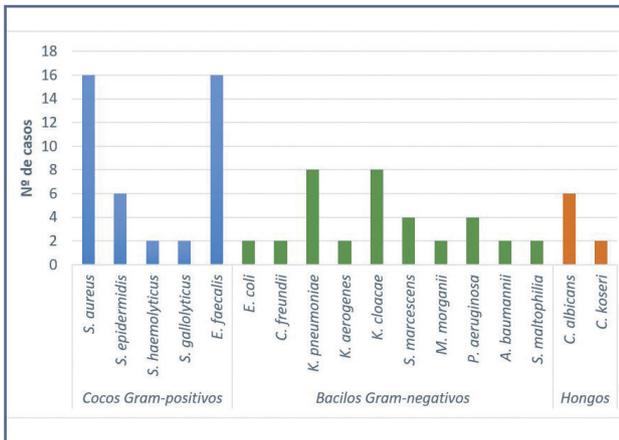


Figura 1 – Agentes etiológicos asociados a bacteriemia y fungemia.

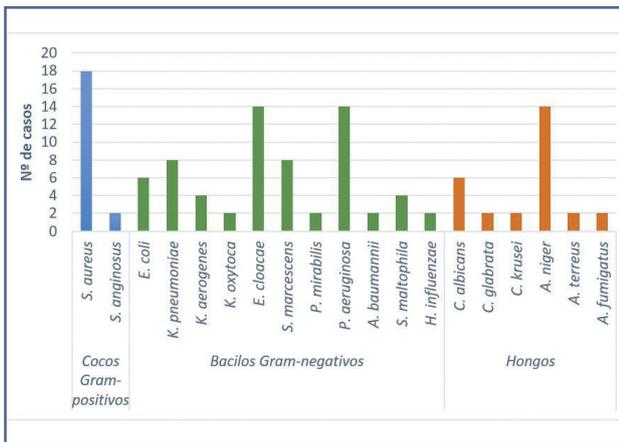


Figura 2 – Agentes etiológicos de los casos de NAVM.

*coccus aureus*, dos de ellos (11,1 %) eran SAMR. Por su parte, 10/14 (71,4 %) *Enterobacter cloacae* y 4/8 (50,0 %) *Klebsiella pneumoniae* eran productoras de carbapenemasa del tipo OXA-48.

La tabla II muestra los resultados de las pruebas de laboratorio en los dos grupos estudiados. Existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes recuperados y fallecidos en parámetros hematológicos (leucocitos, neutrófilos, hematíes) y bioquímicos (urea, potasio).

En el análisis multivariante, los parámetros en el momento del ingreso en UCI con mayor asociación a la muerte de los pacientes fueron una edad superior a 63 años (OR = 4,957; IC 95 % 1,421-17,288), neutrófilos > 10,2 × 10<sup>9</sup>/L (OR = 4,519; IC 95 % 1,197-17,062), urea > 7,2 mmol/L (OR = 3,610; IC 95 % 1,081-12,049) y hematíes ≤ 4,7 × 10<sup>12</sup>/L (OR = 3,333; IC 95 % 0,961-11,559). En el modelo de regresión logística, la edad presentó el mayor coeficiente, seguido de la concentración de neutrófilos en sangre.

En el análisis univariante se observa, en cambio, que la urea es el parámetro con mayor asociación con la muerte de pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en UCI (OR = 5,867; IC 95 % 2,125-16,200). Los resultados completos de la regresión logística, junto con el AUC, se muestran en la tabla III. La curva ROC de los factores pronósticos de *exitus* en UCI incluidos en el análisis multivariante se muestra en la figura 3.

Los puntos de corte con mayor índice de Youden obtenidos mediante la curva ROC fueron: edad > 63 años (sensibilidad 81,5 % y especificidad 53,6 %), neutrófilos > 10,2 × 10<sup>9</sup>/L (sensibilidad 53,7 % y especificidad 75,0 %), urea > 7,2 mmol/L (sensibilidad 81,5 % y especificidad 57,1 %) y hematíes ≤ 4,7 × 10<sup>12</sup>/L (sensibilidad 75,9 % y especificidad 53,6 %).

Tabla II  
Resultados de laboratorio en el momento del ingreso en UCI

	Total n = 164	Recuperados n = 56	Fallecidos n = 108	p
<b>Hematológicos (mediana, IQR)</b>				
Leucocitos (× 10 <sup>9</sup> /L)	10,68 (7,01-14,97)	8,95 (6,48-11,80)	12,10 (7,58-16,89)	0,024
Linfocitos (× 10 <sup>9</sup> /L)	0,76 (0,49-1,06)	0,87 (0,52-1,05)	0,68 (0,48-1,09)	0,398
Neutrófilos (× 10 <sup>9</sup> /L)	9,23 (5,92-13,46)	7,40 (5,54-10,24)	10,83 (6,34-15,17)	0,019
Hematíes (× 10 <sup>12</sup> /L)	4,53 (4,15-4,82)	4,75 (4,41-4,99)	4,43 (4,00-4,70)	0,024
Hemoglobina (g/L)	132 (120-144)	134 (123-150)	132 (114-142)	0,242
Hematocrito (%)	41 (37-44)	42 (38-45)	41 (36-44)	0,230
Plaquetas (× 10 <sup>9</sup> /L)	254 (181-321)	251 (203-310)	259 (167-327)	0,872
VSG (mm/h)	50 (21-78)	45 (11-75)	57 (22-80)	0,318

(Continúa en la página siguiente)

**Tabla II (Cont.)**  
**Resultados de laboratorio en el momento del ingreso en UCI**

	<b>Total n = 164</b>	<b>Recuperados n = 56</b>	<b>Fallecidos n = 108</b>	<b>p</b>
<b>Hemostáticos (mediana, IQR)</b>				
TP (s)	12,6 (12,0-13,7)	12,4 (12,0-13,1)	12,9 (12,1-14,3)	0,051
TTPA (s)	33,3 (28,4-37,0)	33,2 (28,6-37,8)	33,3 (28,2-37,0)	0,784
Dímero D (mg/L)	1,17 (0,62-4,43)	0,91 (0,56-2,45)	1,21 (0,66-6,98)	0,319
<b>Bioquímicos (mediana, IQR)</b>				
Glucosa (mmol/L)	8,6 (6,6-11,9)	9,4 (7,4-12,5)	8,2 (6,4-11,9)	0,273
Urea (mmol/L)	8,8 (6,2-11,8)	7,0 (5,2-11,3)	9,7 (7,5-13,0)	0,016
Creatinina (µmol/L)	82,2 (63,6-114,0)	69,8 (57,5-95,5)	89,3 (68,1-119,3)	0,056
Sodio (mmol/L)	140 (136-142)	140 (136-142)	140 (136-143)	0,930
Potasio (mmol/L)	4,2 (3,8-4,5)	4,0 (3,7-4,4)	4,3 (3,9-4,5)	0,031
Bilirrubina total (µmol/L)	8,6 (6,8-12,1)	7,4 (5,1-11,8)	8,9 (6,8-12,8)	0,125
ALT (U/L)	35 (22-58)	38 (20-58)	34 (23-57)	0,899
AST (U/L)	36 (24-60)	40 (25-76)	36 (23-52)	0,340
GGT (U/L)	97 (50-166)	78 (47-145)	113 (54-172)	0,350
LDH (U/L)	506 (348-621)	458 (313-643)	514 (402-618)	0,195
PCR (mg/L)	114,4 (55,1-190,0)	134,6 (62,3-208,8)	96,8 (50,3-182,4)	0,278
PCT (ng/mL)	0,16 (0,09-0,34)	0,15 (0,08-0,35)	0,17 (0,09-0,34)	0,490
Ferritina (µg/L)	1264 (630-1648)	1208 (632-1405)	1311 (629-1716)	0,350
IL-6 (pg/mL)	52 (14-182)	61 (7-244)	52 (15-182)	0,782

VSG: velocidad de sedimentación globular; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT:  $\gamma$ -glutamilttransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; IL-6: interleucina-6.

**Tabla III**  
**Regresión logística y área bajo la curva de los factores pronósticos de *exitus* en UCI**

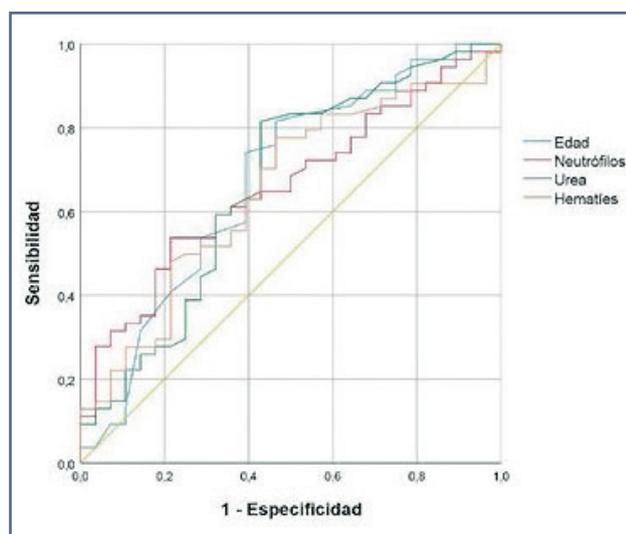
	<b>Análisis univariante</b>			<b>Análisis multivariante</b>				
	<b><math>\beta</math></b>	<b>OR (IC 95 %)</b>	<b>p</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>OR (IC 95 %)</b>	<b>p</b>	<b>AUC (IC 95 %)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>								
≤ 63		1 (ref)			1 (ref)			
> 63	1,625	5,077 (1,846-13,960)	0,002	1,601	4,957 (1,421-17,288)	0,012	0,672 (0,560-0,772)	0,009
<b>Neutrófilos (<math>\times 10^9/L</math>)</b>								
≤ 10,2		1 (ref)			1 (ref)			
> 10,2	1,448	4,253 (1,489-12,146)	0,007	1,508	4,519 (1,197-17,062)	0,026	0,659 (0,546-0,760)	0,009

(Continúa en la página siguiente)

**Tabla III (Cont.)**  
**Regresión logística y área bajo la curva de los factores pronósticos de *exitus* en UCI**

	Análisis univariante			Análisis multivariante			AUC (IC 95 %)	p
	$\beta$	OR (IC 95 %)	p	$\beta$	OR (IC 95 %)	p		
<i>Urea (mmol/L)</i>								
≤ 7,2		1 (ref)			1 (ref)			
> 7,2	1,769	5,867 (2,125-16,200)	0,001	1,284	3,610 (1,081-12,049)	0,037	0,663 (0,550-0,764)	0,015
<i>Hematías (× 10<sup>12</sup>/L)</i>								
> 4,7		1 (ref)			1 (ref)			
≤ 4,7	1,253	3,500 (1,314-9,325)	0,012	1,204	3,333 (0,961-11,559)	0,058	0,652 (0,539-0,754)	0,017

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; AUC: área bajo la curva.



**Figura 3** – Curva ROC de los factores pronósticos de *exitus* en UCI.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la tasa de mortalidad fue del 65,9 %, cifra similar a lo comunicado por otros autores (7,8) en COVID-19 y notablemente superior a lo observado en pacientes ingresados en UCI a causa de otras neumonías víricas (9).

Los medicamentos más utilizados en pacientes con una infección grave por SARS-CoV-2 son los corticoides sistémicos, ya que parecen reducir la inflamación y mejorar temporalmente la oxigenación en estos pacientes (10). Aunque la relación entre los beneficios y los daños de este tratamiento siguen sin estar claros, los corticoides se relacionan con una disminución

de la progresión de la enfermedad, las infecciones secundarias y la mortalidad (11,12).

La IOT es una técnica invasiva, de alto riesgo, utilizada en el 86,6 % de los pacientes de nuestro estudio debido a la necesidad de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria. La necesidad de IOT es el principal motivo de ingreso en UCI (8,13) y la realización de esta técnica da lugar a NAVM en aproximadamente la mitad de los pacientes de nuestro estudio, siendo el agente etiológico más frecuente *Staphylococcus aureus* (14-17).

Otra de las intervenciones realizadas en UCI es la colocación del 79,3 % de los pacientes con COVID-19 en posición en decúbito prono (8). Esta estrategia se ha utilizado durante años en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo que requieren soporte ventilatorio mecánico para mejorar la oxigenación y prevenir la lesión pulmonar inducida por el ventilador (18). Además, en el 81,7 % de los pacientes ingresados en UCI se administraron aminas vasoactivas (8), ya que el uso de fármacos sedantes en la mayoría de los pacientes ventilados mecánicamente ocasiona una caída de la presión arterial (13).

Este estudio ha identificado factores predictores de mortalidad en pacientes que ingresan en UCI como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2. En concreto, una edad superior a 63 años, concentraciones aumentadas de neutrófilos ( $> 10,2 \times 10^9/L$ ) y urea ( $> 7,2 \text{ mmol/L}$ ) y niveles disminuidos de hematías ( $\leq 4,7 \times 10^{12}/L$ ) en el momento del ingreso en UCI se relacionan con una mayor probabilidad de muerte en estos pacientes. Al igual que en otros estudios, la mayoría de los pacientes ingresados en UCI eran hombres, pero, en nuestro caso, la mediana de edad fue superior (8,13), situándose en 71 años.

Los resultados de nuestro estudio indican que los pacientes que acabaron falleciendo tuvieron niveles

de neutrófilos más elevados en el momento del ingreso en UCI. Esto coincide con otros estudios que asocian la neutrofilia a una secreción elevada de IL-6 y TNF- $\alpha$ , creando un estado hiperinflamatorio que participa en la patogenia de la enfermedad (19,20). Debido a esto, la elevación de este biomarcador en pacientes críticos aumenta el riesgo de mala evolución y muerte (21,22).

La HDF es una técnica de reemplazo renal que se utiliza en pacientes que presentan un deterioro grave de la función renal, ya que proporciona una alta eficacia depurativa al eliminar toxinas urémicas con un amplio intervalo de peso molecular (23). Esta técnica ha sido utilizada en el 22,0 % de los pacientes de nuestro estudio, ya que la función renal se deteriora en un gran número de pacientes con una infección grave por SARS-CoV-2 (8,13). En nuestros resultados destaca el aumento de la concentración de urea en sangre, siendo el parámetro sérico con mayor asociación con la muerte de pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en UCI (24). El SARS-CoV-2 actúa directamente sobre el receptor ECA2, expresado tanto en los pulmones como en las células epiteliales de los túbulos renales (25). Se ha determinado que el virus actúa por acción citopática directa en el tejido renal y de forma indirecta debido al efecto de los mediadores liberados, causando hipoxia, *shock* y daño renal inducido por rabiomólisis (26).

Algunos autores sugieren que la infección por SARS-CoV-2 inhibe significativamente la hematopoyesis (27), mientras que otros comunican que puede producirse destrucción de la médula ósea por desregulación inmunológica tras la infección vírica. Además, la elevación de citoquinas produce un estado de hiperinflamación que puede afectar a la liberación o respuesta a la eritropoyetina, así como comprometer la función o estructura de los glóbulos rojos, aumentando su fragilidad (28) y causando eriposis (29). Por eso, estudios anteriormente publicados indican que los pacientes críticos presentaban niveles de hematíes significativamente reducidos (27), aunque no lo destacaban como un biomarcador predictor de mortalidad, hecho que sí se refleja en nuestro estudio.

Este estudio presenta como limitación el tamaño muestral relativamente pequeño (n = 164) que puede dar lugar a resultados sesgados. Además, la elevación de neutrófilos y urea, así como el descenso de los hematíes, pueden estar presentes en múltiples enfermedades inflamatorias e infecciosas.

## CONCLUSIONES

En conclusión, la edad avanzada, niveles aumentados de neutrófilos, una concentración elevada de urea y niveles disminuidos de hematíes en la analítica previa al ingreso en UCI han sido identificados como predictores de mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y pueden ser empleados para predecir el curso de la COVID-19 en las etapas críticas, permitiendo a los clínicos adelantarse al posible desenlace de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rubio R, Lepe E, Vilorio MM. Factores pronósticos de gravedad de la infección por SARS-CoV-2. *Adv Med Lab* 2020;2020069. DOI: 10.1515/almed-2020-0069
- Wendel PD, Fumeaux T, Guerci P, Heuberger DM, Montomoli J, Roche-Campo F, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine* 2020;25:100449. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100449
- Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, McGaw K, Uchai S, Nji M, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(10):e0239802. DOI: 10.1371/journal.pone.0239802
- Hou W, Zhang W, Jin R, Liang L, Xu B, Hu Z. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond)* 2020;52(7):498-505. DOI: 10.1080/23744235.2020.1759817
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10220):1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
- Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci* 2020;17(9):1281-92. DOI: 10.7150/ijms.46614
- Chand S, Kapoor S, Orsi D, Fazzari MJ, Tanner TG, Umeh GC, et al. COVID-19-associated critical illness-report of the first 300 patients admitted to intensive care units at a New York City medical center. *J Intensive Care Med* 2020;35(10):963-70. DOI: 10.1177/0885066620946692
- Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* 2020;75(10):1340-9. DOI: 10.1111/anae.15201
- Vidal-Cortés P, del Río-Carbajo L, Nieto-Del Olmo J, Prol-Silva E, Tizón-Varela AI, Rodríguez-Vázquez A, et al. COVID-19 and acute respiratory distress syndrome. Impact of corticosteroid treatment and predictors of poor outcome. *Rev Esp Quimioter* 2021;34(1):33-43. DOI: 10.37201/req/091.2020
- Ma S, Xu C, Liu S, Sun X, Li R, Mao M, et al. Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sig Transduct Target Ther* 2021;6(1):83. DOI: 10.1038/s41392-021-00521-7
- Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care* 2021;25(1):2. DOI: 10.1186/s13054-020-03422-3
- Laake JH, Buanes EA, Smastuen MC, Kvale R, Olsen BF, Rustoen T, et al. Characteristics, management and survival of ICU patients with coronavirus disease-19 in Norway, March - June 2020. A prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021 [ahead of print]. DOI: 10.1111/aas.13785
- Blong G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care* 2021;25(1):72. DOI: 10.1186/s13054-021-03493-w

15. Giacobbe DR, Battaglini D, Enrile EM, Dentone C, Vena A, Robba C, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19: a multicenter study. *J Clin Med* 2021;10(4):555. DOI: 10.3390/jcm10040555
16. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020;S0213-005X(20)30404-3. DOI: 10.1016/j.eimc.2020.11.003
17. Sharifipour E, Shams, S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infection of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):646. DOI: 10.1186/s12879-020-05374-z
18. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2159-68. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1214103
19. Pitre T, Jones A, Su J, Helmeczi W, Xu G, Lee C, et al. Inflammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med* 2021:1-10. DOI: 10.1007/s11739-021-02637-8
20. Henry BM, Santos MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021-8. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
21. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(12):1465-74. DOI: 10.5858/arpa.2020-0471-SA
22. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: a meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One* 2020;15(8):e0238160. DOI: 10.1371/journal.pone.0238160
23. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;20(5):CD006258. DOI: 10.1002/14651858.CD006258.pub2
24. Pascual NF, Monge I, Granero I, Figuerola A, Ramasco F, von Wernitz A, et al. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Rev Esp Quimioter* 2020;33(4):267-73. DOI: 10.37201/req/060.2020
25. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care* 2020;24(1):394. DOI: 10.1186/s13054-020-03098-9
26. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829-38. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
27. Yuan X, Huang W, Ye B, Chen C, Huang R, Wu F, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int J Hematol* 2020;112(4):553-9. DOI: 10.1007/s12185-020-02930-w
28. Lee JJ, Montazerin SM, Jamil A, Jamil U, Marszalek J, Chuang ML, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(4):2513-22. DOI: 10.1002/jmv.26797
29. Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. Covid-19: the rollercoaster of fibrin(ogen), D-dimer, von Willebrand factor, P-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. *Int J Mol Sci* 2020;21(14):5168. DOI: 10.3390/ijms21145168



## Revisión

# Estudio de la alfa-talasemia en el laboratorio clínico: genotipos-fenotipos de interés clínico y su abordaje diagnóstico

## *Study of alpha-thalassemia in the clinical laboratory: genotypes-phenotypes of clinical interest and their diagnostic approach*

*Herminio López-Escribano, Ausias Hervás-Romero*

Laboratorio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

**Recibido:** 20/12/2021  
**Aceptado:** 23/12/2021

**Correspondencia:** Herminio López-Escribano. Laboratorio de Bioquímica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avenida Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia  
e-mail: escribanox@yahoo.es

### Palabras clave:

Alfa-talasemia. Hidropesía fetal.  
Hemoglobina H. Diagnóstico prenatal.

### RESUMEN

La alfa-talasemia es una de las anomalías genéticas de la hemoglobina más comunes y es debida a la producción reducida o ausente de la cadena alfa-globina. La talasemia se limitó inicialmente a regiones tropicales y subtropicales, incluyendo el Mediterráneo, África Subsahariana, Oriente Medio y sudeste asiático. Sin embargo, la migración desde áreas endémicas ha incrementado la frecuencia de talasemia en el norte y este de Europa. Mayoritariamente la alfa-talasemia es debida a deleciones que involucran uno o ambos genes de la alfa-globina y con menor frecuencia, es causada por mutaciones no delecionales. Se han descrito un gran número de mutaciones responsables de alfa-talasemia cuya combinación da como resultado un amplio espectro de fenotipos hematológicos y clínicos. La forma más grave de alfa-talasemia se debe a una ausencia de expresión de los genes alfa denominada hidropesía fetal con hemoglobina de Bart. La detección de portadores y el diagnóstico prenatal son procedimientos de gran valor que identifican a parejas en riesgo de tener hijos afectados. El estudio molecular facilita el diagnóstico prenatal y contribuye al diagnóstico definitivo de portadores y pacientes.

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00116

López-Escribano H, Hervás-Romero A. Estudio de la alfa-talasemia en el laboratorio clínico: genotipos-fenotipos de interés clínico y su abordaje diagnóstico. Rev Med Lab 2021;2(3):100-108

### Keywords:

Alpha-thalassemia. Hydrops fetalis.  
Hemoglobin H. Prenatal diagnosis.

### ABSTRACT

Alpha-thalassemia is one of the most common hemoglobin genetic abnormalities and is caused by the reduced or absent production of the alpha-globin chain. Thalassaemia was initially confined to the tropical and subtropical regions, including the Mediterranean, Sub-Saharan Africa, Middle East, and Southeast Asia. However, migration from endemic areas have increased the frequencies of thalassaemia in Northern and Western Europe. Alpha-thalassemia is caused most frequently by deletions involving one or both alpha-globin genes and less commonly by non-deletional mutations. A large number of alpha-thalassemia mutations have been described and their interaction results in the wide spectrum of hematological and clinical phenotypes. The most severe form of alpha-thalassemia is a condition with no expression of  $\alpha$ -genes and is called hemoglobin Bart's hydrops fetalis syndrome. Carrier detection and prenatal diagnosis represent valuable procedures that identify couples at risk for having affected children. Molecular studies facilitate prenatal diagnosis and definitive diagnosis of carriers and patients.

## INTRODUCCIÓN

Las talasemias son las enfermedades monogénicas más comunes en el mundo. Se caracterizan por una disminución en la síntesis de las cadenas polipeptídicas de la molécula de hemoglobina (Hb). Las más frecuentes son la alfa-talasemia ( $\alpha$ -tal) y beta-talasemia ( $\beta$ -tal) donde disminuye la cadena alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ) respectivamente (1).

Aunque la  $\beta$ -tal tiene una mayor significación clínica, la  $\alpha$ -tal tiene una elevada frecuencia (superior al 5 %) en regiones tropicales y subtropicales (Sudeste Asiático, África, Mediterráneo, Oriente Medio y subcontinente indio). En algunas zonas de estas regiones (Melanesia y Nepal) podemos encontrar frecuencias que superan el 70-90 %. Además, se estima que el 5 % de la población mundial es portadora de alguna variante de la alfa-globina (1,2).

La alta frecuencia de portadores en regiones tropicales y subtropicales (zonas prevalentes de malaria) se debe a la ventaja selectiva de estos individuos frente a la malaria severa, ya que las alteraciones en los genes de la globina (incluida la  $\alpha$ -tal) protegen de los estragos de la infección por *Plasmodium* (3).

En las últimas décadas, los flujos migratorios en países con alta prevalencia de hemoglobinopatías ( $\alpha$ -tal,  $\beta$ -tal y variantes estructurales como la HbS) han supuesto un gran reto para los sistemas de salud y laboratorios clínicos, debido a la necesidad de detectar a individuos portadores o afectados de estas entidades y realizar un diagnóstico precoz (4). Un ejemplo en países de nuestro entorno es la implicación del National Health Service (NHS) del Reino Unido en la detección de portadores en los programas de cribado de drepanocitosis y talasemia, programa que se inició en 2001 y que quedó completamente implementado en 2008 (5,6).

## ESTRUCTURA Y SÍNTESIS DE LA HB

La molécula de Hb es un tetrámero formado por dos pares de cadena de globina junto a un grupo hemo unido a cada cadena. Dependiendo de la combinación entre los tipos de globina se dan lugar los diferentes tipos de Hb.

Más del 95 % de la Hb presente en el adulto y en niños mayores de 1 año es HbA y está formada por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ). Los adultos tienen un 2-3,5 % de HbA<sub>2</sub>, la cual está compuesta por dos cadenas  $\alpha$  (como las de la HbA) y dos cadenas delta ( $\delta$ ) ( $\alpha_2\delta_2$ ). Las cadenas  $\delta$  y las  $\beta$  están bajo un control genético independiente (el gen  $\delta$  se expresa en mucha menor cantidad, de ahí, su bajo porcentaje).

La Hb fetal (HbF) es el componente mayoritario de la Hb del recién nacido. Posee dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\gamma$  (en lugar de dos cadenas  $\beta$ ) y se representa como  $\alpha_2\gamma_2$ . En el recién nacido, constituye el 70-90 % de la Hb total; su concentración disminuye al 2-3 % alrededor del sexto mes de vida, quedando en la vida adulta una cantidad que no supera el 1 %. La HbF está adaptada al ambiente materno-fetal y tiene una mayor afinidad por el oxígeno que la HbA. Durante las primeras etapas de gestación, las Hb embrionarias Gower I ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ), Gower II ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ) y Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ) son las predominantes, pero a partir del primer mes de gestación, su expresión decae a favor de la HbF.

La expresión de cada una de las cadenas de globina varía a lo largo del tiempo (Fig. 1), sintetizándose distintos tipos de Hb según las distintas etapas del desarrollo (7). La cadena  $\alpha$  forma parte de la mayoría de las Hb (HbA, HbA<sub>2</sub>, HbF y Hb Gower II), por tanto, su déficit tiene consecuencias incluso durante el desarrollo embrionario y fetal. La ausencia total de cadenas  $\alpha$  es incompatible con la vida, a diferencia del déficit de otras cadenas de la Hb como la  $\beta$  ( $\beta$ -tal), donde la clínica

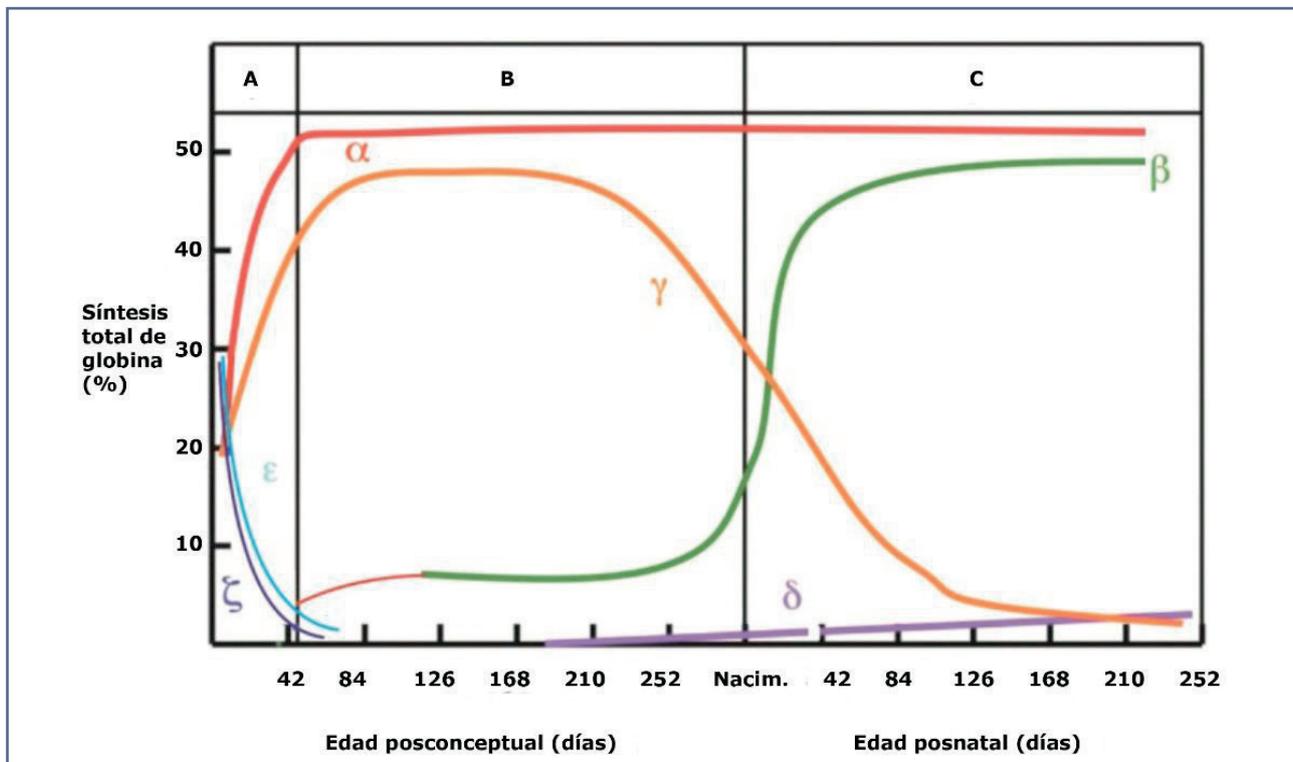


Figura 1 – Síntesis de hemoglobina durante los distintos estadios del desarrollo.

en individuos afectados comienza durante el primer año de vida, cuando se realiza el cambio de HbF a HbA.

Los genes que codifican para las distintas cadenas de Hb se encuentran agrupados en la superfamilia génica de las globinas. Concretamente, las familias génicas de las globinas  $\alpha$  y  $\beta$  están formadas por distintos genes (alfa, beta, gamma, delta, épsilon, zeta), cuyos productos génicos están involucrados en el transporte del oxígeno durante el desarrollo del ser humano. Además, también se han descrito tres pseudogenes ( $\psi\zeta$ ,  $\psi\alpha$  y  $\psi\beta$ ).

Podemos clasificar los genes en dos familias génicas: el grupo (o clúster)  $\alpha$  y el grupo (o clúster)  $\beta$ . El grupo  $\alpha$  se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 y contiene además de dos genes para la cadena  $\alpha$  (HBA1 para  $\alpha_1$  y HBA2 para  $\alpha_2$ ), el gen de la cadena  $\zeta$  (2). Los genes HBA1 y HBA2 son prácticamente idénticos, aunque la tasa de transcripción es mayor para el gen HBA2 (8). El grupo  $\beta$  se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 e incluye a los genes de las cadenas  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $A\gamma$ ,  $\delta$ , y  $\beta$  (Fig. 2).

Los genes de ambos clústeres están situados en el orden en el cual van a ser expresados durante el desarrollo. Este cambio de expresión temporal (*globin switching*) va también acompañado del cambio de localización mayoritaria de la eritropoyesis (saco vitelino, entre la tercera y la octava semana de gestación; hígado fetal desde la quinta semana hasta poco después del nacimiento; y médula ósea, en el adulto).

## BASES MOLECULARES: NOMENCLATURA Y GENOTIPOS

En un individuo no afecto, las cadenas  $\alpha$  están sintetizadas por cuatro genes  $\alpha$  con gran homología de secuencia (dos en cada copia del cromosoma 16, denominados HBA2 y HBA1 o  $\alpha_2$  y  $\alpha_1$ ). Este genotipo se denomina ( $\alpha_2\alpha_1/\alpha_2\alpha_1$ ) o ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ) donde nos encontramos los cuatro genes alfa funcionantes.

Más de 120 mutaciones han sido identificadas en la  $\alpha$ -talasemia. Las alteraciones más frecuentes son las resultantes de las deleciones de uno ( $-\alpha$ ) o ambos genes  $\alpha$  ( $--$ ) del cromosoma. Las mutaciones puntuales en regiones críticas de  $\alpha_2$  ( $\alpha^{ND}\alpha$ ) o  $\alpha_1$  ( $\alpha\alpha^{ND}$ ) se denominan "mutaciones no delecionales" o ND (*non-deletional*) y se asocian normalmente a fenotipos clínicos más severos, pero son mucho menos frecuentes (7).

Cuando la mutación anula la expresión de ambos genes  $\alpha$  de un cromosoma, hablamos de  $\alpha^0$  talasemia ( $\alpha^0$ -tal) y cuando anula la expresión de un solo gen alfa ( $\alpha_2$  o  $\alpha_1$ ) en homocigosis o heterocigosis, hablamos de  $\alpha^+$  talasemia ( $\alpha^+$ -tal). Por tanto, podemos realizar una clasificación de los genotipos de  $\alpha$ -tal en función del número de genes afectados y su posición en el mismo cromosoma o cromosoma homólogo:

- $\alpha^+$ -tal delecional: ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ), ( $-\alpha/-\alpha$ ). Debido a la elevada homología en los genes  $\alpha_2$  y  $\alpha_1$ , ambos con un tamaño de 4 Kb, se pueden producir deleciones durante la recombinación homóloga de estos genes (9).

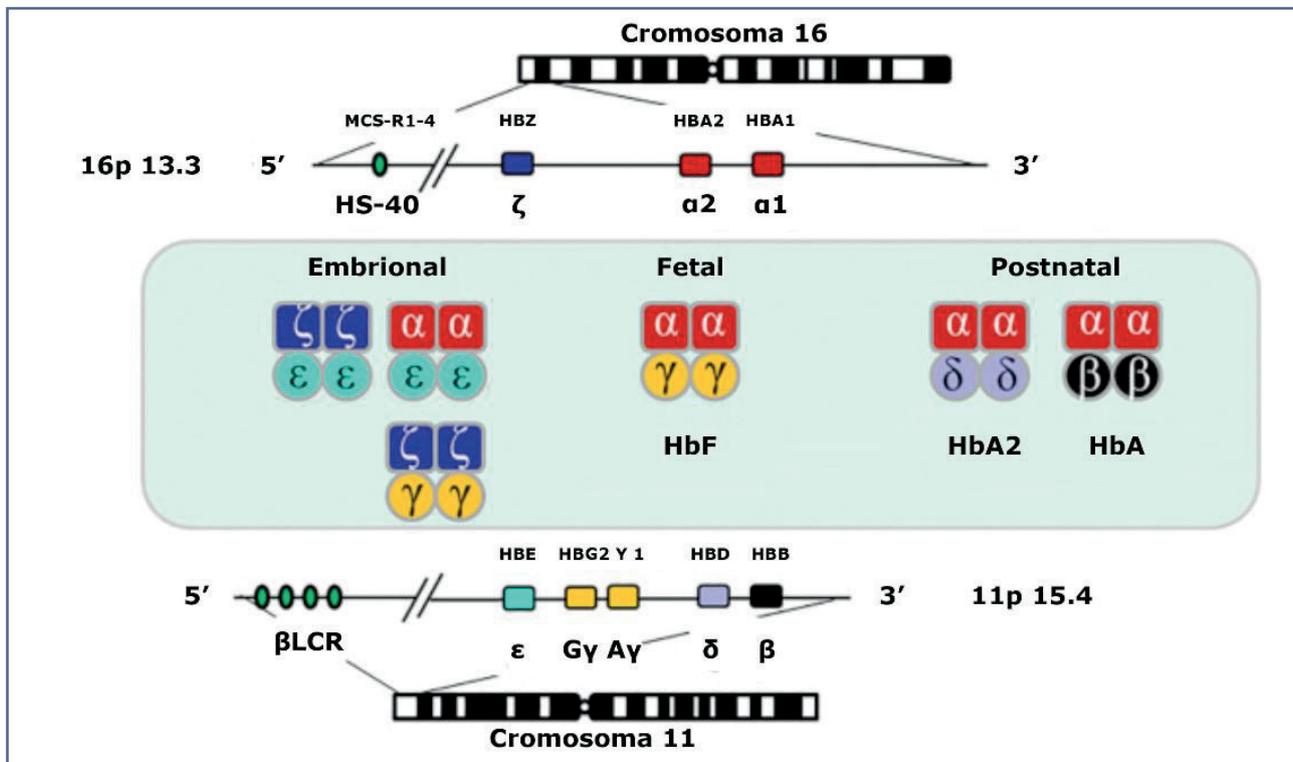


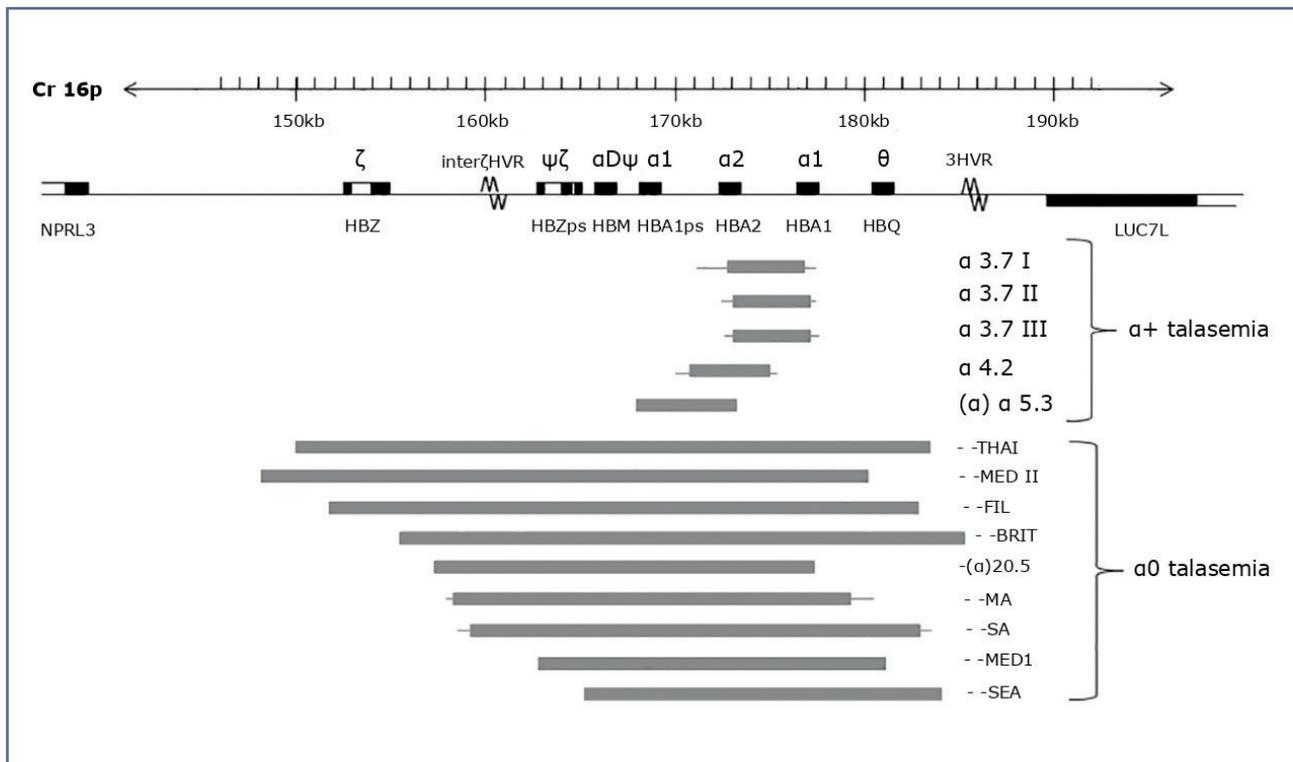
Figura 2 – Clúster de genes de la globina.

Las deleciones más frecuentes son las de 3.7 Kb o 4.2 Kb, denominadas 3.7 y 4.2 respectivamente (Fig. 3). Estas deleciones causan la pérdida de genes  $\alpha 2$  y hablamos de  $\alpha^+$ -tal en heterocigosis ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) si hay pérdida de un gen  $\alpha 2$  o  $\alpha^+$ -tal en homocigosis ( $-\alpha/-\alpha$ ) si hay pérdida de dos genes  $\alpha 2$  en trans (cada gen  $\alpha 2$  en un cromosoma homólogo).

- $\alpha^+$ -tal no delecional: ( $\alpha^{ND}\alpha/\alpha\alpha$ ), ( $\alpha^{ND}\alpha/\alpha^{ND}\alpha$ ). Hablamos de  $\alpha^+$ -tal no delecional cuando se producen mutaciones puntuales, pequeñas inserciones o deleciones de nucleótidos que afectan a regiones críticas de la expresión de los genes  $\alpha$ . Son mucho menos frecuentes que las grandes deleciones, pero estas alteraciones producen una menor expresión de cadenas  $\alpha$ . Suelen afectar a la estabilidad de las cadenas o de su ARN mensajero, cursando con clínica más severa, especialmente las que afectan a  $\alpha 2$  (gen que más se expresa en condiciones normales). Estas mutaciones pueden afectar a un solo gen ( $\alpha 1$  o  $\alpha 2$ ) produciendo la  $\alpha^+$ -tal no delecional en heterocigosis ( $\alpha^{ND}\alpha/\alpha\alpha$ ). Si afecta a dos genes  $\alpha$ , hablamos de  $\alpha^+$ -tal no delecional en homocigosis ( $\alpha^{ND}\alpha/\alpha^{ND}\alpha$ ), menos frecuente que la anterior. Ejemplos de estas mutaciones no delecionales son (7):  $\alpha^{IVS1(-5nt)}$  en población mediterránea, mutaciones en regiones de poliadenilación ( $\alpha^{2AA-TAAG}$ ,  $\alpha^{2AATGAA}$ ,  $\alpha^{2AATA-}$ ) en población mediterránea y Oriente Medio, mutaciones que afectan al codón de terminación produciendo una elongación

de la cadena (Hb Constant Spring, Hb Icaria, Hb Koya Dora, Hb Seal Rock, Hb Pakse) en Oriente Medio, Mediterráneo y sudeste asiático y mutaciones que causan variantes estructurales muy inestables en la cadena  $\alpha$  (Hb Quong Sze, Hb Adana, Hb Agrinio, Hb Taybe). La información de estas mutaciones no delecionales se puede encontrar en la base de datos HbVar disponible en la red y en continua actualización (10,11).

- $\alpha^0$ -tal delecional en heterocigosis: ( $--/\alpha\alpha$ ). Se produce cuando hay una deleción en heterocigosis que afecta a ambos genes  $\alpha 2$  y  $\alpha 1$ , total o parcialmente en *cis* (en el mismo cromosoma), implicando una ausencia de expresión de ambas cadenas  $\alpha$  por el alelo implicado ( $--/\alpha\alpha$ ) (Fig. 3). Las deleciones más frecuentes que implican a ambos genes son: ( $--^{SEA}/\alpha\alpha$ ), ( $--^{FIL}/\alpha\alpha$ ) y ( $--^{TAI}/\alpha\alpha$ ) en el sudeste asiático y la ( $--^{MED}/\alpha\alpha$ ) y ( $--^{20.5}/\alpha\alpha$ ) en determinadas regiones del Mediterráneo (Turquía, Cerdeña, Grecia y Chipre). Otras deleciones muy infrecuentes se han encontrado en regiones reguladoras del clúster  $\alpha$  sin afectar a los genes  $\alpha$ , pero con el mismo efecto, la ausencia de expresión de cadenas  $\alpha$ .
- $\alpha^0$ -tal delecional en homocigosis: ( $--/--$ ). Cuando la deleción se encuentra en homocigosis ( $--/--$ ), hay ausencia de expresión de cadenas  $\alpha$  y es incompatible con la vida ya que las cadenas  $\alpha$  forman parte de las Hb predominantes en periodo embrionario, fetal, neonatal y adulto.



**Figura 3** – Representación esquemática de deleciones más  $\alpha^+$  y  $\alpha^0$  más frecuentes en el clúster  $\alpha$  (cromosoma 16).

Esta condición clínica conlleva la muerte fetal intrauterina (23-38 semanas de gestación) o a los pocos días del nacimiento (hidropesía fetal con Hb de Bart) (*hydrops fetalis*), además de provocar complicaciones en la gestante durante el embarazo (anemia severa, preeclampsia, polihidramnios).

Por tanto, cuando realizamos un estudio de  $\alpha$ -tal es importante disponer del origen étnico del paciente, ya que el protocolo a seguir será distinto si nos encontramos ante un individuo procedente de una zona de alta prevalencia de  $\alpha^+$ -tal o  $\alpha^0$ -tal.

## DISTRIBUCIÓN DE MUTACIONES

Es bastante conocida la distribución y prevalencias de portadores de talasemia en el mundo (1,12,13), encontrando las mayores prevalencias en regiones tropicales y subtropicales, especialmente de  $\alpha$ -tal.

En el continente africano, la mutación más prevalente es la deleción 3.7 Kb ( $\alpha^+$ -tal) con un 5-40 % de portadores, según la región estudiada.

En el área del mediterráneo, también encontramos la deleción 3.7 Kb ( $\alpha^+$ -tal) con una prevalencia elevada (5-15 %), aunque existen zonas con alta prevalencia (5 %) de  $\alpha^0$ -tal ( $--^{MED}/\alpha\alpha$ ) como Turquía, Cerdeña, Grecia y Chipre.

Oriente Medio tiene una prevalencia de la deleción 3.7 Kb ( $\alpha^+$ -tal) del 60 % y el subcontinente indio del 15-80 % si incluimos la deleción 3.7 Kb ( $\alpha^+$ -tal) y la 4.2 Kb ( $\alpha^+$ -tal).

Por último, el Sudeste Asiático la  $\alpha^+$ -tal tiene una prevalencia del 5-15 % pero con zonas de alta prevalencia de  $\alpha^0$ -tal ( $--^{SEA}/\alpha\alpha$ ) (5 %).

## CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Debido a la alta distribución en el mundo de  $\alpha^+$ -tal, la deleción de un gen  $\alpha$  ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) o  $\alpha^+$ -tal en heterocigosis, es la alteración que más frecuentemente nos encontramos en los análisis rutinarios de laboratorio en la población mediterránea. Los individuos afectados cursan con una hemoglobina corpuscular media (HCM) y un volumen corpuscular medio (VCM) discretamente reducidos o dentro del límite inferior de normalidad y son clínicamente silentes. Estos parámetros varían en función del número de genes alfa afectados, por tanto, si cursan con  $\alpha^+$ -tal en homocigosis ( $-\alpha/-\alpha$ ) o  $\alpha^0$ -tal en heterocigosis ( $--/\alpha\alpha$ ), encontramos valores más disminuidos de HCM y VCM.

Individuos con tres genes  $\alpha$  delecionados ( $--/-\alpha$ ) y, por tanto, con la síntesis de cadena  $\alpha$  muy disminuida, cursan con anemia moderada en la mayoría de los casos (enfermedad de la Hb H), aunque determinados genotipos, de los cuales hablaremos posteriormente, pueden cursar con fenotipos clínicos más severos.

Por tanto, la mayoría de los individuos portadores de  $\alpha$ -tal (a excepción de la enfermedad de la Hb H) son clínicamente silentes. El diagnóstico se realiza durante un análisis rutinario en el que se evalúa la serie roja o en los programas de detección de portadores de hemoglobinopatías (en los países donde incluyen el cribado por la elevada prevalencia de hemoglobinopatías).

### Enfermedad de la Hb H

Entidad clínica que se presenta en individuos dobles heterocigotos que portan una delección  $\alpha^0$  en un cromosoma y una  $\alpha^+$  en el cromosoma homólogo ( $-\alpha/-$ ). Estos pacientes tienen un único gen  $\alpha$  funcional y expresan solo un 25 % de cadena  $\alpha$ . Esta enfermedad cursa con anemia moderada (Hb de 8-10 g/dL) y un HCM y VCM marcadamente disminuidos.

El estudio de fracciones de Hb mediante electroforesis capilar (EC), cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) y tinción de sangre periférica con azul de cresil brillante (14,15), nos permite detectar el exceso de cadenas  $\beta$  que no puede interaccionar con cadenas  $\alpha$ . Este exceso de cadenas  $\beta$  libres produce la formación de tetrámeros  $\beta$  ( $\beta_4$ ) denominados Hb H. Durante el periodo neonatal, se forman tetrámeros  $\gamma$  ( $\gamma_4$ ) denominados Hb de Bart. Los tetrámeros tienen una elevada afinidad por el oxígeno y son muy inestables, precipitando y formando cuerpos de inclusión en los hematíes y produciendo diversos grados anemia hemolítica.

Estos pacientes no suelen requerir transfusiones y a menudo presentan esplenomegalia que puede complicarse con un hiperesplenismo. La ictericia puede presentarse en diversos grados y los niños pueden presentar retardo en el crecimiento.

La presencia de mutaciones no delecionales severas en ambos cromosomas, ya sean en homocigosis, doble heterocigosis ( $\alpha^{ND}\alpha/\alpha^{ND}\alpha$ ) o doble heterocigosis con mutaciones delecionales  $\alpha^0$  y no delecionales: ( $-/\alpha^{ND}\alpha$ ), cursa con una anemia más severa y con requerimientos transfusionales (enfermedad de Hb H severa).

Como se puede observar, el origen étnico, la prevalencia en las distintas áreas y los valores hematimétricos son decisivos para el especialista de laboratorio en el estudio de un tipo de mutación u otro ( $\alpha^+$ ,  $\alpha^0$ ). Normalmente, las formas clínicamente relevantes involucran una alteración  $\alpha^0$  talasemia coheredada con una alteración  $\alpha^+$  delecional o no delecional, cuyas entidades clínicas son la enfermedad de Hb H ( $-/-\alpha$ ) o la enfermedad de Hb H severa ( $-/\alpha^{ND}\alpha$ ).

### Hidropesía fetal con Hb de Bart

La presencia de dos mutaciones  $\alpha^0$  producirá la hidropesía fetal con Hb de Bart ( $-/-$ ) la cual es letal intraútero o a los pocos días del nacimiento, de ahí la importancia de detectar portadores de mutaciones en los progenitores que puedan producir este genotipo.

### IDENTIFICACIÓN DE PORTADORES MEDIANTE PRUEBAS HEMATOLÓGICAS

Los portadores de  $\alpha$ -tal cursan con microcitosis e hipocromía, aunque en función de las mutaciones estos parámetros pueden variar. Los índices eritrocitarios VCM y HCM son los más utilizados para la detección de portadores, siendo el HCM el parámetro más estable en el cribaje de talasemia. Es importante excluir la ferropenia como posible causa de microcitosis.

En los portadores  $\alpha^+$  en heterocigosis ( $-\alpha/\alpha$ ), los valores de HCM se solapan con los de individuos no afectados en numerosas ocasiones. En los individuos  $\alpha^+$  en homocigosis ( $-\alpha/-\alpha$ ) y  $\alpha^0$  en heterocigosis ( $-/\alpha$ ), encontramos una microcitosis e hipocromía más pronunciada con valores de HCM entre 26-22 pg y 20-22 pg respectivamente (Tabla I). Resultados más bajos de HCM (alrededor de 18 pg) junto con anemia moderada (8-10 g/dL) es característico de individuos con enfermedad de HbH ( $-/-\alpha$ ) (16).

Además, para diferenciarlos de portadores de la entidad clínica que afecta al gen beta ( $\beta$ -tal), se realiza un estudio de fracciones de Hb por electroforesis capilar o HPLC para cuantificar la HbA<sub>2</sub>, cuyo valor está dentro de la normalidad en la  $\alpha^+$  y  $\alpha^0$  talasemia (o entre 2,5-3,5 %) y disminuida (< 2 %) en la enfermedad de HbH, debido a la falta de expresión de cadenas  $\alpha$  que forman parte de la HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ). En el caso de la  $\beta$ -tal encontramos una HbA<sub>2</sub> aumentada (> 3,5 %).

Por tanto, en ausencia de variantes estructurales de la Hb que cursen con microcitosis, de  $\beta$  o delta beta talasemia ( $\delta\beta$ -tal) en heterocigosis y de deficiencia de hierro,

**Tabla I**  
Parámetros hematológicos en los portadores de genotipos más comunes de  $\alpha$ -talasemia

Genotipo	Sexo	Hb (g/dL) ± DE	VCM (fL) ± DE	HCM (pg) ± DE	HbA <sub>2</sub> (%) ± DE
$-\alpha^{3/7}/\alpha$	H	14,4 ± 0,9	75,4 ± 4,8	25,4 ± 2,1	2,5 ± 0,3
	M	12,0 ± 1,0			
$-\alpha^{3/7}/-\alpha$	H	13,6 ± 0,8	71,3 ± 3,0	23,8 ± 2,0	2,4 ± 0,3
	M	11,8 ± 0,9			
$\alpha^{ND}\alpha/\alpha\alpha$	H	14,4 ± 1,1	75,7 ± 3,0	25,6 ± 1,4	2,5 ± 0,3
	M	12,2 ± 0,8			
$-/\alpha\alpha$	H + M	13,2 ± 1,6	65,0 ± 3,3	21,0 ± 1,3	2,4 ± 0,1
$-/-\alpha^*$	H + M	10,3 ± 0,8	61,0 ± 4,0	19,0 ± 1,0	< 2,0
$-/\alpha^{ND}\alpha$	H + M	9,0 ± 0,7	64,0 ± 6,0	19,0 ± 1,0	< 2,0

\* Los sujetos con esos genotipos muestran una cantidad variable de HbH (hasta el 30 %). Datos tomados de Galanello y Cao *et al.* (16). ND: *non-deletional*; H: hombre; M: mujer; Hb: hemoglobina; DE: desviación estándar; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media.

se debe considerar el estado de portador de  $\alpha$ -tal si el HCM es menor de 27 pg (17). En los casos donde el HCM sea inferior a 25 pg y el origen étnico sea de zonas de alta prevalencia de  $\alpha^0$ -tal, hay que considerar la posibilidad de heterocigosidad para mutaciones  $\alpha^0$ .

Los portadores de  $\alpha^+$  talasemia se detectan en numerosos grupos étnicos y con frecuencias muy elevadas (10-30 %) en determinadas regiones (África, sur de Asia). Esta condición no requiere confirmación genética si el origen étnico del portador no se encuentra dentro de las zonas de riesgo de  $\alpha^0$ , ya que la combinación de  $\alpha^+$  talasemia con otras alteraciones  $\alpha^+$  o  $\alpha^0$  no implican riesgo de hidropesía fetal con Hb de Bart en la descendencia (18).

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Se dispone de métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar las mutaciones más frecuentes en la  $\alpha$ -tal. El método GAP-PCR, usando cebadores que flanquean la zona de corte de las deleciones, es uno de los más empleados en el estudio de deleciones  $\alpha^+$ -tal (delección 3.7 Kb y 4.2 Kb) y  $\alpha^0$ -tal ( $\alpha^0$ -SEA/ $\alpha\alpha$ ), ( $\alpha^0$ -FIL/ $\alpha\alpha$ ), ( $\alpha^0$ -TAL/ $\alpha\alpha$ ), ( $\alpha^0$ -MED/ $\alpha\alpha$ ) y ( $\alpha^0$ -20.5/ $\alpha\alpha$ ).

En los sujetos en los que no se detecten las deleciones anteriormente descritas, se deben estudiar otras menos frecuentes o nuevas deleciones. En estos casos es muy útil la técnica MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), que dispone de numerosas sondas que cubren el clúster alfa, incluyendo sus regiones reguladoras. Para el estudio de mutaciones puntuales y pequeñas inserciones o deleciones de nucleótidos en la  $\alpha$ -tal no delecional, se requiere la amplificación y secuenciación de los genes  $\alpha$  ( $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ ) (17).

## CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético en la  $\alpha$ -tal es particularmente importante en los casos donde ambos miembros de la pareja sean portadores de deleciones  $\alpha^0$  ( $\alpha^0/\alpha\alpha$ ) o de la enfermedad de HbH ( $\alpha\alpha/\alpha^0\alpha$ ), ya que existe un riesgo 1:4 (25 %) de tener un feto afecto de hidropesía fetal con Hb de Bart ( $\alpha^0/\alpha^0$ ). En estos casos, el diagnóstico prenatal o preimplantacional está indicado no solo por la gravedad y la ausencia de un tratamiento efectivo en los individuos afectados, sino también para prevenir las complicaciones maternas durante el embarazo. Por esta razón, las regiones con alta prevalencia de  $\alpha^0$ -tal o de otras hemoglobinopatías tienen implementados programas de detección de portadores de esta condición (6,19,20).

En países con programas de cribado de hemoglobinopatías en el embarazo, si se detecta una gestante con un HCM < 25 pg, HbA<sub>2</sub> < 3,5 % y con origen étnico de zonas con alta prevalencia para  $\alpha^0$ -tal, se solicita un estudio a la pareja (hemograma y fracciones de Hb para determinar el porcentaje de HbA<sub>2</sub>). El estudio genético de  $\alpha^0$ -tal

se realiza solo si ambos progenitores tienen riesgo de  $\alpha^0$  para confirmarlo y además detectar el tipo de alteración a estudiar en el diagnóstico prenatal (5,17).

Las parejas en las que un progenitor es portador de una delección  $\alpha^0$  ( $\alpha^0/\alpha\alpha$ ) y el otro es portador de una mutación  $\alpha^+$  delecional ( $\alpha^0/\alpha\alpha$ ) o no delecional ( $\alpha^{\text{ND}}\alpha/\alpha\alpha$ ) tienen un riesgo 1:4 (25 %) de tener un bebe afecto de enfermedad de Hb H: ( $\alpha^0/\alpha^+$ ) o ( $\alpha^0/\alpha^{\text{ND}}\alpha$ ). En este caso, el diagnóstico prenatal no está indicado ya que son pacientes que cursan con anemia moderada y normalmente sin requerimientos transfusionales.

Desafortunadamente, aunque con baja frecuencia, encontramos casos donde la interacción de una delección  $\alpha^0$  con determinadas mutaciones no delecionales ( $\alpha^0/\alpha^{\text{ND}}\alpha$ ) o la presencia en homocigosis de mutaciones no delecionales ( $\alpha^{\text{ND}}\alpha/\alpha^{\text{ND}}\alpha$ ) cursan con un síndrome de enfermedad de Hb H severa/hidropesía fetal en cuyos casos habría que considerar el diagnóstico prenatal (17) (Tabla II).

Algunas de estas mutaciones no delecionales son causantes de Hb inestables que precipitan en los hematíes formando cuerpos de inclusión insolubles que dañan la membrana eritrocitaria. Dentro de las mutaciones no delecionales, podemos encontrar algunas con gran severidad clínica, como las mutaciones en la región de poliadenilación ( $\alpha 2^{\text{AATAAG}}$ ,  $\alpha 2^{\text{AATGAA}}$ ,  $\alpha 2^{\text{ATA-}}$ ) (21) que afectan a  $\alpha 2$ , o mutaciones que producen las variantes Hb Adana, Hb Agrinio, Hb *Constant Spring* (Hb CS) y Hb Taybe.

Tabla II Genotipos e interacciones de $\alpha$ -tal con indicación de diagnóstico genético prenatal o preimplantacional		
Interacción genotípica	Desorden esperado	Diagnóstico prenatal indicado
<i>Homocigoto</i>		
$\alpha^0$ -tal ( $\alpha^0/\alpha^0$ )	Hidropesía fetal con Hb de Bart	Sí
$\alpha^+$ -tal ( $\alpha^+/\alpha^+$ )	Sin clínica relevante	No
$\alpha^+$ -tal ( $\alpha^{\text{ND}}\alpha/\alpha^{\text{ND}}\alpha$ )	Posible síndrome de enfermedad de Hb H severa/ hidropesía fetal	En ocasiones*
<i>Heterocigoto compuesto</i>		
$\alpha^0$ -tal/ $\alpha^+$ -tal ( $\alpha^0/\alpha^+$ )	Enfermedad de la HbH	No

ND: *non-deletional*. \*Las alteraciones involucradas en fenotipos más severos son: mutaciones en la región de poliadenilación ( $\alpha 2^{\text{AATAAG}}$ ,  $\alpha 2^{\text{AATGAA}}$  y  $\alpha 2^{\text{ATA-}}$ ) que afectan a  $\alpha 2$  o mutaciones que producen las variantes Hb Adana, Hb Agrinio, Hb *Constant Spring* y Hb Taybe.

## Hb Constant Spring

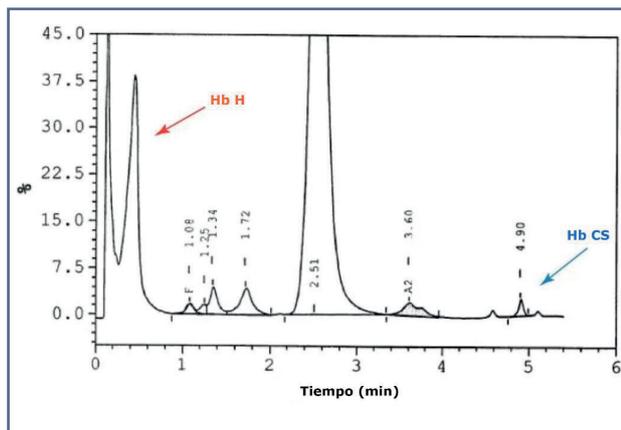
Mutación no delecional más prevalente. La mutación (HBA2: c.427T>C) provoca la sustitución de un codón de terminación (Term) por glutamina (Gln) en  $\alpha 2$  ( $\alpha 142$ , Term>Gln, TAA>CAA), produciéndose una elongación de la cadena  $\alpha$  (pasa a tener 172 aminoácidos en vez de 141) (22).

El ARN mensajero de la Hb CS es muy inestable, lo que dificulta su detección mediante electroforesis de Hb o HPLC. Debido a su baja expresión, se observa un porcentaje muy bajo de Hb CS (1-2 %) en los portadores.

Podemos encontrarla con una frecuencia del 5-10 % en regiones con alta prevalencia de  $\alpha^0$ -tal (sudeste asiático y China). Por tanto, en individuos de estas regiones no es infrecuente detectar genotipos ( $--/\alpha^{CS}\alpha$ ). Mediante el análisis de fracciones de Hb por HPLC, estos individuos tienen una imagen característica con presencia de Hb H y Hb CS (Fig. 4). Presentan un fenotipo clínico severo con anemia severa y necesidades transfusionales regulares (7). Por este motivo, se recomienda el diagnóstico prenatal en progenitores portadores de estas alteraciones (17).

## Mutaciones en región PolyA ( $\alpha 2^{AATAAG}$ , $\alpha 2^{AATGAA}$ y $\alpha 2^{AATA--}$ )

Las mutaciones en la región PolyA de  $\alpha 2$  corresponden a sustituciones (AATAAAA>AATAAG [HBA2: c.\*94A>G]; AATAAAA>AATGAA [HBA2: c.\*92A>G]) o deleciones de dos nucleótidos (AATAAAA>AATA-[ HBA2: c.\*93\_94delAA]) en la región 3'UTR del gen  $\alpha 2$ . Esta región es necesaria para el proceso de maduración del ARN mensajero y, por tanto, de la expresión génica.



**Figura 4** – HPLC de fracciones de hemoglobina de un paciente con enfermedad de HbH severa portador de deleción  $\alpha^0$  y de Hb Constant Spring ( $--/SEA/\alpha^{CS}\alpha$ ) (Hb CS). La flecha con un tiempo de retención de 0,5 min indica los tetrámeros  $\beta 4$  de Hb H (37 %) y la flecha con un tiempo de retención de 4,90 min indica la Hb Constant Spring ( $\alpha_2^{CS}\beta_2$ ) (0,7 %).

Se ha encontrado una elevada prevalencia de estas mutaciones en India ( $\alpha 2^{AATA--}$ ), Arabia Saudí ( $\alpha 2^{AATAAG}$ ) y Turquía ( $\alpha 2^{AATGAA}$ ). Los dobles heterocigotos con  $\alpha^0$  ( $--/\alpha^{PolyA}\alpha$ ) pueden cursar con fenotipos clínicos muy severos (enfermedad de Hb H con hidropesía fetal) (7,10).

## Hb Adana

La presencia de la mutación HBA2: c.179G>A en el codón 59 del gen  $\alpha 2$  produce un cambio del aminoácido glicina (Gly) a ácido aspártico (Asp). Este cambio de aminoácido provoca una inestabilidad en la cadena que produce la precipitación de la Hb, hemólisis y eritropoyesis ineficaz. La combinación con deleciones  $\alpha^0$  ( $--/\alpha^{Adana}\alpha$ ) o su presencia en homocigosis ( $\alpha^{Adana}\alpha/\alpha^{Adana}\alpha$ ), puede producir fenotipos clínicos muy severos (23).

Se han detectado una prevalencia elevada de portadores en Arabia Saudí (11,6 %), Indonesia (16 %) y Malasia con datos variables según las regiones (1-24 %) (7).

## Hb Agrinio

La mutación HBA2: c.89T>C es una sustitución que afecta al codón 29 (CTG>CCG) produciendo un cambio de leucina (Leu) a prolina (Pro), lo que genera una Hb muy inestable. Los individuos portadores de una deleción  $\alpha^0$  y de Hb Agrinio ( $--/\alpha^{Agrinio}\alpha$ ) cursan con formas muy severas de enfermedad de Hb H (24). Se ha encontrado con relativa frecuencia en individuos de Grecia con origen chipriota, zona de alto riesgo para  $\alpha^0$  talasemia ( $--/MED^I/\alpha\alpha$ ).

## Hb Taybe

Se produce por una deleción de tres nucleótidos en el codón 38 o 39 del gen de la cadena  $\alpha 1$  [HBA1: c.118\_120delACC], produciendo la pérdida de una treonina. El resultado es la síntesis de una Hb muy inestable, ya que afecta a la zona de contacto entre cadenas  $\alpha_1\beta_1$ . La presencia de esta Hb en homocigosis ( $\alpha\alpha^{Taybe}/\alpha\alpha^{Taybe}$ ) (25) o en doble heterocigosis para Hb Taybe y PolyA  $\alpha 2^{AATAAG}$  ( $\alpha\alpha^{Taybe}/\alpha^{AATAAG}\alpha$ ) (26) produce fenotipos clínicos severos. Ambas alteraciones aparecen en poblaciones de origen árabe.

## CONCLUSIONES

En el estudio de las  $\alpha$ -tal, el objetivo del profesional de laboratorio es identificar portadores de  $\alpha^0$  en heterocigosis ( $--/\alpha\alpha$ ) o individuos con enfermedad de HbH ( $--/\alpha$ ) mediante los parámetros hematológicos (Hb, HCM, HbA<sub>2</sub>), siempre teniendo en cuenta el origen étnico (zonas de alta prevalencia de  $\alpha^0$ -tal). Las zonas de alta prevalencia para  $\alpha^0$  son: este del Mediterráneo (Chipre, Grecia, Cerdeña y Turquía) y sudeste asiático

(China, Hong Kong, Tailandia, Taiwán, Camboya, Laos, Vietnam, Birmania, Singapur, Indonesia o Filipinas).

En el caso de estudios prenatales es muy importante determinar la alteración molecular en los portadores para así establecer un consejo genético adecuado. Dependiendo del tipo de mutaciones detectadas (delecionales o no delecionales), el diagnóstico prenatal está indicado en los casos de riesgo para la hidropesía fetal con Hb de Bart (---) y la enfermedad de Hb H severa con hidropesía fetal (---/ $\alpha^{ND}\alpha$ ) ( $\alpha^{ND}\alpha/\alpha^{ND}\alpha$ ).

## BIBLIOGRAFÍA

- Piel FB, Weatherall DJ. The alpha-thalassaemias. *N Engl J Med* 2014;371:1908-16. DOI: 10.1056/NEJMra1404415
- Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of alpha-thalassaemia. *Blood Cells Mol Dis* 2018;70:43-53. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.09.004
- Weatherall DJ. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *Br J Haematol* 2008;141:276-86. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07085.x
- Henderson S, Timbs A, McCarthy J, Gallienne A, Van Mourik M, Masters G, et al. Incidence of haemoglobinopathies in various populations - the impact of immigration. *Clin Biochem* 2009;42:1745-56. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.05.012
- NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme. Handbook for Antenatal Laboratories 2017. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/sickle-cell-and-thalassaemia-screening-handbook-for-laboratories>
- Weil LG, Charlton MR, Coppinger C, Daniel Y, Streetly A. Sickle cell disease and thalassaemia antenatal screening programme in England over 10 years: a review from 2007/2008 to 2016/2017. *J Clin Pathol* 2020;73:183-90. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-206317
- Kalle Kwaifa I, Lai MI, Md Noor S. Non-deletional alpha thalassaemia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):166. DOI: 10.1186/s13023-020-01429-1
- Shakin SH, Liebhaber SA. Translational profiles of alpha 1-, alpha 2-, and beta globin messenger ribonucleic acids in human reticulocytes. *J Clin Invest* 1986;78:1125-9. DOI: 10.1172/JCI112670
- Embury SH, Miller JA, Dozy AM, Kan YW, Chan V, Todd D. Two different molecular organizations account for the single alpha-globin gene of the alpha-thalassaemia-2 genotype. *J Clin Invest* 1980;66:1319-25. DOI: 10.1172/JCI109984
- Giardine B, Borg J, Viennas E, Pavlidis C, Moradkhani K, Joly P. Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassaemia mutations. *Nucleic Acids* 2014;42. DOI: 10.1093/nar/gkt911
- Patrinos GP, Giardine B, Riemer C, Miller W, Chui DH, Anagnou NP, et al. Improvements in the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassaemia mutations for population and sequence variation studies. *Nucleic Acids Res* 2004;32:D537-D541. DOI: 10.1093/nar/gkh006
- Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. 4th ed. Oxford, England: Blackwell Science; 2001. DOI: 10.1080/0036510601046417
- Hartevelde CL, Higgs DR.  $\alpha$ -thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:13. DOI: 10.1186/1750-1172-5-13
- Chui DH. Alpha-thalassaemia. Hb H disease and Hb Barts hydrops fetalis. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:25-32. DOI: 10.1196/annals.1345.004
- Galanello R, Paglietti E, Melis MA, Giagu L, Cao A. Hemoglobin inclusions in heterozygous alpha-thalassaemia according to their alpha-globin genotype. *Acta Haematol* 1984;72:34-6. DOI: 10.1159/000206353
- Galanello R, Cao A. Gene test review. Alpha-thalassaemia. *Genet Med* 2011;13:83-8. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181fcb468
- Traeger-Synodinos J, Hartevelde CL, Old JM, Petrou M, Galanello R, Giordano P, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for Carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. *Eur J Human Genet* 2015;23:426-37. DOI: 10.1038/ejhg.2014.131
- Ryan K, Brain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A, et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol* 2010;149:35-49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08054.x
- Leung KY, Lee CP, Tang MH, Lau ET, Ng LK, Lee YP, et al. Cost-effectiveness of prenatal screening for thalassaemia in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2004;24:899-907. DOI: 10.1002/pd.1035
- Liao C, Mo QH, Li J, Li LY, Huang YN, Hua L, et al. Carrier screening for alpha and beta-thalassaemia in pregnancy: the results of an 11-year prospective program in Guangzhou Maternal and Neonatal hospital. *Prenat Diagn* 2005;25:163-71. DOI: 10.1002/pd.1079
- Hartevelde CL, Losekoot M, Haak H, Heister GA, Giordano PC, Bernini LF. A novel polyadenylation signal mutation in the alpha 2-globin gene causing alpha thalassaemia. *Br J Haematol* 1994;87:139-43. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb04883.x
- Jomoui W, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Nguyen VH, Fucharoen S. Constant Spring among Southeast Asian Populations: Haplotypic Heterogeneities and Phylogenetic Analysis. *Hemoglobin* 2015;10:e0145230. DOI: 10.1371/journal.pone.0145230
- Nainggolan IM, Harahap A, Setianingsih I. Hydrops fetalis associated with homozygosity for Hb Adana [ $\alpha$ 59(E8) Gly>Asp( $\alpha$ 2)]. *Hemoglobin* 2010; 34:394-401. DOI: 10.3109/03630269.2010.493405
- Felekis X, Phylactides M, Drousiotou A, Christou S, Kyrii A, Kyriakou K, et al. Hb Agrinio [ $\alpha$ 29(B10) Leu>Pro( $\alpha$ 2)] in combination with --MED<sup>1</sup>. Result in a severe form of HbH disease. *Hemoglobin* 2008;32:237-46. DOI: 10.1080/03630260802004103
- Arnon S, Tanary H, Dgany O, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, et al. Hydrops fetalis Associated with Homozygosity for Hemoglobin Taybe (Alpha 38/39 THR deletion) in Newborn Triplets. *Am J Hematol* 2004;76:263-6. DOI: 10.1002/ajh.20094
- Pobedimskaya DD, Molchanova TP, Streichman S, Huisman TH. Compound Heterozygosity for two-alpha globin gene defects (alpha1; 38 or 39 minus Thr) and a poly A mutation (alpha 2; AATAAA>AATAAG), result in a severe hemolytic anemia. *Am J Hematol* 1994;47:198-202. DOI: 10.1002/ajh.2830470310



## Caso Clínico

# Disomía monoparental en anemia de Fanconi

## *Monoparental disomy in Fanconi anemia*

Beatriz Nafría Jiménez, Laura Martínez González

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

**Recibido:** 28/06/2021  
**Aceptado:** 02/11/2021

**Correspondencia:** Beatriz Nafría Jiménez. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Donostia. Begiristain Doktorea Pasealekua, s/n. 20014 San Sebastián  
e-mail: bea.nafria.95@gmail.com

### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un recién nacido varón que, a los siete meses de vida, tras una ecografía de control, es diagnosticado de ectopia renal cruzada izquierda, con el riñón izquierdo inmediatamente debajo del riñón derecho. El paciente nació a término, de parto eutócico, de padres no consanguíneos, con una hermana sana y sin antecedentes personales o familiares de interés. En los controles posteriores, concretamente en la revisión a los nueve meses de vida, el paciente presentaba un retraso ponderal y estatural, criptorquidia, mano derecha con displasia radial de tipo II (según la clasificación de Bayne, el radio es mucho más corto de lo normal y la muñeca está curvada hacia dentro) e hipoplasia del pulgar bilateral, que se interviene quirúrgicamente.

A los dos años de edad, acude al servicio de urgencias por cuadro febril de hasta 38,5 °C de 5 días de evolución y astenia. A la auscultación, se detecta un soplo cardíaco, por lo que es derivado a la consulta de cardiología infantil, donde se identifica un *ductus* arterioso. Posteriormente, a los cinco años de edad, presenta

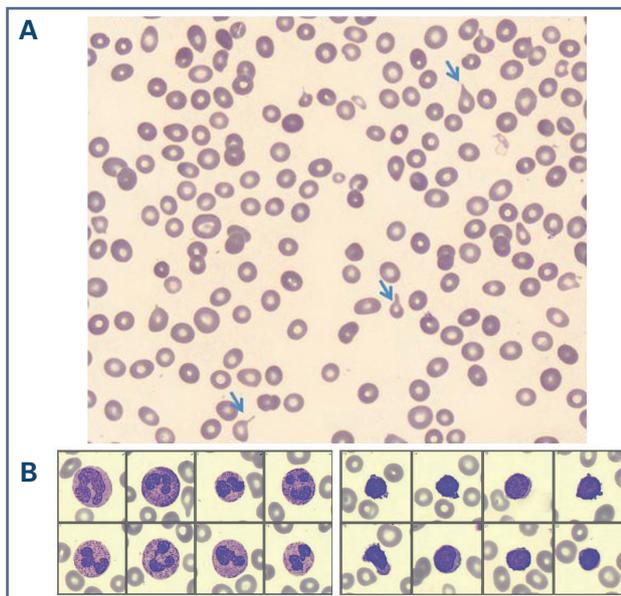
una progresiva anemia (hemoglobina < 70 g/L [valores de referencia, VR: 110-150]), macrocítica (volumen corpuscular medio: > 105 fL [VR: 76-95]) y trombopenia asociada (< 30 000 plaquetas/microlitro [VR: 180 000-500 000]). Asimismo, los padres refieren debilidad, letargia y palidez cutánea en el niño desde hace varias semanas. A nivel del laboratorio clínico, en el frotis de sangre periférica se observa una policromasia y frecuentes dacriocitos por campo, junto con neutropenia no acompañada de células inmaduras (blastos). Se confirma la trombocitopenia (Fig. 1). Cabe destacar la ausencia de esquistocitos, de eritroblastos y de mielema, lo que permite el diagnóstico diferencial de una microangiopatía o de una reacción leucoeritroblástica.

Ante estos antecedentes, se realiza el estudio de fragilidad cromosómica con diepoxibutano para el cribado de anemia de Fanconi (AF), que resulta en un aumento significativo de rupturas de los cromosomas del paciente con respecto al control. Tras los resultados, se realiza el análisis genético en el laboratorio externo de referencia mediante secuenciación de nueva generación (*Next-Generation Sequencing*, NGS,

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00033

Nafría Jiménez B, Martínez González L. Disomía monoparental en anemia de Fanconi. Rev Med Lab 2021;2(3):109-112



**Figura 1** – Frotis de sangre periférica (tinción May-Grünwald-Giemsa). Imágenes tomadas con Cellavision® y Sysmex XN-10. A. Serie roja. Se señalan los dacriocitos. B. Serie blanca. A la izquierda se observan neutrófilos con ligero refuerzo de la granulación. A la derecha se observan linfocitos de morfología conservada. No se han visto células inmaduras (blastos).

con un equipo Iseq Illumina®), que revela que en el cromosoma 16 presenta la mutación c.1115\_1118delTTGG (p.Val372Alafs) en homocigosis, que afecta al gen *FANC-A*. Ante estos hallazgos, el paciente es diagnosticado de AF y se completa el estudio a los familiares. El análisis de las secuencias obtenidas con los *softwares* NGSEngine y GeneMapper 4.0 detectó en la madre la misma mutación: c.1115\_1118delTTGG en heterocigosis en el gen *FANC-A*, mientras que su padre y su hermana no presentaban dicha variante familiar. Tras el análisis del cariotipo molecular, se obtuvo que el paciente presentaba una pérdida de heterocigosis de 10564 Kb en el brazo largo del cromosoma 16, que comprende el gen *FANC-A*, y que incluye la mutación c.1115\_1118delTTGG. Por lo tanto, dicha variante no segrega de la forma más esperada y la AF diagnosticada se debe a una isodisomía monoparental de origen materno. Es decir, el paciente presenta en el par cromosómico 16 dos fragmentos homólogos provenientes de un solo progenitor (en este caso, la madre) y, además, ambos fragmentos son los que tienen la mutación del gen *FANC-A* responsable de la anemia de Fanconi.

Dado que el tratamiento capaz de corregir el defecto hematológico subyacente a la AF es el trasplante de células madre hematopoyéticas de un donante sano y HLA-compatible, se estudia la histocompatibilidad con su hermana. Ante la obtención de un HLA no compatible y la imposibilidad de encontrar otro donante, actualmente participa en un ensayo clínico de terapia génica.

Esta estrategia biotecnológica supone una alternativa segura y eficaz que podría ayudar en el tratamiento de la anemia de Fanconi, así como en enfermedades con etiopatogenia genética.

## DISCUSIÓN

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad hereditaria que se asocia a una inestabilidad cromosómica ocasionada por mutaciones en genes que participan en procesos de reparación del ADN (1).

Fue descrita por primera vez en 1927 por el pediatra Guido Fanconi. Epidemiológicamente, se define como una enfermedad pediátrica rara cuya prevalencia es de 1/250 000-1/350 000 de los nacidos vivos. La frecuencia de portadores es de 1 de cada 300, aunque algunos grupos como los judíos askenazi o la raza gitana española alcanzan valores estimados de 1 de cada 70 (2).

La etiopatogenia es multigénica y autosómica recesiva, de manera que, en la mayoría de los casos, para que un individuo padezca la enfermedad, ambos progenitores deben ser portadores y este debe recibir el gen defectuoso de la AF de ambos. Desde el punto de vista genético es una enfermedad compleja, ya que hay 22 genes involucrados, que van a corresponder a los distintos grupos de complementación. Todos ellos están implicados en una ruta de respuesta al daño en el ADN: la vía FANC/BRCA (2,3). Las mutaciones de los genes *FANC-A* (16q24.3, 60%), *FANC-C* (9q22.3) y *FANC-G* (9p13) son las más frecuentes, pues representan más del 80% de los casos. Cabe destacar que los genes *FANC-S* y *FANC-D1* corresponden a los genes supresores de tumores *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente, de manera que, cuando una sola copia de estos está mutada, existe un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y de ovario (3). Una excepción son los pacientes del grupo de complementación B, ya que presentan un patrón de herencia ligado al cromosoma X. *FANC-B* es el único gen ubicado en el cromosoma X (Xp22.31) (4).

Hay evidencias de que todas las proteínas codificadas por los genes FANC actúan sobre una vía común implicada en la reparación de entrecruzamientos entre cadenas del ADN: en esta vía de Fanconi participa un complejo central de 8 proteínas FANC (*FANC-A, B, C, E, F, G, L* y *M*) y 6 factores asociados. Dicho complejo es esencial para que ocurra la formación y posterior monoubiquitinación del heterodímero FANCD2-FANCI, con lo que se activa así una cascada de reacciones para la reparación del material genético y se transmiten señales a puntos de control del ciclo celular (5). Como estos pacientes no pueden reparar los enlaces cruzados, se mantiene una unión entre ambas hebras de ADN, lo que imposibilita la división celular y da lugar a la muerte de las células hematopoyéticas. Este fallo de los mecanismos de reparación condiciona una exacerbada sensibilidad de las células de los pacientes a agentes que generen enlaces cruzados en el ADN.

Estos agentes pueden ser físicos (radiaciones ionizantes o luz ultravioleta) o químicos (entre los que destacan la mitomicina C [MMC] o el diepoxibutano [DEB]) (6). De hecho, el aumento de aberraciones cromosómicas inducidas por la MMC y el DEB a dosis bajas proporciona la base para el test diagnóstico de la AF.

Las manifestaciones clínicas son multisistémicas. Se caracterizan por malformaciones congénitas (hiperpigmentación o manchas “café con leche” de la piel, aplasia de pulgares, microftalmia, microcefalia, estrabismo, malformaciones renales, etc.), aplasia medular y pancitopenia progresiva. Asimismo, presentan una alta predisposición tumoral (leucemia aguda, síndromes mielodisplásicos y tumores sólidos de tipo carcinoma escamoso de cabeza y cuello). De hecho, es el síndrome de insuficiencia de médula ósea hereditario más frecuente (7).

El diagnóstico clínico es difícil debido a la gran variabilidad de manifestaciones que presentan estos pacientes, por lo que se necesitan pruebas específicas de laboratorio para poder confirmarlo. De manera que, cuando las malformaciones congénitas no son prominentes, el diagnóstico puede retrasarse hasta la aparición de la insuficiencia de la médula ósea. Cuando un niño presenta pancitopenia en repetidos hemogramas o padece hemorragias o infecciones frecuentes, debe sospecharse un fallo medular y realizarse una aspiración y una biopsia medular para su estudio. Asimismo, la sospecha de AF puede confirmarse por el test de hipersensibilidad frente a agentes capaces de generar entrecruzamientos, como el DEB o MMC, sobre linfocitos purificados de una muestra de sangre periférica (6). No obstante, los grandes avances en biología molecular y secuenciación han permitido identificar las variantes genéticas de interés para mejorar la confirmación diagnóstica (8,9). En este caso, debido a la marcada heterogeneidad genética de *locus* y alélica, su estudio inicialmente fue abordable mediante análisis genómicos más precisos con NGS. Asimismo, el estudio genético puso de manifiesto la existencia de una isodisomía monoparental de origen materno, incluyendo la mutación del gen *FANC-A* del cromosoma 16, como causa de esta patología pediátrica rara.

En cuanto al tratamiento, la alteración medular es la principal causante de morbilidad y mortalidad. Por ello, actualmente el único tratamiento capaz de corregir el defecto hematológico es el trasplante de células madre hematopoyéticas de un donante sano y HLA-compatibles (10). A la espera de dicho donante, se proponen tratamientos sintomáticos como transfusiones de concentrados de hematíes y plaquetas o la administración de andrógenos orales como estimuladores de la médula ósea. No obstante, un problema en estos pacientes con AF es la alta susceptibilidad de sus células a los tratamientos de acondicionamiento pretrasplante. Por lo tanto, en los casos de incompatibilidades y mayores riesgos, una alternativa sería el uso de la terapia génica, como la empleada en este caso. Actualmente, el uso de esta terapia está en fase de ensayo clínico

y consiste principalmente en la introducción de células madre hematopoyéticas del propio individuo que, previamente, han sido corregidas genéticamente a través del uso de un vector lentiviral con el gen correcto.

En el caso presentado, destaca su participación en el ensayo español FANCOLEN, escenario de la primera experiencia mundial en el tratamiento con terapia génica de niños con AF (9). Para ello, al paciente se le administra el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y plerixafor como inductores de la movilización de células madre hematopoyéticas hacia la sangre periférica, de donde son extraídas. Como vector, se utiliza un lentivirus al que previamente se le ha introducido el gen de interés sano que, en este ensayo, es el gen *FANC-A*. A continuación, se produce *in vitro* la transducción del lentivirus a las células y la posterior reinfusión de estas células modificadas en el paciente. Mediante recombinación homóloga, se sustituirá el gen afectado por el sano en las células madre hematopoyéticas para que repueblen la médula ósea del enfermo y se diferencien las tres estirpes celulares.

De manera que un correcto abordaje de varias secciones del laboratorio clínico, junto con las nuevas herramientas moleculares, han permitido el diagnóstico de un caso de AF y que el paciente tenga la oportunidad de participar en un ensayo clínico en busca de tratamiento y de una mejora de la calidad de vida.

#### PUNTOS A RECORDAR:

- La anemia de Fanconi es un trastorno hereditario autosómico recesivo. Hasta la fecha se han identificado 22 genes implicados en la ruta de respuesta al daño en el ADN de la vía FANC/BRCA.
- Este fallo de los mecanismos de reparación condiciona una exacerbada sensibilidad de las células a agentes inductores de enlaces cruzados en el ADN, como la mitomicina C y el diepoxibutano. Dicho aumento de la fragilidad cromosómica proporciona la base para el diagnóstico diferencial.
- Las manifestaciones clínicas son multisistémicas y se caracterizan por una baja estatura, hiperpigmentación, aplasia de pulgares y malformaciones renales y cardíacas. A nivel hematológico, un 80-90% de afectados padece aplasia medular y pancitopenia progresiva. La evolución puede empeorar a un síndrome mielodisplásico o a una leucemia mieloide aguda. Estas personas presentan alta predisposición tumoral.
- El caso presentado se debe a una isodisomía uniparental de origen materno, fenómeno muy poco frecuente y, más aún, en pacientes con esta enfermedad pediátrica rara.
- Las nuevas técnicas de diagnóstico genético molecular han favorecido la detección de casos como éste, lo que permite un análisis precoz y favorece su inclusión en nuevas terapias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia - clinical and molecular aspects: Review. *British Journal of Haematology* 2004;126(2):176-91. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05023.x
2. Solomon PJ, Margaret P, Rajendran R, Ramalingam R, Menezes GA, Shirley AS, et al. A case report and literature review of Fanconi Anemia (FA) diagnosed by genetic testing. *Italian Journal of Pediatrics* 2015;41(1):38. DOI: 10.1186/s13052-015-0142-6
3. García-Higuera I, Taniguchi T, Ganesan S, Meyn MS, Timmers C, Hejna J, et al. Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Molecular Cell* 2001;7(2):249-62. DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00173-3
4. Moldovan G-L, D'Andrea AD. How the Fanconi anemia pathway guards the genome. *Annual Review of Genetics* 2009;43(1):223-49. DOI: 10.1146/annurev-genet-102108-134222
5. Ceccaldi R, Sarangi P, D'Andrea AD. The Fanconi anaemia pathway: new players and new functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2016;17(6):337-49. DOI: 10.1038/nrm.2016.48
6. García-de-Teresa B, Rodríguez A, Frías S. Chromosome instability in fanconi anemia: From breaks to phenotypic consequences. *Genes (Basel)* 2020;11(12):1528.
7. Antonio Casado J, Callén E, Jacome A, Río P, Castella M, Lobitz S, et al. A comprehensive strategy for the subtyping of patients with Fanconi anaemia: conclusions from the Spanish Fanconi Anemia Research Network. *Journal of Medical Genetics* 2007;44(4):241-9.
8. Dokal I. The genetics of Fanconi's anaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2000;13(3):407-25.
9. Río P, Navarro S, Wang W, Sánchez-Domínguez R, Pujol RM, Segovia JC, et al. Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. *Nature Medicine* 2019;25(9):1396-401.
10. Deng W, Zhao M, Liu Y, Cao L, Yang M. Fanconi anemia in twins with neutropenia: A case report. *Oncology Letters* 2018;16(4):525-30.



## Caso Clínico

# Importancia de la citología en los líquidos biológicos. Estudio de adenocarcinoma en líquido pericárdico

## *The importance of cytology in biological fluids. Study of adenocarcinoma in pericardial fluid*

Yasmín Douhal<sup>1</sup>, Ana Villar Fernández<sup>2</sup>, María Jesús Gaspar Blázquez<sup>1</sup>, Rosario Granados Carreño<sup>2</sup>, Tomás José Pascual Durán<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Análisis Clínicos y <sup>2</sup>Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

**Recibido:** 31/05/2021  
**Aceptado:** 20/11/2021

**Correspondencia:** Yasmín Douhal. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Getafe. Carretera Madrid-Toledo, km 12,500. 28905 Getafe, Madrid  
e-mail: yasmin.douhal@gmail.com

### CASO CLÍNICO

Mujer de 50 años que acude a urgencias por una disnea de esfuerzo de dos meses de evolución que ha ido agravándose en la última semana. Se le realiza un TAC torácico en el que se evidencian múltiples adenopatías, derrame pericárdico severo, consolidación basal con edema en el lóbulo superior izquierdo (LSI) y derrame pleural derecho. La paciente ingresa por derrame pericárdico severo con datos ecográficos de taponamiento.

Se envía analítica urgente al laboratorio, en la que destaca solo una discreta elevación de la proteína C reactiva (PCR). Al tercer día del ingreso, se remite una nueva muestra y se observan los siguientes resultados patológicos: lactato deshidrogenasa (LDH) 476 U/L (valores normales [VN]: 84-246 U/L) y PCR 17 mg/L (VN: < 6 mg/L).

Posteriormente se remite al laboratorio de urgencias un líquido pericárdico turbio de color amarillo pálido. El recuento celular en la cámara de Neubauer muestra los siguientes resultados: celularidad: 1142/μl, en la que los leucocitos: 270/μl (VN: 0-15 leucocitos/μl)

y los hematíes: 816/μl (VN 0-15 hematíes/μl). En el frotis se observa una población leucocitaria de predominio polimorfonuclear, así como dos tipos de poblaciones no leucocitarias: por un lado, cúmulos de células de gran tamaño formando sincitios celulares con baja relación núcleo-citoplasma, y por otro, agregados celulares de menor tamaño con mayor relación núcleo-citoplasma, basofilia y granulación citoplasmática (Fig. 1).

En el estudio bioquímico, en el líquido se objetiva: glucosa, < 1 mg/dL; proteína, 6,91 g/dL, y LDH, 1554 U/mL. Considerando los valores de proteína (> 3 g/dL) y de LDH (> 200 mg/dL), el líquido cumple criterios de exudado (1).

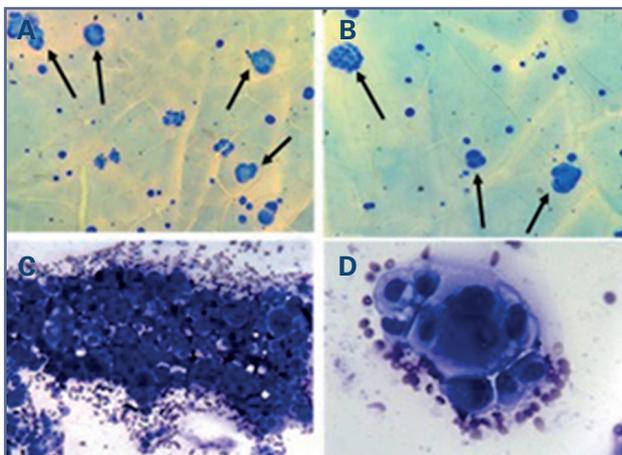
A la vista de los resultados obtenidos, se informa y se recomienda al cardiólogo de guardia el estudio de marcadores tumorales (MT) y el envío de la muestra al servicio de anatomía patológica (AP) para la realización de un estudio inmunohistoquímico (IH).

Todos los cultivos y las pruebas realizadas por el laboratorio de microbiología en el líquido fueron negativos, y la citometría de flujo realizada por el laboratorio de hematología en el líquido sugería negatividad para linfoma.

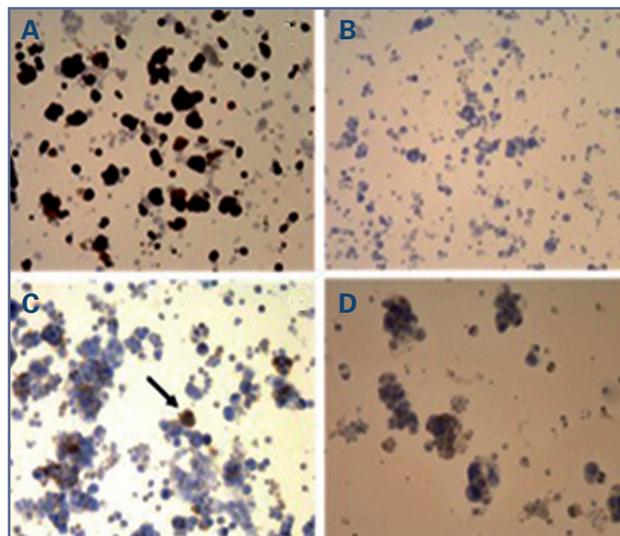
*Conflicto de intereses:* los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

DOI: 10.20960/revmedlab.00082

Douhal Y, Villar Fernández A, Gaspar Blázquez MJ, Granados Carreño R, Pascual Durán TJ. Importancia de la citología en los líquidos biológicos. Estudio de adenocarcinoma en líquido pericárdico. Rev Med Lab 2021;2(3):113-115



**Figura 1** – Frotis de líquido pericárdico. Las imágenes corresponden al líquido pericárdico recibido en el laboratorio de urgencias. En las imágenes A y B se observan células de gran tamaño formando sincitios celulares. En las imágenes C y D se observan grupos tridimensionales con citoplasma basófilo y cromatina inmadura.



**Figura 2** – Resultado del estudio inmunohistoquímico. Se observa positividad para CK7 (A), negatividad para CK20 (B), positividad parcial para Cerb-B2 (C) y negatividad para TTF1 (D).

En la citología realizada en AP se observan grupos tridimensionales y poco cohesivos de células epiteliales que presentan citoplasma basófilo, ocasionalmente vacuolados y de límites mal definidos. Los núcleos son redondeados, con cromatina grumosa y nucléolo irregular. De este modo, se establece el diagnóstico de adenocarcinoma.

El estudio IH presentaba inmunorreactividad marcada para citoqueratina 7 (CK7) con negatividad para citoqueratina 20 (CK20) (compatible con tumor de pulmón, de pecho, de ovario o de útero), positividad parcial para c-erb-B2 (compatible con tumor de mama, de pulmón, de ovario, de útero, de estómago o de páncreas, entre otros) y negatividad para TTF1 (de improbable origen pulmonar) y receptores de estrógenos (improbable origen ovárico o mamario) (2) (Fig. 2).

Los resultados de los MT en el líquido pericárdico fueron: antígeno carcinoembrionario (CEA): 1632.1 ng/mL; CA 15,3: 1275,4 U/mL; CA 125: 3632,6 U/mL y CA 19.9: > 140000 U/mL, compatibles con patología de origen neoplásico (3). Para poder filiarla, se realizó un PET-TAC que sugirió tumor primario de pulmón con metástasis ganglionares, pulmonares y óseas. Dos días después, se realizó una fibrobroncoscopia en la que se observaron pequeños mamelones en la mucosa del LSI y se tomaron muestras para AP.

En el estudio IH de la biopsia bronquial se observó una proliferación neoplásica de arquitectura glandular formada por células con marcada atipia nuclear y mostró negatividad para CK7, CK20 (compatible con origen en hígado o riñón), TTF1 (de improbable origen pulmonar), WT1, p53 y receptores de estrógenos (de improbable origen ovárico o mamario) (2). Estos resultados sugerían descartar un origen digestivo. Para ello, se solicitó una endoscopia digestiva alta que objetivó gastri-

tis antral eritematosa y se realizaron en suero los MT disponibles en ese momento en nuestro centro, con CEA y CA 19,9 muy elevados (CEA: 36,4 ng/mL [VN < 5,5 ng/mL] y CA 19.9: 4343,2 U/mL [VN < 34 U/mL]).

La paciente comenzó a ser tratada con esquema EOX (epirrubicina, oxaliplatino y capecitabina) debido a que, a pesar de los resultados de la endoscopia, tanto la histología como los MT eran sugerentes de tumor de origen gástrico.

## DISCUSIÓN

El estudio de los líquidos biológicos en la práctica clínica diaria por parte del laboratorio clínico, así como por el laboratorio de AP, es una técnica extendida (4). Entre los líquidos de carácter seroso se encuentra el líquido pericárdico, que se ubica de manera fisiológica entre las dos capas del pericardio y cuya función es reducir la fricción que se origina en el corazón cuando este bombea la sangre al resto del organismo.

Los líquidos biológicos son ultrafiltrados de plasma que, en el caso del líquido pericárdico, provienen de los vasos de las serosas. Su formación está influida por la presión oncótica (retiene líquido gracias a las proteínas), por la presión hidrostática (elimina líquido de los capilares) y por la permeabilidad capilar.

El derrame pericárdico se produce cuando hay un exceso de líquido en la cavidad pericárdica y puede deberse a diferentes etiologías: desde una inflamación o un desequilibrio en la homeostasis hasta una pericarditis por infección o un proceso autoinmune o tumoral, entre otras (4). Por ello, es de gran importancia su estudio para discernir su origen (5). La obtención del líquido del espacio pericárdico se realiza mediante

una pericardiocentesis. Es importante tanto su estudio citológico como bioquímico. El análisis bioquímico facilita su clasificación en exudado o trasudado (6), además de orientar al clínico en la posibilidad de origen tumoral. Sin embargo, es en el análisis celular en el que se observan las células de estirpe tanto leucocitaria como no leucocitaria. Actualmente, en muchos laboratorios de análisis clínicos se utilizan contadores automáticos para los líquidos biológicos. Sin embargo, estos no excluyen la necesidad de realizar un estudio minucioso del líquido mediante frotis si se observan células de alta fluorescencia (7). En el análisis de líquidos biológicos es importante llevar a cabo un adecuado estudio citológico para identificar las células presentes. Las poblaciones no leucocitarias pueden cobrar verdadera importancia en el estudio de ciertas patologías. Es vital discernir entre la presencia de células patológicas de alta fluorescencia de las que no lo son (por ejemplo, células de estirpe mesotelial).

Posteriormente, las células pueden clasificarse mediante estudio IH para poder diferenciar su origen (8).

Cuando se produce un derrame pericárdico suele darse un taponamiento cardíaco que tiene como principales manifestaciones: disnea, dolor torácico y palpitaciones (9).

Según la bibliografía, algunos pacientes presentan patología tumoral antes de producirse el derrame pericárdico (4,10), pero en algunos casos el estudio citológico de este líquido puede ser clave en el diagnóstico de una enfermedad maligna de *novo*. Por ello, es importante que se lleve a cabo un buen estudio de cribado desde el laboratorio de urgencias para intentar establecer si hay presencia de celularidad maligna en el líquido biológico a estudiar y completar el estudio por el servicio de AP.

Cabe destacar la importancia de realizar un estudio multidisciplinar que ayude a establecer un diagnóstico rápido y certero, siempre buscando el beneficio del paciente.

## PUNTOS A RECORDAR:

Finalmente, sobre el estudio de líquidos biológicos de origen seroso es importante:

- Realizar un estudio bioquímico completo para la adecuada clasificación del líquido (en exudado o trasudado).
- Llevar a cabo un estudio citológico distinguiendo las poblaciones celulares.

- Si se observan células sin filiar o de alta fluorescencia, es importante colaborar con AP para realizar un estudio citológico e IH.
- El examen de MT tanto en líquido como en suero puede aportar información adicional para la evaluación de los pacientes con sospecha elevada de neoplasia.
- Cabe destacar la importancia del trabajo multidisciplinar para alcanzar un diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maisch B, Seferovic' PM, Ristic' AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del pericardio. Versión resumida. Revista Española de Cardiología 2004;57(11):1090-114. DOI: 10.1016/S0300-8932(04)77245-0
2. Rekhman N, Baine MK, Bishop JA. Quick Reference Handbook for Surgical Pathologists. Second edition. New York (USA): Springer. p. 209.
3. Karatolios K, Maisch B, Pankuweit S. Tumormarker im Perikarderguss bei malignen und nichtmalignen Perikardergüssen. Herz 2011;36(4):290-5. DOI: 10.1007/s00059-011-3451-6
4. Dragoescu EA, Liu L. Pericardial fluid cytology: An analysis of 128 specimens over a 6-year period: Pericardial Fluid Cytology/ Dragoescu and Liu. Cancer Cytopathology 2013;121(5):242-51. DOI: 10.1002/cncy.21246
5. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. European Heart Journal 2015;36(42):2921-64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
6. Maisch B, Seferovi' PM, Risti' AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004;25(7):587-610. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.002
7. Alcaide Martín MJ, Queral LA, Frías LS, Valiña Amado L, Merino A, García de Guadiana-Romualdo L. El recuento automatizado de células en líquidos biológicos: una revisión. Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio 2021;2(2):163-77. DOI: 10.1515/almed-2020-0087
8. Murugan P, Siddharaju N, Habeebullah S, Basu D. Immunohistochemical distinction between mesothelial and adenocarcinoma cells in serous effusions: A combination panel-based approach with a brief review of the literature. Indian J Pathol Microbiol 2009;52(2):175. DOI: 10.4103/0377-4929.48910
9. Refaat MM, Katz WE. Neoplastic pericardial effusion. Clin Cardiol 2011;34(10):593-8. DOI: 10.1002/clc.20936
10. Yildirim M, Ustaalioglu R, Erkan M, Ustaalioglu BBO, Demirbag H, Yasaroglu M, et al. The Diagnostic Value of Pericardial Fluid and Pericardial Biopsy: Single Center Experiences. HSF 2016;19(1):023. DOI: 10.1532/hsf.1328



## Caso Clínico

# Elevación aislada e inexplicable de aspartato aminotransferasa

## *Isolated increase in aspartate aminotransferase due to macroenzyme*

Paula Sirera Sirera<sup>1</sup>, Clara Jiménez García<sup>1</sup>, Ángel Esteban Rodríguez<sup>2</sup>, Lourdes Llorca Tolón<sup>2</sup>, Sofía Lorenzo García<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Análisis Clínicos y <sup>2</sup>Unidad de Bioquímica Especial. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

**Recibido:** 13/07/2021  
**Aceptado:** 29/11/2021

**Correspondencia:** Paula Sirera Sirera. Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Alicante. C/ Pintor Baeza, 11. 03010 Alicante  
e-mail: sirera\_pau@gva.es

### CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años, colecistectomizada, exfumadora y consumidora ocasional de alcohol, derivada al servicio de digestivo de nuestro Hospital por elevación aislada de aspartato aminotransferasa (AST).

La paciente se encontraba asintomática, sin signos sugestivos de enfermedad hepática. En el estudio analítico se evaluaron las pruebas hepáticas: aspartato aminotransferasa: 390 U/L (valor de referencia [VR]: < 32 U/L); alanino aminotransferasa (ALT): 10 U/L (VR: < 33 U/L);  $\gamma$ -glutamilttransferasa (GGT): 10 U/L (VR: < 40 U/L), y bilirrubina total: 0,82 mg/dL (VR: < 1,20 mg/dL).

Estos cuatro analitos se cuantificaron en el autoanalyzer Cobas 8000® (Roche Diagnostics®). Los analitos AST, ALT y GGT se determinaron mediante un ensayo enzimático y la bilirrubina total, mediante un método colorimétrico. El método para AST no estaba suplementado con piridoxal fosfato. Cabe destacar que todos los métodos cumplían con las recomendaciones de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC).

Debido a que la paciente continuaba asintomática, se decidió repetir la analítica 11 meses después: permanecía la elevación de la AST (428 U/L), con el resto de parámetros normales.

A raíz de esto, se realizó un estudio bioquímico y serológico que descartó que la causa de la hepatopatía fuera autoinmune, vírica, metabólica o tóxica. Se realizaron pruebas de imagen y anatomopatológicas, sin hallazgos relevantes.

Ante la posibilidad de la presencia de una interferencia analítica en la determinación bioquímica de la actividad de AST, se revisaron las analíticas de la paciente y se observaron elevaciones aisladas inexplicables de AST (Fig. 1).

Para el estudio de la interferencia analítica se realizó el siguiente procedimiento (1):

1. Se confirmaron las mediciones con una nueva muestra.
2. Se descartaron interferencias endógenas (hemólisis, lipemia e ictericia).
3. Para detectar interferencias por anticuerpos (Ac) endógenos, se realizó una precipitación con po-

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00089

Sirera Sirera P, Jiménez García C, Esteban Rodríguez Á, Llorca Tolón L, Lorenzo García S. Elevación aislada e inexplicable de aspartato aminotransferasa. Rev Med Lab 2021;2(3):116-118

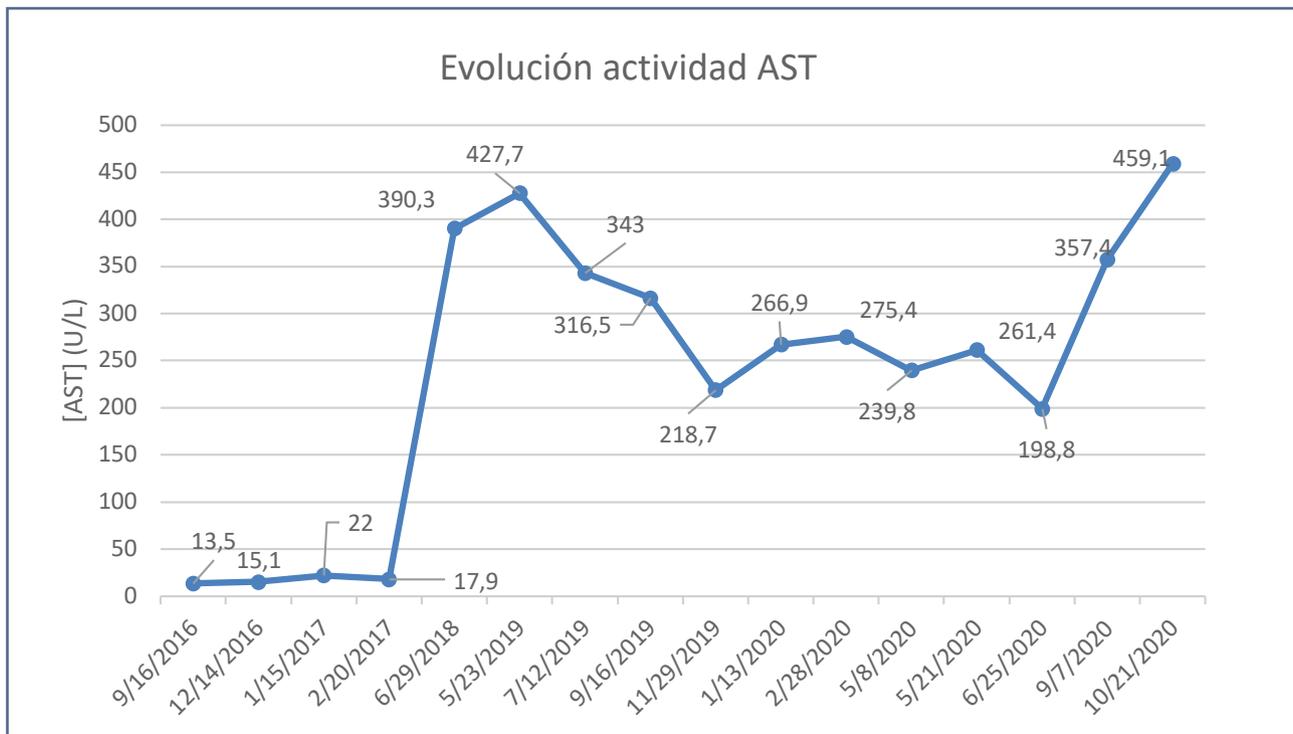


Figura 1 – Cambios en la actividad de AST de la paciente durante un período de 4 años.

lietilenglicol 6000 (PEG) (2). Para ello, se mezcló el suero de la paciente con PEG 6000 al 20 % en proporción 1:2 y posteriormente se centrifugó para precipitar los complejos. Se procesó como control una muestra de suero de un paciente con elevación de AST por hepatitis vírica. Se calculó el tanto por ciento de actividad de precipitación de PEG (% PPA) con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ PPA} = 100 \times \left( \frac{\text{Actividad AST} - (\text{Actividad AST} + \text{PEG})}{\text{Actividad AST}} \right)$$

Se obtuvo una proporción de precipitación del 97,3 %. Se consideraba la presencia de macro-AST cuando era  $\geq 73$  % (2). El control presentó una proporción de precipitación inferior al 2,6 %. Así pues, como casi la totalidad de la actividad enzimática de la AST de la paciente se encontraba en el precipitado, se confirmó la presencia de una macroenzima.

- Para evaluar la estabilidad de los inmunocomplejos de macro-AST, se midió simultáneamente la actividad de la AST en la muestra y en el suero de un paciente con hepatitis vírica cada 24 horas durante 4 días consecutivos, manteniendo ambas muestras a 4 °C (Tabla I). En la muestra de la paciente se constató una disminución progresiva de la actividad de la AST. Tras 4 días de la extracción, los niveles de AST habían disminuido un 63,6 %, mientras que en la muestra control los niveles se mantuvieron estables (3).

	Actividad de AST (U/L)			
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Control	312	310	310	308
Paciente	82*	66	57	53

\*Valor obtenido tras una congelación de la muestra (-20 °C) durante 7 días.

## DISCUSIÓN

La AST pertenece a la familia de las aminotransferasas y cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato, formándose L-glutamato y oxalacetato. Esta enzima utiliza el piridoxal-5'-fosfato como cofactor. Se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos del organismo, principalmente en el tejido hepático, el cardiaco, el muscular y el renal (4,5). Una causa no muy frecuente de elevación aislada de AST es la presencia de macroenzimas circulantes, que son complejos de alto peso molecular formados por múltiples moléculas enzimáticas unidas mediante inmunoglobulinas, lo que produce una reducción de su aclaramiento, lo que da lugar a diferentes interferencias que pueden afectar a los ensayos enzimáticos utilizados para su determinación (6,7).

Los métodos enzimáticos son los más utilizados para valorar la función hepática; sin embargo, no están exentos de interferencias, que dan lugar a resultados erróneos, tanto sobrestimando como subestimando los valores medidos. No detectadas a tiempo pueden llevar a un diagnóstico incorrecto y a un tratamiento inadecuado, con las consecuentes implicaciones clínicas derivadas de dichos resultados (8). Es conocida su falta de linealidad ante la presencia de un agente interferente. Un 40 % de las muestras con Ac endógenos conocidos pueden mostrar linealidad (9), pero esto no es aplicable a todas las magnitudes. Por ello, el estudio de la linealidad no debe utilizarse como única prueba para comprobar el resultado de un ensayo o excluir la presencia de Ac endógenos interferentes.

La macro-AST está formada por la unión de AST a una inmunoglobulina, lo que puede interferir en su medición. Su presencia da lugar a resultados falsamente elevados. Existen diversos métodos para detectar la presencia de macroenzimas, como la ultracentrifugación y la cromatografía de filtración en gel (considerada el método de referencia). Se trata de técnicas laboriosas y costosas económicamente, por lo que no están disponibles en todos los laboratorios.

El tratamiento con PEG a determinadas concentraciones tiene como efecto la sustracción de los solventes, y con ello, la precipitación de inmunoglobulinas y de complejos de elevado peso molecular. Es un método simple y económico utilizado en muchos laboratorios para la detección de diferentes formas de macroenzimas, aunque presenta varias limitaciones, como es su baja especificidad y la falta de unos intervalos consensuados de referencia, lo que nos lleva a la necesidad confirmatoria por otros métodos. En nuestro caso, no fue necesaria su confirmación, puesto que, por un lado, en el estudio serológico y en el bioquímico se descartaron posibles causas autoinmunes, metabólicas, tóxicas, víricas y bacterianas, y en la biopsia hepática no se encontraron hallazgos significativos. Por otro lado, se descartaron las distintas interferencias endógenas y se evaluó la estabilidad de los inmunocomplejos de macro-AST. Todo ello en su conjunto nos llevó al diagnóstico de la macroenzima.

Davidson *et al.* describieron por primera vez en 2003 la degradación enzimática progresiva al almacenar esta isoforma enzimática a 4 °C durante varios días. Posteriormente, Castiella *et al.* sugirieron que esta metodología podría ser útil en aquellos laboratorios que no dispongan de PEG ni de otras metodologías más complejas, aunque es cierto que, debido a la baja incidencia de este tipo de macroenzimas, se hace complicado reproducirla en una población mayor [3].

La causa por la que se forman las macroenzimas es incierta. Como se describe en la literatura anterior, el mecanismo de formación del complejo inmunológico puede deberse a la autoinmunidad. La reacción inmune o la desregulación de la tolerancia inmune parecen estar asociadas con la formación de complejos inmunes. Además, la macro-AST es más común en pacien-

tes mujeres < 60 años, que también es un grupo de alto riesgo para enfermedades autoinmunes (10).

La macro-AST es una interferencia rara que debe considerarse por médicos, fabricantes y laboratorios ante elevaciones aisladas e inexplicables de AST en pacientes asintomáticos, como en nuestro caso, priorizando la realización de un estudio de interferencias a procedimientos invasivos con mayor riesgo y más costosos.

## PUNTOS A RECORDAR:

- Ante resultados discordantes entre el patrón bioquímico y el cuadro clínico debe considerarse la presencia de interferencias analíticas asociadas a los ensayos enzimáticos automatizados. Un alto índice de sospecha puede ayudar a reducir los costes y la preocupación del paciente antes de realizar pruebas adicionales.
- Existe una gran cantidad y variedad de interferencias analíticas, de ahí la necesidad de utilizar un protocolo común para discernir entre los diferentes tipos, como se ha realizado en este trabajo.
- Es responsabilidad del laboratorio clínico identificar y notificar la presencia de interferencias para minimizar el impacto que puedan tener en las decisiones clínicas. Resulta esencial la comunicación continua entre especialistas del laboratorio, clínicos y fabricantes para identificar y prevenir estas situaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ward G, Simpson A, Boscato L, Hickman PE. The investigation of interferences in immunoassay. *Clin Biochem* 2017;50:1306-11.
2. Patteet L, Simoens M, Piqueur M, Wauters A. Laboratory detection of macroaspartate aminotransferase: case report and evaluation of the PEG precipitation method. *Clin Biochem* 2012;45:691-3.
3. González A, Coca R, Marín E. Isolated elevation of aspartate aminotransferase (AST) in an asymptomatic patient due to macro-AST. *J Clin Labor Anal* 2019;33(2):1-4.
4. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2015;172:367-79. DOI: 10.1503/cmaj.1040752
5. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71. DOI: 10.1056/NEJM200004273421707
6. Lee M, Vajro P, Keeffe EB. Isolated aspartate aminotransferase elevation: think macro-AST. *Dig Dis Sci* 2011;56:311-3. DOI: 10.1007/s10620-011-1575-4
7. Bustamante V, Arab JP, Terc F. Aumento aislado y sostenido de aspartato aminotransferasa por presencia de macroenzimas. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2016;144:1078-82. DOI: 10.4067/S0034-98872016000800017
8. Shiro O, Chikara K, Nobushiro N. Importance of Laboratory Detection of Macro-Aspartate Aminotransferase. *Int J Gen Med* 2019;12:433-6.
9. Oostendorp M, Lentjes EG. Utility of dilution tests in investigating interference in the free thyroxine assay. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(1):e4-6.
10. Turecky L. Macroenzymes and their clinical significance. *Bratisl Lek Listy* 2004;105:260-3.

## Imagen/Infografía

# Carcinomatosis meníngea: hallazgo de células malignas en el líquido cefalorraquídeo

## *Meningeal carcinomatosis: finding of malignant cells in the cerebrospinal fluid*

María Gloria García Arévalo<sup>1</sup>, Juan Manuel Adell Ruiz de León<sup>2</sup>, Julia Maroto García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. <sup>2</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

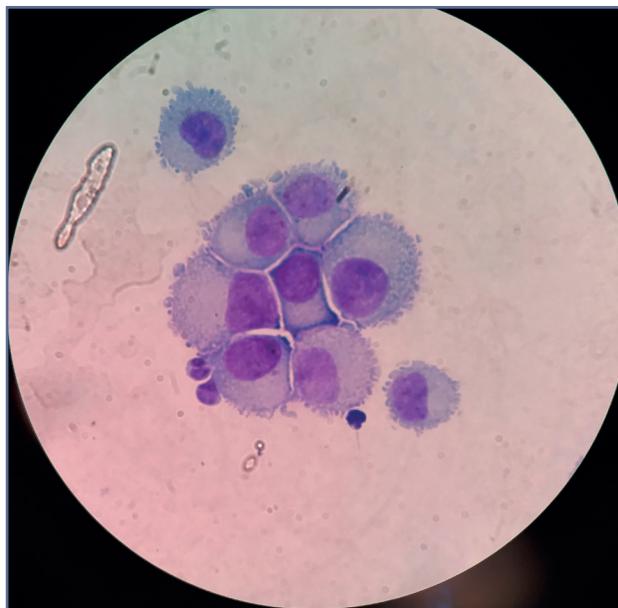
**Recibido:** 09/07/2021  
**Aceptado:** 07/09/2021

**Correspondencia:** María Gloria García Arévalo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Campus de Teatinos, s/n. 29010 Málaga  
e-mail: glory\_av@hotmail.com

La imagen mostrada corresponde a un caso de carcinomatosis meníngea (CM) en paciente de 51 años diagnosticada de melanoma (de estadio IV) en respuesta completa tras dos años de tratamiento. Dicho hallazgo se produjo en la exploración del LCR a raíz de un episodio de amaurosis bilateral progresiva acompañado de pérdida de fuerza generalizada con afectación de la deambulación e historia de episodios previos de cefalea de características tensionales.

En la extensión del LCR realizada mediante citocentrifugación y posterior tinción hematológica con May-Grünwald-Giemsa, se observan abundantes células atípicas de gran tamaño y numerosas evaginaciones citoplasmáticas dispuestas en agrupaciones, compatibles con la progresión del melanoma al LCR.

La presencia de células malignas en muestras del LCR puede deberse fundamentalmente a tumores cerebrales primarios, neoplasias hematopoyéticas y metástasis de tumores sólidos (con mayor frecuencia en los tumores de mama, pulmón y melanoma maligno) (1), con diferencias en la morfología y en el estado de diferenciación en función del origen.



**Figura 1** – LCR infiltrado por células procedentes de un melanoma maligno.

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00087

García Arévalo MG, Adell Ruiz de León JM, Maroto García J. Carcinomatosis meníngea: hallazgo de células malignas en el líquido cefalorraquídeo. Rev Med Lab 2021;2(3):119-120

En la CM se produce la invasión de las leptomeninges y del LCR por células neoplásicas. Esta rara complicación aparece entre el 5 y el 15 % de los tumores sólidos. En la mayoría de los casos aparece en estadios avanzados de la enfermedad (70 %) (2). Su incidencia se ha incrementando en los últimos tiempos por la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer.

Los síntomas neurológicos pueden verse enmascarados por el tratamiento oncológico, lo que dificulta su diagnóstico.

La identificación de células malignas mediante la citología del LCR constituye la mejor técnica, a pesar de existir gran variabilidad en la sensibilidad diagnóstica (54-97 %) (3).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martins J, Rameri C, Thomé C, Rocha CM, Peterlevitz MA, Gimenes DL. Meningeal carcinomatosis in solid tumors. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2011;69(6):973-80. DOI: 10.1590/S0004-282X2011000700024
2. García-Molina E, Penas-Prado M. Meningitis neoplásica en tumores sólidos: revisión actualizada de diagnóstico, pronóstico, manejo terapéutico y direcciones futuras. *Neurología*. 2020. DOI: 10.1016/j.nrl.2019.10.010
3. Warley F, Bonella MB, Giunta DH, Elizondo CM, Ferreyro BL. Factores asociados a presencia de células neoplásicas secundarias en líquido cefalorraquídeo de pacientes con sospecha de meningitis carcinomatosa. *Rev Fac Cienc Méd* 2017;74(1):26-32.



## Imagen/Infografía

# ***Balantidium coli* y *Schistosoma haematobium* en orina**

## ***Balantidium coli* and *Schistosoma haematobium* in urine**

Alfredo Pérez-Alija Fernández<sup>1</sup>, Sara Valderrama Sanz<sup>1</sup>, María de la Paz Casas Hidalgo<sup>2</sup>

Servicio de <sup>1</sup>Análisis Clínicos y <sup>2</sup>Microbiología. Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa, Almería

**Recibido:** 28/07/2021  
**Aceptado:** 02/11/2021

**Correspondencia:** Sara Valderrama Sanz. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital La Inmaculada. Avda. de la Dra. Ana Parra, s/n. Huércal-Overa, Almería  
e-mail: saravalderrama@hotmail.com

Varón de 17 años, natural de Guinea, que acude a la consulta por molestias urinarias. Se le realiza análisis de sistemático y de sedimento de orina. En la tira se obtienen 4 cruces en hematíes y 2 en leucocitos y proteínas. En la visualización del sedimento, además de una evidente hematuria y leucocituria, se observaron abundantes huevos de *Schistosoma haematobium* y trofozoitos de *Balantidium coli* (Fig. 1A).

La balantidiosis es una enfermedad parasitaria de distribución global asociada con la presencia de trofozoitos de *B. coli*, que afecta principalmente a personas inmunocomprometidas o malnutridas. Las infecciones son mayoritariamente intestinales, aunque se han descrito casos de afectación pulmonar y del sistema genitourinario (1). El diagnóstico se realiza fácilmente por microscopia dadas sus características morfológicas (2). Los trofozoitos tienen un tamaño en torno a 50-100 µm, recubiertos uniformemente por cilios (Fig. 1B).

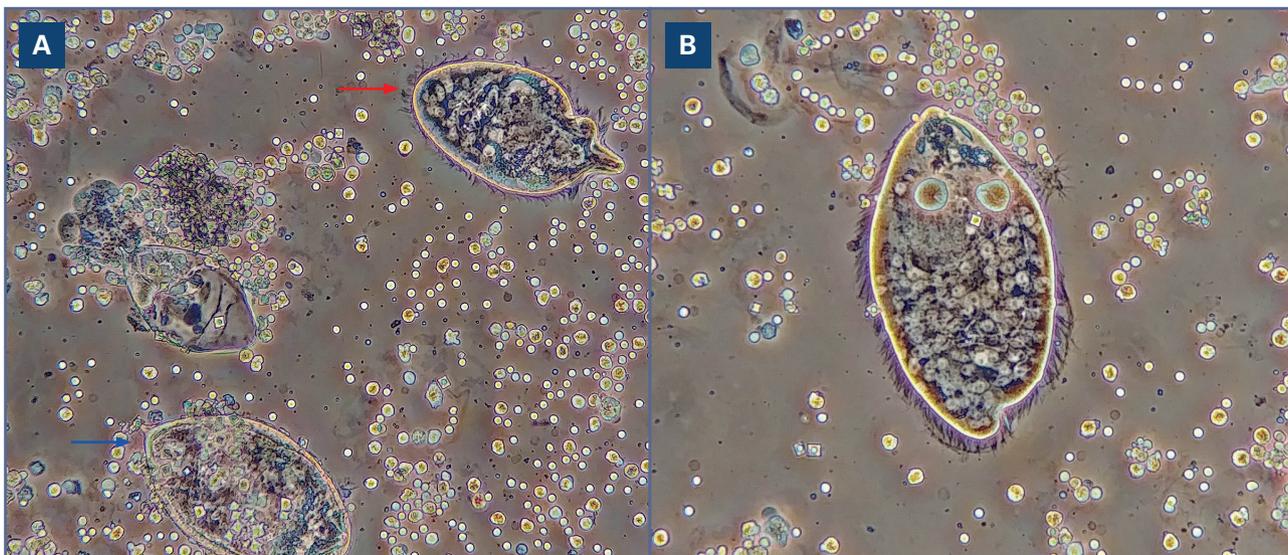
La esquistosomiasis, producida por trematodos del género *Schistosoma*, es muy prevalente en el África subsahariana. *S. haematobium* causa infecciones urinarias acompañadas de hematuria y disuria (3). La infección crónica está asociada al cáncer escamoso de vejiga. El diagnóstico se realiza mediante microscopia. Los huevos son ovalados, de un tamaño de alrededor de 150 por 55 µm y una característica espícula terminal (3).

La presencia de infecciones con múltiples parásitos es bastante frecuente, sobre todo en áreas endémicas, aunque quizá no estén suficientemente estudiadas (4,5). Por lo tanto, no debe sorprendernos encontrar coinfecciones como la descrita en este caso. Aunque es cierto que *S. haematobium* es un agente infeccioso del tracto urinario bastante común y conocido, en el caso presentado se asocia a la presencia de *B. coli*, mucho más extraño y difícil de observar (1).

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00092

Pérez-Alija Fernández A, Valderrama Sanz S, Casas Hidalgo MP. *Balantidium coli* y *Schistosoma haematobium* en orina. Rev Med Lab 2021;2(3):121-122



**Figura 1** – A. Parásitos en orina: Flecha roja: *Balantidium coli*. Flecha azul: *Schistosoma haematobium*. B. *Balantidium coli* en orina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bandyopadhyay A, Majumder K, Goswami BK. *Balantidium coli* in urine sediment: report of a rare case presenting with hematuria. *J Parasit Dis* 2013;37(2):283-5. DOI: 10.1007/s12639-012-0163-7
2. Schuster FL, Ramírez-Ávila L. Current world status of *Balantidium coli*. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(4):626-38. DOI: 10.1128/CMR.00021-08
3. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet* 2014;383(9936):2253-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61949-2
4. Pullan R, Brooker S. The health impact of polyparasitism in humans: are we under-estimating the burden of parasitic diseases? *Parasitology* 2008;135(7):783-94. DOI: 10.1017/S0031182008000346
5. McKenzie FE. Polyparasitism. *Int J Epidemiol* 2005;34(1):221-2; author reply 222-3. DOI: 10.1093/ije/dyh399



## Imagen/Infografía

# Células peludas para reconocer una leucemia crónica

## *Hairy cells to recognize a chronic leukemia*

*Beatriz Nafría Jiménez*

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

**Recibido:** 08/10/2021  
**Aceptado:** 03/11/2021

**Correspondencia:** Beatriz Nafría Jiménez. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Donostia. Begiristain Doktoea Pasealekua, s/n. 20014 San Sebastián  
e-mail: bea.nafria.95@gmail.com

Varón de 77 años que acude a urgencias por cuadro febril y astenia de tres días de duración. Sin antecedentes personales de interés. En la analítica destaca una pancitopenia (hemoglobina: 10,5 g/dL [12,0-15,3]; plaquetas:  $40 \times 10^3/\mu\text{L}$  [140-400] y neutrófilos:  $0,9 \times 10^3/\mu\text{L}$  [1,6-7,5]).

La visualización del frotis confirma la fórmula leucocitaria y revela la presencia de un 15 % de linfocitos de tamaño mediano, con moderada-alta relación núcleo/citoplasma, núcleo con cromatina semicondensada sin nucléolo y citoplasma basófilo con vellosidades que se extienden a lo largo de toda su superficie (Fig. 1). Esta morfología es sugestiva de tricoleucemia.

La aspiración de médula ósea no tuvo éxito debido a la presencia de fibrosis y se cursó el estudio inmunofenotípico de linfocitos B por citometría de flujo (CD19+/CD20+/CD103+bimodal/CD25+/CD11c/CD22+/LAMBDA+/CD79b+/CD200+dim/CD23-/CD5-/CD43-/CD10-/HLA-DR+/CD38+het/D49d+/D62L+het/CD27+het/LAIR1+/CD81+/CD31+het/CD39+/ CXCR5+het). Tras es-

tos resultados, se confirma la sospecha diagnóstica de tricoleucemia.

La tricoleucemia (*Hairy Cell Leukemia* o HCL) es una neoplasia maligna crónica de células B poco frecuente que se caracteriza por la presencia de linfocitos maduros grandes, de aspecto monocitoide y con proyecciones citoplasmáticas vellosas en toda la superficie celular que infiltran la médula ósea y la pulpa roja del bazo (1).

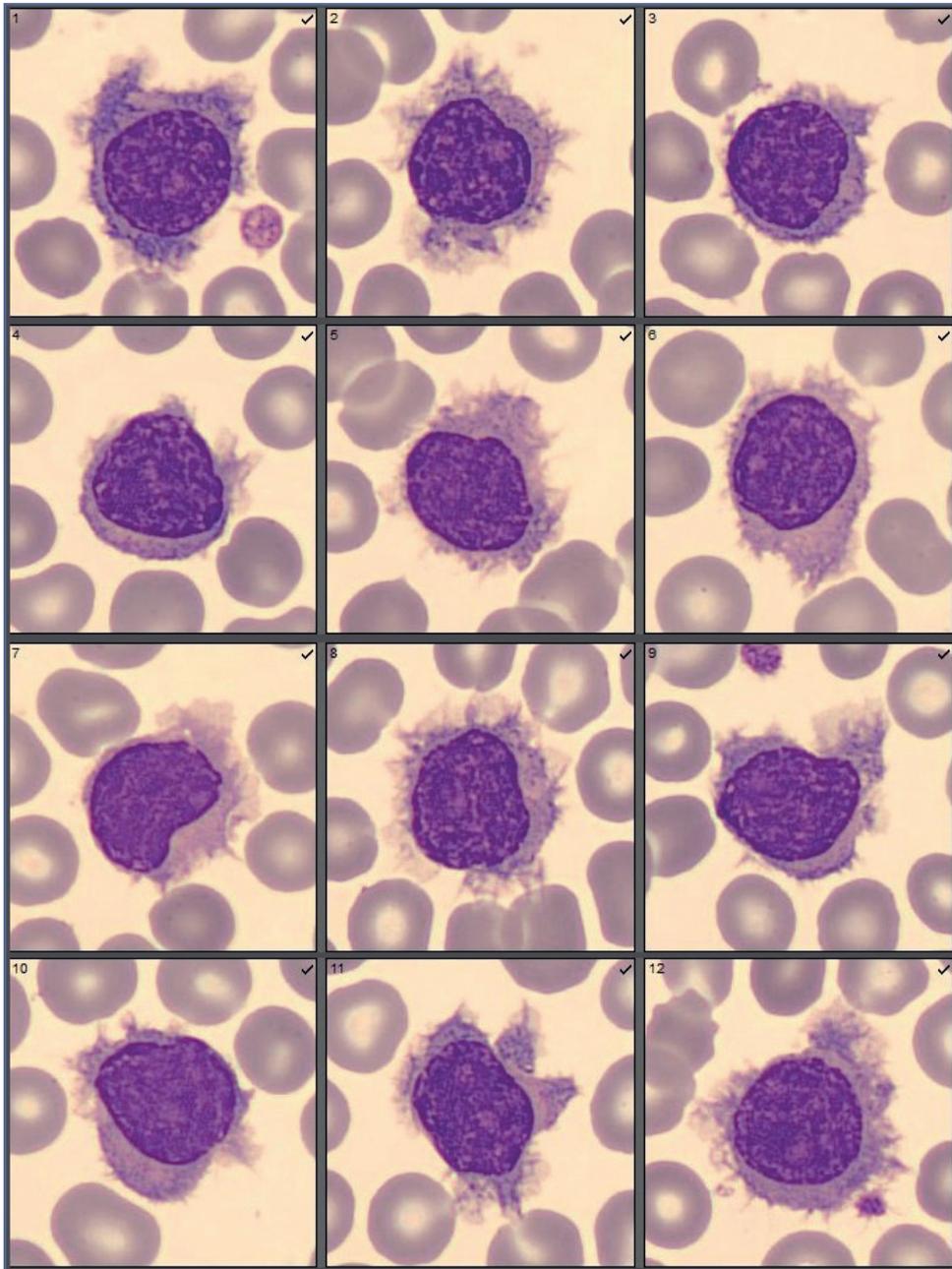
Se manifiesta con pancitopenia y esplenomegalia. En la mayoría de los casos tiene un curso indolente. La respuesta a la terapia con análogos de purina es muy buena, excepto en la tricoleucemia variante (HCL-v), que suele ser más agresiva y resistente.

Asimismo, la identificación de la mutación *BRAF-V600E* en casi todos los pacientes ha proporcionado la introducción de inhibidores de BRAF en el arsenal terapéutico (2). No obstante, sigue siendo una enfermedad incurable cuya progresión debe monitorizarse, y aquí es donde los estudios del laboratorio permiten su correcto diagnóstico y seguimiento o tratamiento.

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00105

Nafría Jiménez B. Células peludas para reconocer una leucemia crónica. Rev Med Lab 2021;2(3):123-124



**Figura 1** – Estudio de la morfología leucocitaria en el frotis de sangre periférica (tinción de May-Grünwald-Giemsa; imágenes obtenidas del analizador digital hematológico Cellavision®). Se representan las imágenes citológicas de las células B anormales que se ven “peludas” debido a las proyecciones citoplasmáticas radiales (tricoleucocitos). Estas células son patognomónicas de la tricoleucemia o leucemia de células peludas (Hairy cell leukemia, HCL). Cabe mencionar que existe una variante HCL-v cuya morfología leucocitaria es intermedia entre las células peludas y los prolinfocitos, con un citoplasma basófilo abundante, proyecciones vellosas y un núcleo central con nucléolo prominente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Naing PT, Acharya U. Hairy cell leukemia. In: StatPearls. Treasure Island (USA): StatPearls Publishing; 2021.
2. Maitre E, Cornet E, Troussard X. Hairy cell leukemia 2020: Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2019;94(12):1413-22.



