

- REVISTA DE -
**MEDICINA DE
LABORATORIO**

ISSN (versión papel): 2660-7484

ISSN (versión electrónica): 2660-7638

Vol. 5 Núm. 1 | enero-abril 2024 | Págs. 1-45

Editorial

Nomenclatura sistemática estándar en el laboratorio clínico 1
F. Gascón Luna

Original Breve

Carbapenemase-producing organisms screening – A three-year retrospective, epidemiological, clinical and laboratory study at a tertiary-care center in Northern Portugal 4
J. A. L. Pinto, E. M. A. A. B. Moniz

Revisiones

Aproximación diagnóstica de las miopatías metabólicas más frecuentes desde el laboratorio clínico 16
R. Rubio-Sánchez, M. Zárate-Bertolini, E. Lepe-Balsalobre

Contribución del laboratorio clínico al diagnóstico del síndrome urémico hemolítico 24
M. Vallejo Ruiz, C. Armendáriz Brugos, M. Luquin Irigoyen

Casos Clínicos

Trombocitemia esencial en un joven: una enfermedad hematológica poco frecuente 31
M. Ruiz Artero, I. Ruiz Artero, A. Jordano Montilla, C. García Rabaneda, F. Gascón Luna

Coriorretinitis toxoplásmica tras inicio de tratamiento antirretroviral 35
A. Cebollero Agustí, R. Clivillé Abad, E. Franz Lacomba, M. Á. Benítez Merelo

Imágenes/Infografías

Plaqueta gigante con pseudonúcleo bien definido 38
J. Tortosa Carreres, J. J. Guirao Oliver, Ó. Fuster Lluch

Nomenclatura sistemática aplicada a los laboratorios clínicos. Encuesta realizada a nivel nacional 40
D. Pineda Tenor, F. Gascón Luna, J. L. Pascual Gómez

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

AEFA
Asociación Española del Laboratorio Clínico

www.revistamedicinadelaboratorio.es

ARÁN

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

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

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



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

Edición y administración:



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

Suscripciones:

Tarifa de suscripción anual (España):

Profesionales 95 € + IVA - Instituciones 120 € + IVA

Tarifa de suscripción anual (internacional):

250 € + IVA

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

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

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

Equipo Directivo

DIRECTOR

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

EDITORA JEFE

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

EDITORES

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

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

Editores Asociados

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consejo Asesor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



María S. Pacheco Delgado

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



Antonio Rider Pérez

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





- REVISTA DE - MEDICINA DE LABORATORIO

www.revistamedicinadelaboratorio.es

Vol. 5 Núm. 1 | enero-abril 2024

Sumario

Editorial

Nomenclatura sistemática estándar en el laboratorio clínico 1
F. Gascón Luna

Original Breve

Cribado de organismos productores de carbapenemasas: un estudio retrospectivo, epidemiológico, clínico y laboratorial de tres años en un hospital terciario en el norte de Portugal 4
J. A. L. Pinto, E. M. A. A. B. Moniz

Revisiones

Aproximación diagnóstica de las miopatías metabólicas más frecuentes desde el laboratorio clínico 16
R. Rubio-Sánchez, M. Zárate-Bertolini, E. Lepe-Balsalobre

Contribución del laboratorio clínico al diagnóstico del síndrome urémico hemolítico 24
M. Vallejo Ruiz, C. Armendáriz Brugos, M. Luquin Irigoyen

Casos Clínicos

Trombocitemia esencial en un joven: una enfermedad hematológica poco frecuente 31
M. Ruiz Artero, I. Ruiz Artero, A. Jordano Montilla, C. García Rabaneda, F. Gascón Luna

Coriorretinitis toxoplásmica tras inicio de tratamiento antirretroviral 35
A. Cebollero Agustí, R. Clivillé Abad, E. Franz Lacomba, M. Á. Benítez Merelo

Imágenes/Infografías

Plaqueta gigante con pseudonúcleo bien definido 38
J. Tortosa Carreres, J. J. Guirao Oliver, Ó. Fuster Lluch

Nomenclatura sistemática aplicada a los laboratorios clínicos: encuesta realizada a nivel nacional 40
D. Pineda Tenor, F. Gascón Luna, J. L. Pascual Gómez



- REVISTA DE -
**MEDICINA DE
LABORATORIO**

www.revistamedicinadelaboratorio.es

Vol. 5 No. 1 | January-April 2024

Summary

Editorial

Standard systematic nomenclature in the clinical laboratory 1
F. Gascón Luna

Brief Original

Carbapenemase-producing organisms screening – A three-year retrospective, epidemiological, clinical and laboratory study at a tertiary-care center in Northern Portugal 4
J. A. L. Pinto, E. M. A. A. B. Moniz

Reviews

Diagnostic approach to the most frequent metabolic myopathies from the clinical laboratory 16
R. Rubio-Sánchez, M. Zárate-Bertolini, E. Lepe-Balsalobre

Contribution of clinical laboratory to the diagnosis of haemolytic uremic syndrome 24
M. Vallejo Ruiz, C. Armendáriz Brugos, M. Luquin Irigoyen

Case Reports

Essential thrombocythemia in a young man: a rare hematological disease 31
M. Ruiz Artero, I. Ruiz Artero, A. Jordano Montilla, C. García Rabaneda, F. Gascón Luna

Toxoplasmic chorioretinitis after initiation of antiretroviral treatment 35
A. Cebollero Agustí, R. Clivillé Abad, E. Franz Lacomba, M. Á. Benítez Merelo

Images/Inphographics

Giant platelet with well-defined nucleus 38
J. Tortosa Carreres, J. J. Guirao Oliver, Ó. Fuster Lluch

Systematic nomenclature applied to clinical laboratories: survey carried out at the national level 40
D. Pineda Tenor, F. Gascón Luna, J. L. Pascual Gómez



Nomenclatura sistemática estándar en el laboratorio clínico

Standard systematic nomenclature in the clinical laboratory

En el avance de la globalización, estamos viviendo un cambio significativo en la definición del ámbito de actuación de los sistemas sanitarios. Cada vez se amplía más dicho campo, ya que hay que dar respuesta a la continuidad asistencial, no solo interniveles, sino interprovinciales, interregionales, nacionales e internacionales. Por lo tanto, hoy en día, se demanda que en cualquier centro asistencial se pueda tener acceso a los datos de la historia de salud del paciente, con independencia de donde se hayan generado. Esta necesidad incluye, como pilar básico, el acceso a los estudios de laboratorio clínico del paciente, tanto para la consulta de resultados históricos, como para poder crear nuevas solicitudes que se puedan procesar en cualquier ámbito asistencial.

Por lo tanto, las integraciones entre los sistemas de información de los laboratorios (SIL) y los diferentes modelos de historia clínica electrónica (HCE) se hacen imprescindibles en un mundo cada vez más globalizado. Esta realidad se evidencia, a día de hoy, tanto por la necesidad de compartir información entre diferentes sistemas sanitarios del mismo país, como por el desarrollo de normativas transfronterizas (1) para facilitar el acceso a las pruebas de laboratorio desde países que no sean la residencia habitual del paciente.

Entre los numerosos retos que genera este nuevo entorno sanitario, la transferibilidad de pruebas y resultados de laboratorio entre diferentes sistemas de información, se ha convertido en una necesidad básica e irrenunciable y, para que los laboratorios puedan dar respuesta a este reto, la nomenclatura sistemática estándar (NSE) se ha convertido en un pilar básico para el intercambio de información entre los laboratorios y la HCE.

El inicio de los lenguajes estandarizados en los laboratorios estuvo muy relacionado con el objetivo de crear modelos que permitieran comparar las medidas de actividad de los laboratorios y, adicionalmente, su facturación. Pero, hoy en día, lo importante es que tengamos capacidad de transmitir la información entre distintos sistemas de información asistenciales. Sin olvidar, por otro lado, la creciente necesidad de explotación de los datos de laboratorio por terceros, lo que engloba a cualquier aplicación que se alimente de datos de laboratorio, por ejemplo para estudios de investigación, análisis epidemiológicos, algoritmos de ayuda a la decisión clínica, etc. Y, por supuesto, las nuevas herramientas de inteligencia artificial que demandan unos datos de laboratorio bien estructurados para su correcta interpretación y explotación. Sin estandarización se imposibilita el intercambio de información entre diferentes sistemas y se pierde la oportunidad de avanzar en el conocimiento explotando las grandes bases de datos de los laboratorios.

Para afrontar esta tarea disponemos de varios modelos de nomenclatura sistemática estándar codificada. El objetivo de estos sistemas de nomenclatura, de forma resumida, es que se pueda saber, en cualquier prueba de laboratorio y sin ninguna duda, qué es lo que se ha estudiado, cómo se ha estudiado y qué muestra se ha utilizado.

La elección de un sistema de codificación u otro va a depender, en gran medida, de responder a la pregunta: ¿cuál es el objetivo que queremos conseguir con la implantación de un sistema de codificación y NSE? Es decir, queremos solo usarla para estadística y facturación, para esto sirve la mayoría de modelos, o nuestro objetivo es el intercambio de información, para esto ya

no sirven todos. Además, en este caso, es importante tener claro si vamos a trabajar en un solo centro o en un número limitado o queremos que nuestra información esté disponible en muchos centros, incluso en otros sistemas sanitarios. Cuanto más grande sea el ámbito geográfico y el número de centros implicados, más necesario se hace el uso del lenguaje estandarizado. Por otro lado, también hay que plantearse si queremos que la NSE sea la única que se use en solicitudes e informes o se deja autonomía local para la nomenclatura pero se mapea a la NSE para las integraciones informáticas. En resumen, es muy importante tener claro la meta que se pretenda alcanzar, ya que esto condiciona en gran medida el modelo de NSE a utilizar para conseguir una codificación adecuada a nuestras necesidades.

De los diferentes sistemas de codificación y NSE de pruebas de laboratorio, el más usado internacionalmente es LOINC (2), seguido por el modelo NPU de IUPAC-IFCC (3). Ambos son anglosajones y, actualmente, solo hay uno pensado y creado en español, el catálogo CLC-GNC (4). Los tres sistemas tienen sus pros y sus contras, ya que presentan características diferentes en su diseño y finalidad. Por lo tanto, como hemos comentado, según lo que queramos conseguir, hay que analizarlos y optar por el más adecuado a nuestros objetivos. En general, los tres modelos facilitan la codificación de las pruebas de laboratorio, pero no todos tienen las mismas prestaciones para su uso en sistemas de petición electrónica o para la trazabilidad de la metodología utilizada por cada laboratorio.

El sistema de nomenclatura y codificación de LOINC está mantenido por el Instituto Regenstrief, integrado dentro de la Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana (5). El sistema NPU, de IUPAC e IFCC, está mantenido por dos sociedades científicas internacionales, la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (6) y la Federación Internacional de Química Clínica (7). El catálogo CLC-GNC está mantenido por el Grupo de Nomenclatura y Codificación (GNC), formado por profesionales asistenciales de las diferentes áreas de conocimiento del laboratorio clínico. Es un grupo independiente, creado inicialmente por el Servicio Andaluz de Salud, que cuenta con el apoyo del Comité de Codificación, Nomenclatura Sistemática y Tecnología de la Información de la Asociación Española de Biopatología Médica (8) y de la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (9).

De estos tres modelos de NSE, el más utilizado a nivel internacional es LOINC y su codificación es la recomendada por las normativas transfronterizas para el intercambio de información de pruebas de laboratorio (1). Por este motivo, el catálogo CLC-GNC está mapeado a los códigos LOINC, y también a los de NPU, facilitando el intercambio de información de los usuarios de

CLC-GNC con bases de datos internacionales que estén codificadas con estos modelos de NSE.

Es importante que los profesionales del laboratorio clínico entiendan la importancia que tiene hoy en día el uso de los sistemas de codificación y nomenclatura sistemática. En este número de la *Revista de Medicina de Laboratorio* (10) se incluye una infografía con el resultado de una encuesta sobre nomenclatura sistemática aplicada a los laboratorios clínicos, realizada a nivel nacional por el Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia de AEBM-ML, donde se muestra un elevado nivel de desconocimiento de los diferentes modelos de estandarización de la nomenclatura.

La realidad es que, la irrupción de los sistemas de petición electrónica a partir de módulos propios de la HCE, ajenos a los tradicionales sistemas de petición electrónica de los SIL, ha evidenciado que queda camino por recorrer para que los profesionales de laboratorio asuman que la fase preanalítica ya no empieza en módulos del SIL, sino que empieza en las ventanas de petición propias de la HCE y que la fase posanalítica no acaba cuando se valida en el SIL y el resultado se envía a la HCE. Ahora, la fase posanalítica acaba en la ventana de consulta de resultados de la HCE.

Por lo tanto, los laboratorios deben asumir que esa fase preanalítica y posanalítica, que ahora se gestiona desde la historia clínica electrónica, es la ventana del laboratorio en el proceso asistencial digitalizado y, por lo tanto, es fundamental poder controlar que al laboratorio llega fielmente lo solicitado desde el módulo de la HCE y, muy importante, garantizar que el resultado que sale de nuestro laboratorio es lo que de verdad ve el clínico en su pantalla en la HCE, mostrándose tal y como el laboratorio lo ve en su SIL.

Como consecuencia de esta evolución, se hace necesario ampliar nuestro campo de actuación, asumiendo la importancia de las integraciones de los sistemas de información de los laboratorios con la HCE dado que, hoy en día, nuestros datos tienen valor si están integrados en los episodios clínicos, ya que así es como podemos pasar de generar información a generar conocimiento. Y una pieza clave de estas integraciones es el conocimiento y manejo de la nomenclatura sistemática estándar y sus diferentes sistemas de codificación. Pensar que lo que entre o salga del SIL, desde la HCE, es problema de los informáticos, conlleva una pérdida de control por parte del laboratorio de las fases pre y posanalítica. Por lo tanto, es importante ver estos nuevos recursos informáticos como herramientas propias del laboratorio.

Entender la importancia de esto es fundamental para que el profesional del laboratorio vea la necesidad que tiene de participar en estos desarrollos y que se sienta como responsable de los proyectos, sin delegar todo

en los informáticos, para que sean el corazón científico de todas estas integraciones, aportando el conocimiento necesario para garantizar que la información que genera el laboratorio se integra adecuadamente en el proceso asistencial digital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Exchange of electronic health records across the EU. Available from: <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/electronic-health-records>
2. Logical Observation Identifiers Names and Codes (LOINC). Available from: <https://loinc.org/>
3. NPU Laboratory Terminology (IUPAC-IFCC). Available from: <https://npu-terminology.org/npu-laboratory-terminology/>
4. Catálogo CLC-GNC (Grupo de Nomenclatura y Codificación). Available from: <https://portal.cordoba.sspa.juntadeandalucia.es/gnc/>
5. Regenstrief Institute. Available from: <https://www.regenstrief.org/about-us/>
6. International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Available from: <https://iupac.org/>
7. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Available from: <https://ifcc.org/>
8. Asociación Española de Biopatología Médica – Medicina de Laboratorio (AEBM-ML). Disponible en: <https://www.aebm.org/>
9. Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC). Disponible en: <https://www.sanac.org/>
10. Pineda Tenor D, Gascón Luna F, Pascual Gómez JL. Nomenclatura sistemática aplicada a los laboratorios clínicos: encuesta realizada a nivel nacional. *Rev Med Lab* 2024;5(1):40-5. DOI: 10.20960/revmed-lab.00206

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: el autor declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Félix Gascón Luna

Coordinador del Grupo de Nomenclatura
y Codificación del SAS.

Responsable diseño funcional del Módulo de Pruebas
Analíticas de Diraya (HCE Andalucía)

Director UGC de Laboratorio Clínico. Hospital Valle de los
Pedroches. Pozoblanco, Córdoba



Original Breve

Carbapenemase-producing organisms screening – A three-year retrospective, epidemiological, clinical and laboratory study at a tertiary-care center in Northern Portugal

Cribado de organismos productores de carbapenemasas: un estudio retrospectivo, epidemiológico, clínico y laboratorial de tres años en un hospital terciario en el norte de Portugal

João António Loureiro Pinto, Edgar Manuel Amorim Alves Botelho Moniz

Department of Pathology. Centro Hospitalar Universitário São João. Porto, Portugal

Received: 01/03/2024

Accepted: 20/09/2024

Correspondence: João António Loureiro Pinto. Department of Pathology. Centro Hospitalar Universitário São João. Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal
e-mail: joao.ant.pinto@gmail.com

Keywords:

CPO screening. Epidemiology.
Nosocomial infection.

ABSTRACT

Introduction: carbapenemase-producing organisms (CPO) are a serious public health problem, and colonization screening is crucial to control its spread in healthcare facilities. We conducted a retrospective clinical and laboratorial study, based on the CPO screening carried out at our hospital. Our main objectives were to determine the prevalence of CPO infections upon admission, and the incidence of CPO nosocomial infections. Secondary objectives were to review local CPO epidemiology, study the impact of modifications made to the laboratory protocol, and perform a clinical evaluation of enrolled patients.

Authors' contributions: JP: design and conception of the study; data collection and treatment; writing and critical review of the manuscript. EM: design and conception of the study; writing and critical review of the manuscript.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Artificial intelligence: the authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article

DOI: 10.20960/revmedlab.00211

Pinto JAL, Moniz EMAAB. Carbapenemase-producing organisms screening – A three-year retrospective, epidemiological, clinical and laboratory study at a tertiary-care center in Northern Portugal. Rev Med Lab 2024;5(1):4-15

Material and methods: this was a three-year study (2019-2021). It is subdivided in two parts: 1) epidemiology analysis and review of laboratory data; and 2) clinical evaluation of selected patients (the ones with a *de novo* positive CPO screening upon admission).

Results: 2.28 % of CPO (molecular) screenings were positive and, for these positive samples, 48.11 % had a positive complementary culture. We found differences in the positivity rate of the cultural exam, based on the culture medium used: 31.86 % with MacConkey agar (MAC), and 61.86 % with ChromID® Carba Smart agar (CARB/OXA) and MAC. Most of CPO identified were *Enterobacteriales* (73.36 % *Klebsiella pneumoniae*, 19.71 % *Escherichia coli*), and *K. pneumoniae carbapenemase* (KPC) was the most common resistance mechanism (81.48 %). Only 9.05 % of selected patients had a confirmed CPO infection upon admission, while the incidence of nosocomial CPO infection during hospitalization was 4.40 %.

Conclusions: although with a low statistical power, we found that a negative culture (using CARB/OXA+MAC) was associated with the absence of CPO infection upon admission.

Palabras clave:

Cribado CPO. Epidemiología. Infección nosocomial.

RESUMEN

Introducción: realizamos un estudio clínico y laboratorial retrospectivo, basado en la pesquisa de organismos productores de carbapenemasas (CPO, por sus siglas en inglés) realizada en nuestro hospital. Nuestros objetivos principales fueron determinar la prevalencia de infecciones por CPO al ingreso y la incidencia de infecciones nosocomiales por CPO. Los objetivos secundarios fueron revisar nuestra epidemiología, estudiar el impacto de las modificaciones realizadas al protocolo laboratorial y realizar una evaluación clínica de los pacientes seleccionados.

Material y métodos: este es un estudio de tres años (2019-2021), que se subdivide en: 1) análisis epidemiológico y revisión de datos del laboratorio; y 2) evaluación clínica de los pacientes seleccionados (aquellos con una pesquisa de CPO positiva *de novo* al ingreso).

Resultados: la tasa de positividad para el cribado CPO (molecular) fue del 2,28 % y, de estas muestras positivas, el 48,11 % tuvo un cultivo positivo. Se encontraron diferencias en la tasa de positividad de los cultivos: 31,86 % con agar MacConkey (MAC) y 61,86 % con MAC y agar ChromID® Carba Smart (CARB/OXA). La mayoría de los CPO identificados fueron *Enterobacteriales* (73,36 % *Klebsiella pneumoniae*, 19,71 % *Escherichia coli*), y la *K. pneumoniae carbapenemase* (KPC) fue el mecanismo de resistencia más común (81,48 %). Solo el 9,05 % de los pacientes seleccionados tenía una infección por CPO confirmada al ingreso, mientras que la incidencia de infección nosocomial por CPO fue del 4,40 %.

Conclusiones: aunque con un bajo poder estadístico, encontramos que un cultivo negativo (utilizando CARB/OXA+MAC) se asoció con la ausencia de infección por CPO al ingreso.

INTRODUCTION

Carbapenemase-producing organisms (CPO) are a serious public health problem (1). CPO produce enzymes capable of hydrolysing most beta-lactams, and which are not inhibited by most beta-lactamase inhibitors (2-4). Two important aspects of CPO are, on the one

hand, the limited therapeutic options (5) and, on the other hand, the potential horizontal transmission of the resistance mechanisms through plasmids (which is a known cause for outbreaks) (6). It is well documented that CPO colonization is a risk factor for CPO infections, and it correlates with increased mortality (7-9). As such, epidemiological vigilance is necessary. The crucial

measures to control the spread of this type of microorganisms in healthcare facilities are active surveillance through colonization screening, contact isolation precautions, hygienic control, hand washing, training of healthcare personnel, and antimicrobial stewardship programs (1,5, 7,10,11). Another role of colonization screening is to guide pre-surgical antibiotic prophylaxis and empiric treatment of patients with acute infectious conditions (12).

There are several recommendations advocating screening for CPO, both national (9,10) and international (1). In our hospital, mandatory CPO screening has been carried out since 2016. At the time, only patients with certain criteria were screened. Summarily, patients were screened upon admission if they lived in continuing care units or nursing homes, or if they had a hospitalization in the year before. In addition, CPO screening was routinely performed during hospitalization, but only in a few of our hospital's services. These criteria did not undergo drastic changes until mid-2022. In that year, our hospital had an outbreak of CPO of significant proportions, which demonstrated the necessity to readjust the screening protocol. Subsequently, all patients were screened upon hospital admission, and a weekly systematic screening was implemented for all hospitalized patients. Due to the changes occurred in mid-2022, we limited ourselves to evaluate data from 2019 to 2021,

prior to current standards. Another reason for choosing this time block was the desire to evaluate the changes in our laboratory's protocol (Fig. 1), which occurred in September 2020. Our laboratory performs primarily a molecular test, which defines the patients' CPO colonization status, and which is followed by a complementary cultural exam (solely for positive molecular samples). Since 2016, the cultural exam was performed in a non-selective medium for CPO. In September 2020, a selective medium for CPO was introduced, which theoretically should facilitate the isolation of this type of microorganisms and, hypothetically, increase the positivity rate of the cultural exam (compared to the period in which we used a non-selective medium).

Given the importance of regular assessment of this type of data, we conducted a retrospective epidemiological, clinical, and laboratory study, based on the CPO screening carried out at our hospital.

Objectives

Our main objectives were to determine the prevalence of CPO infections upon admission, and to determine the nosocomial incidence of such infections during hospitalization, among patients colonized *de novo* by CPO. Secondary objectives were to review our

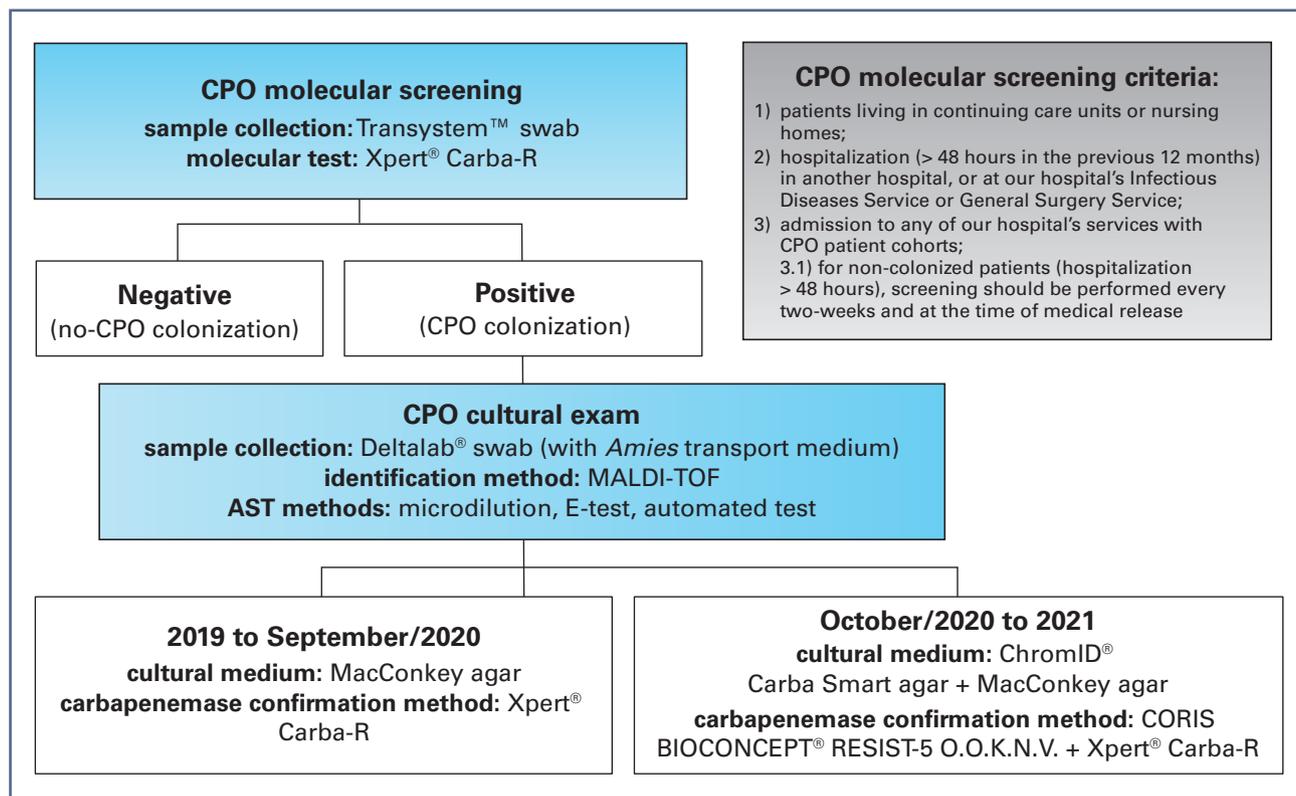


Figure 1 – Scheme of the laboratory protocol for CPO screening (AST: antibiotic susceptibility testing; CPO: carbapenemase-producing organisms; MALDI-TOF: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization).

local CPO epidemiology, study the impact of modifications made to the laboratory protocol, and perform a clinical evaluation of enrolled patients.

METHODS

We conducted a retrospective study, based on the CPO screening carried out at Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ), a tertiary-care center in Porto, Northern Portugal. CHUSJ is one of the largest hospitals in the country, with a capacity of around 1,100 beds, 68 of which are in Intensive Care Units.

This study reports to the period between January 2019 and December 2021 (3 years). Methodologically it is subdivided into two parts: 1) epidemiology analysis and review of laboratory data; and 2) clinical evaluation of selected patients (the ones with a *de novo* positive molecular CPO screening upon admission).

CPO screening criteria

We collected and analyzed data from all screenings carried out in our hospital between 2019 and 2021. During that time, admitted patients were screened for CPO colonization according to the following criteria, which were defined by the infection control group and the management of our hospital: 1) patients living in continuing care units or nursing homes; 2) previous hospitalization (> 48 hours in the previous 12 months) in another hospital (any service), or at our hospital's Infectious Diseases Service or General Surgery Service; and 3) admission to any of our hospital's services with CPO patient cohorts. Also, for non-colonized patients hospitalized in services with CPO patient cohorts, screening was performed every two weeks and at the time of medical release.

Patients who met the referred criteria were screened according to the protocol exemplified in figure 1. For each patient, two rectal swabs were collected (at the same time): 1) Transystem™ (dry) swab, used for the CPO (molecular) screening; and 2) Deltalab® swab (with Amies transport medium), used for the complementary cultural exam. In case of a positive molecular screening, patients were not re-screened for 6 months (neither by molecular nor cultural methods), as CPO colonization was assumed for that period. After those 6 months, in case of new hospitalization, the standard protocol was followed. Still, those patients were only considered “decolonized” after confirmation of two negative molecular tests, carried out on consecutive days. Only after that did the hospital infection control group order isolation measures to be removed.

Laboratory protocol

Our laboratory protocol for CPO screening was divided in two parts (Fig. 1): 1) molecular screening, the

result of which determined the CPO colonization status; and 2) cultural exam, only for positive molecular samples. Therefore, non-colonization was assumed in all cases of negative molecular samples.

The method used for the molecular screening was Xpert® Carba-R, which was not changed throughout the study period. This point-of-care testing method uses reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) to identify the molecular targets of *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC), oxacillinase-48 (OXA-48), Verona integron-mediated metallo-β-lactamase (VIM), New Delhi metallo-β-lactamase (NDM), and imipenemase (IMP). No other molecular methods have been used to screen for carbapenemases not detected by Xpert® Carba-R. Also, other mechanisms of resistance to carbapenems have not been screened.

Noteworthy, the cultural exam protocol underwent significant changes during the study period. Between January 2019 and September 2020, rectal swabs were cultivated in MacConkey agar (MAC) (selective and differential medium for gram-negative bacilli). During this time, all colonies that were morphologically distinct from each other were studied. In October 2020 the cultural exam protocol was changed. Thereafter, rectal swabs were cultivated in MAC and ChromID® Carba Smart agar (CARB/OXA) (selective and chromogenic medium for CPO). Subsequently, colonies isolated from CARB/OXA were studied preferably. As such, in the second phase of the study, colonies isolated from MAC were only studied in case of absence of growth in CARB/OXA. The isolated microorganisms were identified with Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (Biomerieux® Vitek MS). Antibiograms were determined according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) clinical breakpoints valid at the time of the screening. Minimum inhibitory concentration (MIC) for carbapenems (ertapenem, meropenem, imipenem) and colistin were recorded. Carbapenems' MIC were determined using the E-test method (with strips and *Mueller-Hinton* agar from Biomerieux®). Colistin's MIC was determined using a microdilution method (Micronaut® MIC-Strip Colistin). For the remaining antibiotics, susceptibility profiles were determined by an automated method (Biomerieux® Vitek 2). In addition, isolated carbapenem-resistant microorganisms were tested to confirm the presence of a carbapenemase resistance mechanism. In the first phase of the study, such confirmation was performed with Xpert® Carba-R. While, in the second phase, we used primarily the CORIS BIOCONCEPT® RESIST-5 O.O.K.N.V., an immunochromatographic test which identifies the enzymes of the carbapenemases KPC, OXA-48, VIM, NDM, and IMP. During the second phase of the study, Xpert® Carba-R was used as a backup method to study carbapenem-resistant microorganisms which had a negative result in the immunochromatographic test. If both confirmatory tests for carbapenemases were negative, then those strains were not considered CPO. We did not use any

other molecular or phenotypic methods to test isolated carbapenem-resistant microorganisms. Furthermore, it is noteworthy that this protocol to test for carbapenemases in carbapenem-resistant microorganisms was a standard of our laboratory, and did not only apply to CPO screening samples, i.e. also applied to samples isolated from sites of infection.

Clinical evaluation (of selected patients)

We performed a clinical evaluation of selected cases in order to determine the prevalence of CPO infection upon admission, as well as the incidence of nosocomial CPO infection during hospitalization.

Patients were selected among those with a *de novo* positive CPO screening upon admission. Therefore, the previously mentioned criteria were applied (see "CPO screening criteria"), and, for this particular analysis, patients were excluded if any of the following conditions were met: 1) non-colonized patients (i.e. negative molecular CPO screening); 2) previously known colonized patients; 3) "admission CPO screening" performed after the third day of hospitalization; 4) hospital transfer (in or out) before medical discharge; 5) insufficient medical records; 6) incomplete CPO screening data (i.e. both molecular and cultural exams must have been performed, and the laboratory protocol must have been fully followed); and 7) pediatric population. Patients who met these conditions are from here on referred to as "selected patients".

Relevant data recorded were demography (sex, age), comorbidities, risk factors for CPO colonization (i.e. hospitalizations in the 3 months prior to admission, living in nursing homes or equivalent places, regular contact with hospital-like centers, antibiotic treatments < 6 months prior to admission, chronic proton pump inhibitors treatment, chronic wounds, and chronic medical devices such as central venous catheter or chronic bladder catheter), previous CPO screening results, duration of hospitalization, clinical history and diagnosis, deaths, microbiological findings during hospitalization, and antibiotic treatments in the 6 months prior to admission and during hospitalization.

We emphasize that the category "selected patients" includes patients colonized by CPO upon admission, regardless of neither the diagnosis nor the infection/no-infection status. Such status was defined through a case-by-case analysis of clinical and microbiological records, and it was used to subclassify selected patients in four groups, according to the etiology of hospitalization, and which served to determine the prevalence of CPO infection upon admission (Fig. 2): 1) "No infection"; 2) "Non-CPO infection"; 3) "CPO infection"; and 4) "Infection + Insufficient data". As such, if the diagnosis was not infection, patients were subcategorized into the "No infection" subgroup. On the counterpart, the subcategorization of patients diagnosed with infection was based on microbiological findings, or lack of them. In other words, in the absence of collection of microbiological samples from the infected organs or systems, or in the face of inconclusive microbiological results

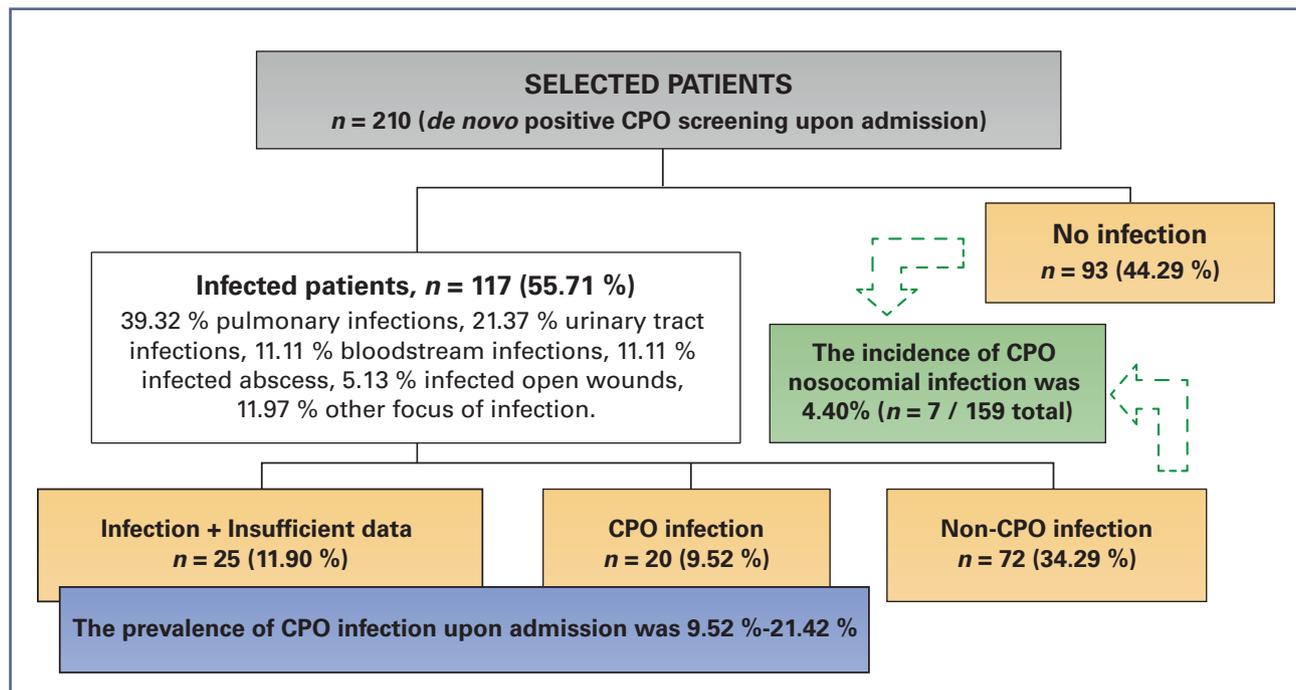


Figure 2 – Subcategorization of selected patients in four subgroups (yellow), according to the etiology of hospitalization (CPO: carbapenemase-producing organisms).

(i.e. no causative microorganisms were identified, in spite of documented infection), patients were subcategorized as “Infection + Insufficient data”. Whenever a causative microorganism was identified, in at least one representative sample, patients were subcategorized, respectively, into the “Non-CPO Infection” or “CPO Infection” subgroups. As described in “Laboratory protocol”, whenever a carbapenem-resistant microorganism was isolated, it was standard protocol to test for carbapenemases with CORIS BIOCONCEPT® RESIST-5 O.O.K.N.V. and/or Xpert® Carba-R, regardless of the sample type. Thus, cases of “CPO infection” were defined by the identification of the same microorganism with the same type of carbapenemase, both in the CPO screening cultural exam and in a sample from the site of infection. For this analysis of the infection/no-infection status upon admission, we only considered biological samples collected up to the third day of hospitalization. We did not exclude any types of infections, but rather categorized them into the following groups: 1) pulmonary infections; 2) urinary tract infections; 3) bloodstream infections; 4) infected abscess; 5) infected open wounds; and 6) other focus of infection.

In order to determine the incidence of CPO infection during hospitalization, we only studied patients from the subgroups “No infection” and “Non-CPO infection”. The designation of nosocomial CPO infection was only assigned when a compatible microorganism was identified after the third day of hospitalization. The remaining cases were considered negative.

Ethical considerations

This project obtained the necessary authorizations from the data protection officer, the ethics committee and the board of directors. Informed consent was not

obtained, given that this was a retrospective study and measures were taken to guarantee the anonymity of the patients involved.

Statistical analysis

The data were analysed using Microsoft® Excel® version 2405 and IBM® SPSS® Statistics version 26. Descriptive measures were used.

RESULTS

Epidemiology and laboratory data

Figure 3 summarizes the epidemiology and laboratory data analysis. Between 2019 and 2021, 26035 CPO (molecular) screenings were performed at our hospital. Overall, 2.28 % ($n = 594 / 26035$ total) of screenings were positive, among which the carbapenemase mechanisms detected were as follows: 81.48 % KPC ($n = 484 / 594$ total); 10.27 % VIM ($n = 61 / 594$ total); 4.71 % OXA-48 ($n = 28 / 594$ total); 1.68 % NDM ($n = 10 / 594$ total). In eleven cases (1.85 %), two carbapenemase mechanisms were simultaneously detected: 6 cases of KPC+VIM, 3 cases of KPC+OXA-48, and 2 cases of KP-C+NDM.

Regarding the cultural exam (of positive molecular samples), 66 cases had insufficient data to be analysed; either because the cultural exam was not carried out at all, or because only partial information was available. Of the remaining 528 cases, 48.11 % ($n = 254$) had a positive cultural exam. Among the CPO strains isolated ($n = 274$), 73.36 % ($n = 210$) were *K. pneumoniae*, 19.71 % ($n = 54$) were *E. coli*, 2.55 % ($n = 7$) were *P. aeru-*

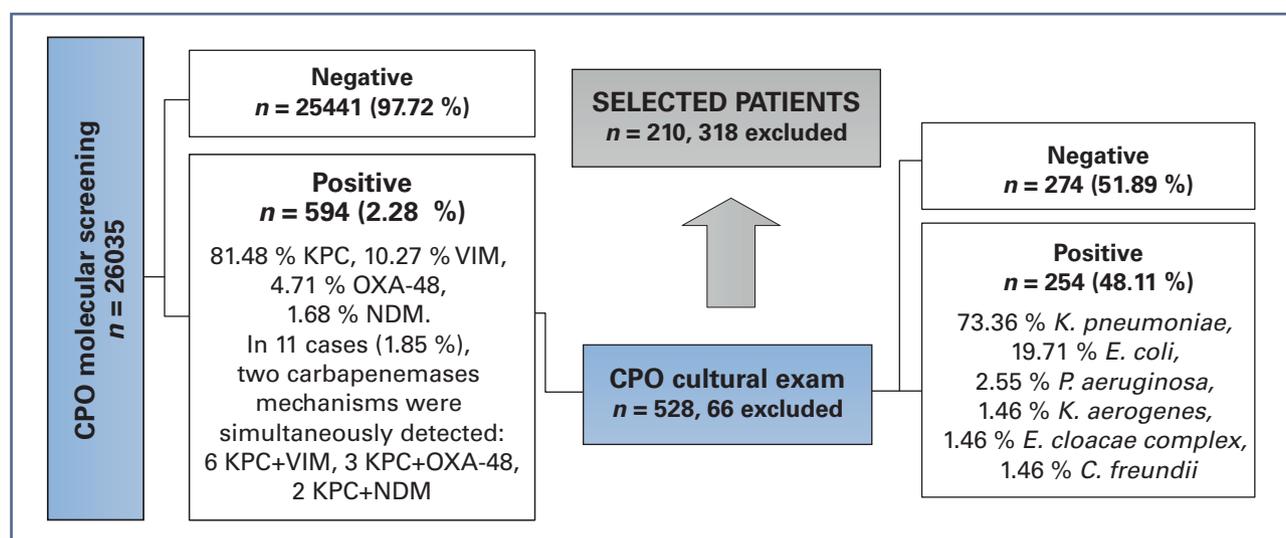


Figure 3 – Summary of laboratory protocol data analysis (2019-2021) (CPO: carbapenemase-producing organisms; KPC: *K. pneumoniae* carbapenemase; NDM: *New Delhi metallo-β-lactamase*; OXA-48: *oxacillinase-48*; VIM: *Verona integron-mediated metallo-β-lactamase*).

ginosa, 1.46 % ($n = 4$) were *E. aerogenes*, 1.46 % ($n = 4$) were *E. cloacae*, and 1.46 % ($n = 4$) were *C. freundii*. Regarding the resistance mechanism, 96.02 % ($n = 193 / 201$ total) of the isolated *K. pneumoniae* were KPC, while among *E. coli* 83.33 % ($n = 45 / 54$ total) were KPC and 11.11 % ($n = 6 / 54$ total) were OXA-48. All seven *P. aeruginosa* identified were VIM.

We analysed the antibiogram profiles for *K. pneumoniae* and *E. coli* KPC strains (Table I). Resistance percentages for the following antibiotics were (*K. pneumoniae* / *E. coli*): ampicillin 100 % (intrinsic resistance) / 100 %, amoxicillin-clavulanic acid 100 % / 96.15 %, piperacillin-tazobactam 100 % / 88.89 %, cefuroxime 99.49 % / 96.08 %, ceftazidime 98.49 % / 83.33 %, cefotaxime 97.99 % / 71.70 %, cefepime 48.74 % / 31.48 %, ertapenem 98.98 % / 86.54 %, meropenem 52.55 % / 22.00 %, imipenem 82.65 % / 45.10 %, amikacin 3.02 % / 5.56 %, gentamicin 17.59 % / 25.93 %, ciprofloxacin 78.89 % / 48.08 %, trimethoprim-sulfamethoxazole 49.25 % / 53.70 %, colistin 1.55 % / 4.17 %.

Clinical evaluation (of selected patients)

Only 210 patients met the selection criteria for *de novo* positive CPO screening upon admission (Table II).

56.67 % ($n = 119 / 210$ total) of selected patients were male (average 70.34 years old [y.o.]; range: 22-100 y.o.). Women's mean age was 79.53 y.o. (range 37-101 y.o.). Regarding the patients' comorbidities: 62.38 % ($n = 131 / 210$ total) had arterial hypertension, 42.38 % ($n = 89 / 210$ total) had dyslipidemia, 33.81 % ($n = 71 / 210$ total) had diabetes *mellitus*, 25.71 % ($n = 54 / 210$ total) had chronic kidney disease, 21.43 % ($n = 45 / 210$ total) had neoplasia (any type), 20 % ($n = 42 / 210$ total) had cerebrovascular disease, 18.10 % ($n = 38 / 210$ total) had atrial fibrillation (AF), 4.29 % ($n = 9 / 210$ total) had other arrhythmias (non-AF), 17.14 % ($n = 36 / 210$ total) were smokers / ex-smokers, 16.67 % ($n = 35 / 210$ total) had heart failure, 14.29 % ($n = 30 / 210$ total) were obese, 13.81 % ($n = 29 / 210$ total) had ischemic heart disease, 9.05 % ($n = 19 / 210$ total) had chronic obstructive pulmonary disease/bronchiectasis, 7.62 % ($n = 16 / 210$ total) had peripheral vascular disease, 7.14 % ($n = 15 / 210$ total) suffered from alcoholism, 6.19 % ($n = 13 / 210$ total) had obstructive sleep apnea syndrome, 0.95 % ($n = 2 / 210$ total) had asthma, and 55.71 % ($n = 117 / 210$ total) were dependent for activities of daily living (ADL) (26.19 % [$n = 55 / 210$ total] were partially dependent, while 29.52 % [$n = 62 / 210$ total] were totally dependent for ADL). Median number of comorbidities was four (average 3.77 / 18 total number of comorbidities listed).

Table I.
Antibiogram profiles for *K. pneumoniae* and *E. coli* KPC strains

Antibiotics profile	<i>K. pneumoniae</i> KPC strains ($n = 201$)			<i>E. coli</i> KPC strains ($n = 54$)		
	S	I	R	S	I	R
Ampicillin			*intrinsic resistance	0	0	53 (100 %)
Amoxicillin-clavulanic acid	0	0	196 (100 %)	2	0	50 (96.15 %)
Piperacillin-tazobactam	0	0	199 (100 %)	6	0	48 (88.89 %)
Cefuroxime	1	0	194 (99.49 %)	1	1	49 (96.08 %)
Ceftazidime	3	0	196 (98.49 %)	6	3	45 (83.33 %)
Cefotaxime	3	1	195 (97.99 %)	10	5	38 (71.70 %)
Cefepime	12	90	97 (48.74 %)	15	22	17 (31.48 %)
Ertapenem	2	0	195 (98.98 %)	7	0	45 (86.54 %)
Meropenem	34	59	103 (52.55 %)	32	7	11 (22.00 %)
Imipenem	25	9	163 (82.65 %)	18	10	23 (45.10 %)
Amikacin	186	7	6 (3.02 %)	50	1	3 (5.56 %)
Gentamicin	164	0	35 (17.59 %)	40	0	14 (25.93 %)
Ciprofloxacin	32	10	157 (78.89 %)	23	4	25 (48.08 %)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	101	0	98 (49.25 %)	25	0	29 (53.70 %)
Colistin	190	0	3 (1.55 %)	46	0	2 (4.17 %)

KPC: *K. pneumoniae* carbapenemase.

Table II. Characterization of the selected patient population		
Selected patients (n = 210)		
Age	Average	
Male (range: 22-100 y.o.)	70.34 y.o.	
Female (range: 37-101 y.o.)	79.53 y.o.	
Sex	n	%
Male	119	56.67 %
Female	91	43.33 %
Comorbidities (average 3.77)		
Arterial hypertension	131	62.38 %
Dyslipidemia	89	42.38 %
Diabetes <i>mellitus</i>	71	33.81 %
Chronic kidney disease	54	25.71 %
Neoplasia (any type)	45	21.43 %
Cerebrovascular disease	42	20.00 %
Atrial fibrillation (AF)	38	18.10 %
Other arrhythmias (non-AF)	9	4.29 %
Smoker/ex-smoker	36	17.14 %
Heart failure	35	16.67 %
Obesity	30	14.29 %
Ischemic heart disease	29	13.81 %
Chronic obstructive pulmonary disease/ bronchiectasis	19	9.05 %
Peripheral vascular disease	16	7.62 %
Alcoholism	15	7.14 %
Obstructive sleep apnea syndrome	13	6.19 %
Asthma	2	0.95 %
Dependence for daily activities	117	55.71 %
– Partial dependence	55	26.19 %
– Total dependence	62	29.52 %
Risk factors for CPO colonization (average 2.10)		
Risk factor for CPO contact transmission	165	78.57 %
– Hospitalized < 3 months prior to admission	108	51.43 %
– Living in nursing homes or equivalent places	47	22.38 %
– Regular contact with hospital-like centers	10	4.76 %

(Continues on next column)

Table II (cont.). Characterization of the selected patient population		
Risk factors for CPO colonization (average 2.10)		
Antibiotic treatment < 6 months prior to admission	147	70.00 %
Chronic proton pump inhibitors treatment	92	43.81 %
Chronic wounds	22	10.48 %
Medical devices	14	6.67 %
Motive for admission	n	%
Medical problem	165	78.57 %
Acute surgical problem	26	12.38 %
Scheduled surgery	19	9.05 %
Clinical and microbiological evaluation	n	%
No-infection	93	44.29 %
<i>Infection</i>	117	55.71 %
– Pulmonary infection	46	39.32 %
– Urinary tract infection	25	21.37 %
– Bloodstream infection	13	11.11 %
– Infected abscess	13	11.11 %
– Open wounds	6	5.13 %
– Other	14	11.97 %

AF: atrial fibrillation; CPO: carbapenemase-producing organisms; y.o.: years-old.

Regarding the risk factors for CPO colonization: a) 78.57 % (n = 165 / 210 total) of selected patients had a significant risk factor for CPO contact transmission; a1) 51.43 % (n = 108 / 210 total) were hospitalized in the 3 months prior to admission; a2) 35.24 % (n = 74 / 210 total) lived in nursing homes or equivalent places; a3) 4.76 % (n = 10 / 210 total) had regular contact with hospital-like centers (8 haemodialysis-dependent patients, and 2 patients with hematological conditions); b) 70 % (n = 147 / 210 total) of selected patients had antibiotic treatments <6 months prior to admission; c) 43.81 % (n = 92 / 210 total) had chronic proton pump inhibitors treatment; d) 10.48 % (n = 22 / 210 total) had chronic wounds; and e) 6.67 % (n = 14 / 210 total) had medical devices (central venous catheter or chronic bladder catheter). Median number of risk factors was two (average 2.10 / 5 total number of risk factors listed). Only eleven (5.24 %) of selected patients did not have at least one of the risk factors aforementioned.

Regarding the motive for hospital admission, 78.57 % ($n = 165 / 210$ total) were due to a medical problem, 12.38 % ($n = 26 / 210$ total) due to an acute surgical problem, and 9.05 % ($n = 19 / 210$ total) due to a scheduled surgery. Upon admission, 55.71 % ($n = 117 / 210$ total) of selected patients had diagnosis of infection. According to medical records, 39.42 % ($n = 46 / 117$ total) had pulmonary infection, 21.37 % ($n = 25 / 117$ total) had urinary tract infection, 11.11 % ($n = 13 / 117$ total) had bloodstream infection, 11.11 % ($n = 13 / 117$ total) had an infected abscess, 5.13 % ($n = 6 / 117$ total) had an infected open wound, and 11.97 % ($n = 14 / 117$ total) had other focus of infection. Merely six of selected patients (2.86 %) received medical discharge on the same day of evaluation in our hospital's emergency department. The remaining were admitted for hospitalization, with an average duration of 14.92 days (deaths excluded). Unfortunately, 16.19 % ($n = 34 / 210$ total) of selected patients died. Considering deaths matched by subgroups, 17.65 % ($n = 6 / 34$ total) had "No infection", 20.59 % ($n = 7 / 34$ total) had a "Non-CPO infection", and 14.71 % ($n = 5 / 34$ total) had a "CPO infection". Among patients with "Infection + Insufficient data" (47.06 % [$n = 16 / 34$ total]), half of them died under empirical treatment with a beta-lactam typically ineffective against CPO (i.e. aminopenicillins, with or without a beta-lactamases inhibitor, or cephalosporins up to the third generation), while the other half did not receive antibiotic treatment, due to high deterioration of the patient's general condition (end-of-life palliative care).

Overall, 44.29 % ($n = 93 / 210$ total) of selected patients had "No infection", 34.29 % ($n = 72 / 210$ total) had a "Non-CPO infection", and 9.52 % ($n = 20 /$

210 total) had a "CPO infection" (Fig, 2). In 11.90 % ($n = 25 / 210$ total) of cases there was "Infection + Insufficient data" to identify the causative agent of the infection. Thus, considering both conclusive and inconclusive cases, the prevalence of CPO infection upon admission was 9.52 %-21.42 %.

As our laboratory's protocol was changed during the study period, we paired the four clinical subgroups according to the culture medium used (Table III). Notably, there was a marked difference in the positivity rate between the periods in which only MAC was used (31.86 %) and in which CARB/OXA+MAC were used (61.86 %). Also, all cases with a negative culture and "CPO infection" were recorded while using MAC alone. After the implementation of CARB/OXA+MAC, we did not record any more of such cases.

In order to determine the incidence of CPO nosocomial infection, we analysed the two subgroups "No infection" and "Non-CPO infection". Of these patients, six were excluded, as they were discharged on the same day of evaluation. Of the remaining 159 patients, only seven (average of 38.71 days of hospitalization) presented a microbiological isolate compatible with nosocomial CPO infection. Five of those patients had a negative cultural exam on the admission CPO screening (4 of them with MAC and 1 of them with CARB/OXA+MAC). The remaining two patients had a nosocomial CPO infection caused by the same microorganism identified on the cultural screening exam. The average length of stay for patients who did not have nosocomial CPO infection was only 12.48 days of hospitalization. In sum, the incidence of CPO nosocomial infection was 4.40 %.

Table III.

Analysis of selected patients ($n = 210$), matched by clinical subgroups and the result of the cultural exam. Sub-analysis based on the culture medium used: MacConkey agar (2019-September/2020) versus ChromID® Carba Smart agar + MacConkey agar (October/2020-2021)

Selected patients ($n = 210$), *de novo* positive molecular screening (2019-2021)

Cultural exam/ Clinical subgroup	No infection	Non-CPO infection	CPO infection	Infection + Insufficient data	Total
Negative culture	55 (48.25 %)	39 (34.21 %)	5 (4.39 %)	15 (13.16 %)	114 (54.29 %)
Positive culture	37 (38.54 %)	33 (34.38 %)	16 (16.67 %)	10 (10.42 %)	96 (45.71 %)
Total	93 (44.29 %)	72 (34.29 %)	20 (9.52 %)	25 (11.90 %)	210 (100 %)
Selected patients, cultural exam with MacConkey agar (2019-September/2020) ($n = 114$)					
Negative culture	32 (41.56 %)	30 (38.96 %)	5 (6.49 %)	10 (12.99 %)	77 (68.14 %)
Positive culture	14 (38.89 %)	9 (25 %)	7 (19.44 %)	6 (16.67 %)	37 (31.86 %)
Selected patients, cultural exam with ChromID® Carba Smart agar + MacConkey agar (October/2020-2021) ($n = 96$)					
Negative culture	23 (62.16 %)	9 (24.32 %)	0 (0 %)	5 (13.51 %)	37 (38.14 %)
Positive culture	23 (38.33 %)	24 (40 %)	9 (15 %)	4 (6.67 %)	60 (61.86 %)

CPO: carbapenemase-producing organisms.

RESULTS AND DISCUSSION

Regarding our local epidemiology, KPC (81.48 %) was by far the most common carbapenemase identified, followed by VIM (10.27 %). *K. pneumoniae* (73.36 %) and *E. coli* (19.71 %) were the most common CPO isolated. From a statistical point of view, we only had enough cases to evaluate the antibiograms of the *K. pneumoniae* and *E. coli* KPC strains. Such results were as expected, that is, resistance to beta-lactams was very high (except for meropenem and cefepime). Resistance to quinolones was markedly high, and most strains were susceptible to aminoglycosides and colistin.

The fact that our laboratory's cultural exam protocol was changed during the study period could represent a bias. However, as we took this into account, we believe that not only does the study remain valid, but it becomes even more relevant. As expected, we confirmed that CARB/OXA is better than MAC for isolating CPO. An enlightening fact is the striking difference in the positivity rate of the cultural exam between the MAC and CARB/OXA+MAC periods (32.46 % versus 61.46 %). Considering the characteristics of both culture mediums, the greater ease in isolating CPO in CARB/OXA is understandable. Moreover, theoretical knowledge of this fact was the main reason for the changes in the cultural exam protocol.

Another aspect to address regarding the cultural exam is the fact that the positivity rate is far from 100 %. If the difference recorded between the two-cultural medium used is comprehensible, it is less understandable that, when using CARB/OXA+MAC, almost 40 % of patients with a positive molecular screening had a complementary negative cultural exam. Although we do not have concrete data to explain these findings, one could speculate that these cases may perhaps portray genotypic colonizations, which would justify its identification by molecular methods, but not by phenotypic ones. Other possible explanations would be the low inoculum (in the collected swabs) or a possible delay in laboratory processing. However, the samples for cultural exam were collected using a dedicated swab with a transport medium, which should reduce the likelihood of this type of interference. Nevertheless, we do not have data on the volume of inoculum, nor the time elapsed between collection and laboratory processing.

Regarding the clinical evaluation, we necessarily had to select patients. Our hospital's screening criteria are too broad, which picks patients at very different stages of hospitalization. To be able to draw conclusions, and considering our objectives, we only selected patients with a confirmed *de novo* positive CPO screening upon admission. As the pediatric population was a negligible minority, it was excluded. We also excluded patients who underwent "admission CPO screening" after the third day of hospitalization, because such cases could reflect in-hospital transmission, which would distort the conclusions about the prevalence of CPO infection upon admission.

Our selected patients' population consisted mostly of dependent elderly and presented a median of four comorbidities. As expected, most of the selected patients had a significant risk factor for CPO contact transmission or had antibiotic therapy <6 months prior to admission. Only a minority (5.24 % [$n = 11 / 210$ total]) did not have at least one risk factor for CPO colonization.

In order to determine the prevalence of CPO infection upon admission, selected patients were categorized into four subgroups. We could have simply excluded patients from the subgroup "Infection + Insufficient data", but we believe that enrolling them allowed us to portray the results more realistically. Only 9.52 % of selected patients had a confirmed "CPO infection", while 78.58 % definitely did not have such type of infection. Thus, considering the subgroup "Infection + Insufficient data", the prevalence of CPO infection upon admission was 9.52 %-21.42 %.

We found more cases of "CPO infection" associated with a positive culture than with a negative one. Furthermore, in our selected patient population, and since we began using CARB/OXA, all culture-negative cases have been associated with the absence of CPO infection upon admission. Although one must weigh the low statistical power, this last single finding is very relevant, as it reinforces the superiority of CARB/OXA over MAC. Additionally, it provides supplementary clinical information to the CPO cultural exam, adding to its epidemiological role.

We used a simple definition for nosocomial CPO infections, which considered doubtful cases as negative. Therefore, we may have an underestimation bias. According to our criteria, the incidence of nosocomial CPO infection was 4.40 %, which is lower than that described in other publications.

Other publications

We found other studies that focused on the topic of CPO epidemiology. Even tough, and notably, we did not find any Portuguese study with a methodology similar to ours, that is, based on a systematic CPO screening carried at a hospital level. Still, these smaller studies performed a more in-depth study of the carbapenemase subtypes and are therefore worth mentioning. Regarding to non-Portuguese articles, we found some which studied the incidence of nosocomial CPO infection, although with some methodological differences.

One of the oldest Portuguese studies regarding CPO epidemiology was carried out between 2006 and 2013 (13). The authors collected samples from 13 hospitals in various regions of Portugal, in the context of a national surveillance network, and found a predominance of KPC-3 (85.71 %), in a total of 35 isolated CPO. Guiana extended-spectrum-5 (GES) (11.43 %) and VIM-2 (2.86 %) were the other types of carbapenemases identified. The calculated prevalence of CPO was 1.7 % ($n = 35 / 2105$ total samples).

A subsequent study (2013-2018) carried out in a hospital in Lisbon (Central-South region of Portugal), involving a total of 46 carbapenemase-producing *K. pneumoniae*, also demonstrated a predominance of KPC-3 (78 %), followed by OXA-181 (20 %) and GES-5 (17 %) (14). More recently, a study was published that evaluated 106 carbapenemase-producing *K. pneumoniae* collected between 2018 and 2019 at the *Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro*, located in Vila Real, Northern Portugal (15). The authors found a predominance of KPC-2 (91 %), followed by OXA-48 (9 %), which contrast with previous publications. Also, they found an isolate with co-production of KPC-2 and GES-5. Although we must emphasize the temporal, geographical, and methodological differences between these other Portuguese studies and ours, we highlight that the predominance of KPC is unequivocal in all of them. We also highlight the presence of 11.95 % metallo- β -lactamases in our hospital, something that was not recorded in any of those studies. Possibly, such difference can be partially explained by the fact that our study included strains of carbapenemase-producing *P. aeruginosa*, which was not found in any of the others.

Regarding to non-Portuguese articles, in 2017 a systematic review was published, which included ten retrospective studies about CPO epidemiology (9). These articles reported to the following locations: Canada, Germany, Greece, Israel, Republic of Korea and United States of America. Only one of them was based on CPO screening carried out at hospital level, and, in all of them, the screening method used was the cultural exam. Also, most of those studies only used MAC as the culture medium. In the systematic review, authors found an average nosocomial CPO infection of 16.5 %, although reporting a wide range of values (7.6-44.4 %). The hypotheses suggested for this wide range were the distinct epidemiological characteristics of the studies, whether in terms of types of microorganisms, patient population or clinical environment. A subsequent prospective study, carried out in Thailand, pointed to rates of the same order of magnitude (20 %) (16). Although our main objectives were very similar to those articles', we found differences in methodology and in terms of secondary objectives. Namely, as clinical pathologists, one of our goals was to evaluate and improve the performance of the laboratory protocol. Also, the aforementioned studies used cultural exam as a screening method, which was not our case. Therefore, the results presented may highlight differences inherent to the use of molecular methods in CPO screening, the use of a selective and chromogenic medium (CARB/OXA), as well as due to the epidemiological particularities of our hospital.

Limitations

Our study has several limitations. This should be considered when comparing our results with other similar studies. First, we only studied patients who were

screened for CPO colonization. Secondly, our hospital's CPO screening criteria in 2019-2021 were not broad enough, focusing on screening patients with risk factors for CPO colonization. As mentioned, those criteria have since been significantly changed, and that is one of the reasons we only analysed this three-year period. Furthermore, the cultural exam was only performed for positive molecular samples, and non-colonization was assumed in all cases of negative molecular samples, which prevents the calculation of sensitivity and specificity of the screening protocol. Also, two different samples were used for the (molecular) screening and the cultural exam. Even though the samples were collected at the same time, a small bias should be considered. Another important limitation is related to the molecular method Xpert® Carba-R, which only identifies five types of carbapenemases. Although these are the most frequent ones in Portugal according to the literature (13-15), it represents an important bias. Namely, because Xpert® Carba-R does not identify neither GES nor OXA-carbapenemases besides OXA-48. As this is retrospective study, we are limited to the available data. This molecular method was selected by our laboratory for its applicability in screening, as it is a point-of-care method, which combines rapid response with the reduced need for specialized technical processing. Unfortunately, it is not the best method for an extensive epidemiological analysis. As such, our study does not evaluate the entire epidemiology of CPO colonization in our hospital. However, despite all these limitations, we believe that our results are sufficiently representative.

We recognize that this study would have been more complete if we had also enrolled the subgroup of patients with a negative CPO screening upon admission. Unfortunately, during the study period, screenings during hospitalization were not carried out systematically. Therefore, it would be very difficult to establish standardization criteria and draw conclusions. Furthermore, we found many flaws in admission screenings. For example, we registered many cases of patients who screened positive during hospitalization (i.e. CPO screening performed after the third day), but who had not been screened upon admission. That is the main reason why, from a pool of 528 patients, 318 (60.23 %) were excluded from the "selected patients" category.

Lastly, it is a universal concept that local epidemiology is always changing. Consequently, it is necessary to carry out epidemiological surveillance on a recurrent basis and adjust prevention measures accordingly. Our hospital is a paradigmatic example, given that after an outbreak of CPO was recorded in mid-2022, several readjustments were made to the screening protocol. Currently, admission CPO screening criteria are more wide-ranging, and all admitted patients are screened once a week. Although this change is welcome, unfortunately, it makes our study partially obsolete, as it no longer reflects our screening reality. Therefore, it would be opportune to reproduce this study in the future, in order to evaluate possible epidemiological changes.

REFERENCES

1. U.S. National Library of Medicine. (n.d.). Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. National Center for Biotechnology Information. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630191/>
2. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(3):440-58. DOI: 10.1128/cmr.00001-07
3. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis* 2017;215(Suppl_1):S28-S36. DOI: 10.1093/infdis/jiw282
4. Noster J, Thelen P, Hamprecht A. Detection of multidrug-resistant Enterobacterales—from ESBLs to carbapenemases. *Antibiotics* (Basel) 2021;10(9):1140.
5. Tilahun M, Kassa Y, Gedefie A, Belete MA. Emerging carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection, its epidemiology and novel treatment options: A review. *Infect Drug Resist*. 2021;14:4363-74. <https://doi.org/10.2147/idr.s337611>
6. Schweizer C, Bischoff P, Bender J, Kola A, Gastmeier P, Hummel M, et al. Plasmid-mediated transmission of KPC-2 carbapenemase in Enterobacteriaceae in critically ill patients. *Front Microbiol* 2019;10:276. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00276
7. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2011;53(1):60-7. DOI: 10.1093/cid/cir202
8. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann AC. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One* 2017;12(10):e0186195. DOI: 10.1371/journal.pone.0186195
9. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control* 2016;44(5):539-43. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.12.005
10. Recomendação – prevenção da transmissão de Enterobacteriaceas resistentes aos carbapenemos em hospitais de cuidados de agudos. Direção Geral da Saúde. 2017. Available from: <https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/05/Recomendacao-prevencao-da-transmissao-de-enterobacteriaceas-resistentes-aos-carbapenemos-em-hospitais-de-cuidados-de-agudos.pdf>
11. Norma Clínica: 004/2023. Avaliação de risco e rastreio de Enterobacterales produtores de carbapenemases (EPC) e de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SAMR) à Admissão Hospitalar e durante o Internamento. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042023-de-290520231.aspx>
12. Temkin E, Margalit I, Nutman A, Carmeli Y. Surgical antibiotic prophylaxis in patients colonized with multidrug-resistant gram-negative bacteria: Practical and conceptual aspects. *J Antimicrob Chemother* 2021;76(Suppl_1):i46. DOI: 10.1093/jac/dkaa496
13. Manageiro V, Ferreira E, Almeida J, Barbosa S, Simões C; Antibiotic Resistance Surveillance Program in Portugal (ARSIP); Bonomo RA, Caniça M. Predominance of KPC-3 in a survey for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(6):3588-92. DOI: 10.1128/aac.05065-14
14. Aires-de-Sousa M, Ortiz de la Rosa JM, Gonçalves ML, Pereira AL, Nordmann P, Poirel L. Epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital, Portugal. *Emerg Infect Dis* 2019;25(9):1632-8. DOI: 10.3201/eid2509.190656
15. Lopes E, Saavedra MJ, Costa E, de Lencastre H, Poirel L, Aires-de-Sousa M. Epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in northern Portugal: Predominance of KPC-2 and OXA-48. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;22:349-353. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.04.007
16. Khawcharoenporn T, Laichuthai W. Subsequent carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)-associated infections among hospitalized patients with CRE colonization: Impact of antibiotic use and other factors. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41(9):1084-9. DOI: 10.1017/ice.2020.220



Revisión

Aproximación diagnóstica de las miopatías metabólicas más frecuentes desde el laboratorio clínico

Diagnostic approach to the most frequent metabolic myopathies from the clinical laboratory

Ricardo Rubio-Sánchez¹, Mariagracia Zárate-Bertolini², Esperanza Lepe-Balsalobre³

¹Hospital Universitario de la Merced. Osuna, Sevilla. ²Hospital Universitario Punta de Europa. Algeciras, Cádiz. ³Hospital de Riotinto. Minas de Riotinto, Huelva

Recibido: 04/09/2024
Aceptado: 12/09/2024

Correspondencia: Ricardo Rubio-Sánchez. Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de la Merced. Avda. de la Constitución, 2. 41640 Osuna, Sevilla
e-mail: ricardo.rubio.sspa@juntadeandalucia.es

Palabras clave:

Glucogenosis. Intolerancia al ejercicio. McArdle.

RESUMEN

Existen múltiples patologías musculares que pueden cursar con intolerancia al ejercicio y que se producen, en la mayoría de los casos, por un defecto en el metabolismo de los glúcidos, lípidos, vía de las purinas o cadena respiratoria mitocondrial. Entre las miopatías metabólicas más frecuentes destacan la enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V) y el déficit de la enzima mioadenilato deaminasa o MADA. El test de ejercicio con isquemia en el antebrazo, realizado en el laboratorio clínico, es la técnica más empleada para valorar el metabolismo anaeróbico muscular y se utiliza para descartar o confirmar la sospecha de estas dos miopatías metabólicas.

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

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00232

Rubio-Sánchez R, Zárate-Bertolini M, Lepe-Balsalobre E. Aproximación diagnóstica de las miopatías metabólicas más frecuentes desde el laboratorio clínico. Rev Med Lab 2024;5(1):16-23

Keywords:

Glycogenosis. Exercise intolerance. McArdle.

ABSTRACT

Multiple muscular pathologies can cause exercise intolerance and are caused, in most cases, by a defect in the metabolism of carbohydrates, lipids, the purine pathway, or the mitochondrial respiratory chain. The most frequent metabolic myopathies are McArdle's disease (glycogenosis type V) and the deficiency of the myoadenylate deaminase enzyme. The forearm ischemia exercise test, performed in the clinical laboratory, is the most commonly used technique to assess muscle anaerobic metabolism and is used to rule out or confirm the suspicion of these two metabolic myopathies.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las enfermedades causadas por problemas en el sistema muscular constituye un auténtico reto, ya que los síntomas son muy similares y, a veces, incluso silenciosos. Las herramientas que se utilizan cuando se sospecha una miopatía son muy variadas: análisis bioquímicos, inmunológicos, genéticos y neurofisiológicos, biopsia muscular, resonancia magnética muscular y pruebas funcionales. La buena práctica clínica nos exige el uso racional y escalonado de dichos medios diagnósticos, por lo que es muy importante el cribado de los pacientes mediante los análisis bioquímicos e inmunológicos más oportunos.

El estudio bioquímico básico que se realiza cuando existen problemas musculares comprende las enzimas que suelen alterarse en las miopatías (creatina quinasa [CK], lactato deshidrogenasa [LDH] y aspartato aminotransferasa [AST]), los productos derivados del metabolismo muscular (lactato, piruvato y amonio) y los iones implicados en la contracción muscular (calcio, fósforo, magnesio, sodio y potasio). Además, se deben realizar algunas determinaciones hormonales, serología de ciertas infecciones y, por último, estudio de los anticuerpos más frecuentemente implicados en las miopatías de origen autoinmune (1,2). Con estas determinaciones analíticas, la historia clínica y el examen físico del paciente se debe intentar orientar inicialmente la miopatía en estructural, metabólica u otro tipo.

Miopatías estructurales

La sospecha de una enfermedad muscular puede surgir ante la incapacidad de continuar con un ejercicio físico debido a cansancio extremo, debilidad muscular, mialgias, calambres musculares o paresias. La intolerancia al ejercicio puede deberse a alteraciones estructurales, entre las que se encuentran las siguientes entidades (3):

- *Distrofinopatías*: son distrofias musculares progresivas, genéticas (herencia recesiva ligada al cromosoma X) y poco frecuentes que incluyen la de Duchenne y la de Becker.

- *Caveolinopatías*: son enfermedades neurodegenerativas que se producen por pérdida funcional de caveolina, una proteína integral de la membrana plasmática presente en unos microdominios denominados caveolas.
- *Miopatías congénitas*: en este grupo se encuentran la miopatía con agregados tubulares en la región subsarcolemal de la fibra muscular y la miopatía multiminicore, caracterizada por la presencia de múltiples "cores" en biopsia muscular.

Miopatías metabólicas (Fig. 1)

Las miopatías metabólicas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos y, aunque las manifestaciones clínicas varían en función del defecto subyacente, suelen cursar con mialgias y rabdomiólisis de esfuerzo, además de la intolerancia al ejercicio. En la mayoría de los casos, la intolerancia al ejercicio se produce por un defecto en los procesos metabólicos intracelulares, imprescindibles para la obtención de energía de las fibras musculares.

Aunque no se ha establecido el mecanismo preciso de necrosis muscular, es probable que la insuficiente producción de energía durante el ejercicio lleve a una depleción de adenosina trifosfato (ATP) que comprometa el mantenimiento de la integridad de la célula muscular. El diagnóstico definitivo suele requerir la realización de biopsia muscular para la identificación del trastorno enzimático mediante técnicas de biología molecular. En la actualidad no existe tratamiento curativo y solo pueden adoptarse medidas higiénico-dietéticas orientadas a prevenir las crisis de mioglobulinuria, además de controlar la actividad física (4). Estas miopatías pueden deberse al trastorno en el metabolismo de:

- *Glúcidos*: el glucógeno y la glucosa suministran la energía necesaria durante los ejercicios de corta duración y elevada intensidad, por lo que los pacientes con trastornos en el almacenamiento de glucógeno (glucogenosis) suelen presentar dolor y contractura muscular cuando realizan este tipo de actividades; en cambio, estos pacientes toleran los ejercicios más prolongados y de baja in-

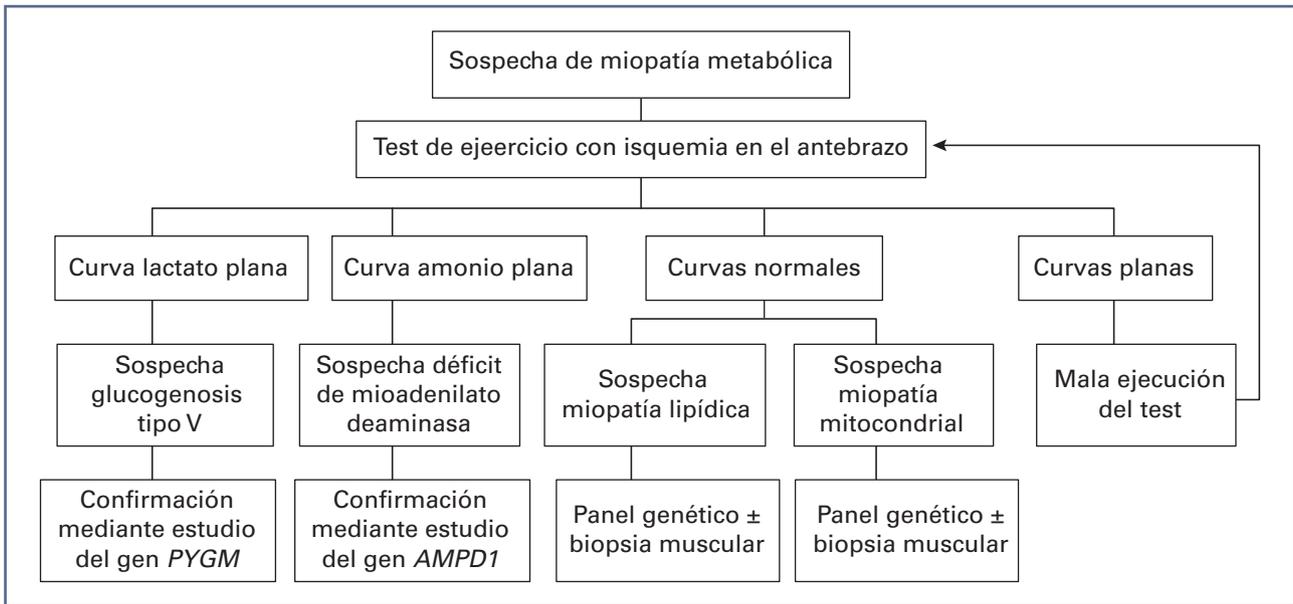


Figura 1 – Esquema diagnóstico de las miopatías metabólicas.

tensidad. En las glucogenosis con intolerancia al ejercicio destacan la enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V) y la enfermedad de Tarui (glucogenosis tipo VII).

- **Lípidos:** los ácidos grasos, en cambio, son el principal recurso energético durante el reposo y el ejercicio prolongado de baja intensidad, por lo que los pacientes con un trastorno en su transporte tendrán síntomas cuando realicen este tipo de actividades.
- **Cadena respiratoria mitocondrial:** la obtención de la energía necesaria para la actividad celular requiere un correcto funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que las enfermedades mitocondriales pueden ocasionar intolerancia al ejercicio o una debilidad muscular permanente (5,6).

- **Vía de las purinas:** la formación de ATP es necesaria para la contracción muscular, por lo que algún déficit en esta ruta enzimática produce un defecto en la generación de energía. La adenosina monofosfato (AMP) se transforma en inosina monofosfato (IMP) gracias a la acción de la mioadenilato deaminasa (MADA), por lo que el déficit de esta enzima constituye una de las causas de miopatía más frecuente. Tradicionalmente, la deficiencia de MADA se ha considerado una miopatía de naturaleza metabólica, aunque en los últimos años está siendo cuestionada (5,7).

Por lo tanto, la sintomatología y su forma de aparición están relacionados con el déficit metabólico existente y el tipo de esfuerzo realizado (3) (Tabla I).

Durante el estudio de una intolerancia al ejercicio hay varias pruebas, relativamente simples, que ayuda-

Tabla I. Características diferenciales de las distintas miopatías metabólicas				
	Glúcidos	Lípidos	Purinas	Mitocondrial
Síntomas con ejercicio	Intenso/rápido	Lento/prolongado	Intenso/rápido	Variado
Debilidad	Posejercicio	Posejercicio	Posejercicio	Actividad normal
Mialgia	Sí	Sí	No	No
Calambres musculares	++++	++	No	No
Pigmenturia	Sí	Sí	No	No
Aumento de CK en las intercrisis	Sí	Sí	Sí	No

CK: creatina quinasa.

rán a orientar la investigación hacia un tipo u otro de miopatía metabólica. Como se ha comentado anteriormente, entre las miopatías metabólicas más frecuentes destacan la enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V) y el déficit de la enzima MADA (vía de las purinas). A nivel de laboratorio, el test de ejercicio con isquemia en el antebrazo, que explicaremos más adelante, es la técnica más comúnmente empleada para valorar la integridad de las vías que intervienen en el metabolismo anaeróbico muscular y sirve para descartar o confirmar la sospecha de estas dos miopatías metabólicas (5,6).

GLUCOGENOSIS

La glucosa se almacena tanto en el hígado como en el músculo esquelético en forma de un homopolisacárido ramificado llamado glucógeno. Las moléculas de D-glucosa se encuentran unidas por enlaces del tipo $\alpha(1\rightarrow4)$ y $\alpha(1\rightarrow6)$, estando estos últimos localizados en los puntos de ramificación que se encuentran situados cada 8-12 residuos de glucosa. Las glucogenosis incluyen todas las enfermedades que se caracterizan por defectos en la síntesis de glucógeno (glucogenogénesis), degradación de glucógeno (glucogenólisis) o degradación de glucosa (glucólisis). Durante la contracción muscular anaeróbica, la energía muscular proviene fundamentalmente de la glucosa, que se metaboliza hasta la formación de piruvato y lactato.

Estas enfermedades se pueden manifestar de forma muy variada, desde una severa enfermedad al nacimiento hasta una forma más imprecisa de fatiga muscular y calambres en la edad adulta. Muchas de ellas afectan también a otros tejidos diferentes del muscular, produciendo anemia hemolítica, retraso mental, hepatopatía crónica, cardiomiopatía, insuficiencia respiratoria y neuropatía periférica (8,9) (Tabla II).

Enfermedad de McArdle

La enfermedad de McArdle o glucogenosis tipo V es una de las más frecuentes miopatías metabólicas hereditarias, siendo su prevalencia de 1 / 100 000 a nivel mundial y de 1 / 167 000 en España (10). En 1951, Brian McArdle describió un paciente con intolerancia al ejercicio que no producía lactato al realizar el ejercicio forzado con isquemia. Posteriormente, en 1959, se estableció que se debía al déficit de la enzima glucógeno fosforilasa muscular o miofosforilasa, que degrada el glucógeno almacenado en la fibra muscular para obtener la glucosa (3).

Esta patología se hereda con carácter autosómico recesivo, se debe a una alteración en el gen PYGM, localizado en el cromosoma 11 (11q13.1), que está compuesto por 20 exones y tiene una longitud de 2 523 pares de bases. Aunque se han identificado hasta el momento más de 150 mutaciones diferentes, la mayoría de los pacientes caucásicos con déficit de mio-

fosforilasa presentan la mutación sin sentido p.R50X, siendo la p.W798R la más frecuente en España (10,11).

Como se ha comentado anteriormente, el glucógeno es una reserva energética para la contracción muscular y es metabolizado por la fibra muscular, siendo la miofosforilasa la enzima responsable de iniciar la glucogenólisis. Esta enzima es específica del tejido muscular, por lo que, a diferencia de otras glucogenosis, no se verán afectados otros tejidos. La miofosforilasa cataliza la eliminación secuencial de glucosa 1-fosfato desde los extremos no reductores de la molécula de glucógeno (aquellos que presentan un grupo hidroxilo libre en el carbono 4) al romper el enlace glucosídico $\alpha(1\rightarrow4)$.

Los residuos glucosídicos liberados serán transformados en glucosa 6-fosfato mediante la fosfoglucomutasa para iniciar así la glucólisis y acabar generando 2 moléculas de piruvato. El piruvato muscular puede generar, en presencia de oxígeno, acetil-CoA que se incorporará al ciclo de Krebs, pero en condiciones anaeróbicas es transformado en lactato que será liberado al flujo sanguíneo.

Por lo tanto, los pacientes con enfermedad de McArdle son incapaces de producir piruvato y lactato a partir del glucógeno muscular, siendo, por tanto, intolerantes al ejercicio. Además, debido a la disminución del piruvato que se incorpora al ciclo de Krebs, se produce un defecto en la fosforilación oxidativa con la consiguiente disminución del consumo de oxígeno y producción de ATP (8,9).

En la biopsia muscular de estos pacientes se observan depósitos de glucógeno a nivel subsarcolemal y/o intermiofibrilar que se pone de manifiesto gracias a la tinción PAS (*periodic acid-schiff*), aunque también se pueden visualizar con tinciones de hematoxilina/eosina. Además, mediante la tinción histoquímica específica se evidencia la ausencia de la miofosforilasa y una nula actividad enzimática (12).

El síntoma principal que debe hacer sospechar esta patología es la intolerancia al ejercicio, que suele manifestarse en la edad escolar o en la adultez temprana. Los pacientes presentan mialgias, fatiga muscular prematura y rigidez o debilidad muscular, que desaparece con el reposo. Los síntomas suelen originarse tras un ejercicio físico breve y de alta intensidad, mientras que el ejercicio moderado puede llevarse a cabo sin problemas por la mayoría de los pacientes. Suele cursar con cifras elevadas de CK, en los periodos intercríticos, que pueden llegar a niveles muy altos durante las crisis de dolor muscular y calambres. En aproximadamente la mitad de los pacientes afectados, la orina aparecerá en esos momentos coloreada por la mioglobina (mioglobiuria), debido a una rabdomiólisis producida por la falta de energía en el músculo; en algunos casos, el acúmulo de esta puede llegar a producir una insuficiencia renal aguda. Los síntomas suelen comenzar en la infancia, pero más de la mitad de los pacientes son diagnosticados en la edad adulta. Aunque se presenta por igual en ambos sexos, algunos autores han descrito que el sexo femenino presenta fenotipos más severos (13,14).

Tabla II.
Características diferenciales de los distintos tipos de glucogenosis

Tipo	Enfermedad	Déficit enzimático	Afectación	Herencia	Prevalencia
0	—	Glucógeno sintasa	Hígado, músculo	Autosómico recesivo	< 1 / 1 000 000 (≈ 20 casos)
I	Von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado, riñón	Autosómico recesivo	Desconocida
II	Pompe	Alfa-1,4-glucosidasa ácida	Generalizada	Autosómico recesivo	1-9 / 1 000 000
III	Cori-Forbes	Desramificante del glucógeno	Hígado, músculo, corazón	Autosómico recesivo	Desconocida
IV	Andersen	Ramificante del glucógeno	Generalizada	Autosómico recesivo	Desconocida
V	McArdle	Glucógeno fosforilasa muscular	Músculo	Autosómico recesivo	1 / 100 000
VI	Hers	Glucógeno fosforilasa hepática	Hígado	Autosómico recesivo	Desconocida
VII	Tarui	Fosfofructoquinasa muscular	Músculo, hematíes	Autosómico recesivo	< 1 / 1 000 000 (≈ 100 casos)
VIII	—	Fosforilasa-β quinasa	Músculo	Autosómico recesivo	Desconocida
IX	—	Fosforilasa quinasa	Hígado, músculo	Autosómico recesivo Recesivo ligado al X	1-9 / 1 000 000
X	—	Fosfoglicerato mutasa	Músculo, hematíes	Autosómico recesivo	Desconocida
XI	S. Fanconi-Bickel	Transportador GLUT2	Hígado, riñón	Autosómico recesivo	< 1 / 1 000 000 (≈ 200 casos)
XII	—	Aldolasa A	Músculo, hematíes	Autosómico recesivo	Desconocida
XIII	—	β-enolasa muscular	Músculo	Autosómico recesivo	< 1 / 1 000 000 (< 5 casos)
XIV	—	Fosfoglucomutasa 1	Generalizada	Autosómico recesivo	< 1 / 1 000 000 (< 5 casos)
XV	—	Glucogenina	Músculo, corazón	Autosómico recesivo	< 1 / 1 000 000 (< 5 casos)

Se han descrito dos variantes: una infantil severa que suele cursar con fallo respiratorio, hipotonía generalizada y muerte prematura, y otra adulta leve en la que principalmente se evidencia intolerancia al ejercicio y, en ocasiones, daño renal. En ninguna de estas dos variantes existe correlación entre la severidad de la enfermedad y la concentración de glucógeno muscular acumulado o la mutación en el gen *PYGM* (10). También se han descrito presentaciones clínicas inusuales como disfagia, dificultad para

masticar, síndrome compartimental espontáneo o contractura aguda de los músculos posteriores del cuello (15,16).

Una característica importante y patognomónica de esta glucogenosis es el fenómeno de “segunda entrada” o “segundo aliento”. La tolerancia al ejercicio mejora de manera marcada unos 5-8 minutos después de comenzar el ejercicio aeróbico, de modo que si el paciente descansa brevemente cuando comienzan los síntomas debido al bloqueo de la glucogenólisis mus-

cular, puede continuar el ejercicio durante más tiempo. Esto es debido a que, tras los minutos iniciales de ejercicio, donde ha sido imposible movilizar la glucosa muscular por el déficit de miofosforilasa, la frecuencia cardíaca baja y se comienza a utilizar la energía de los combustibles extramusculares, principalmente la glucosa aportada por la sangre. De hecho, los síntomas de estos pacientes se reducen notablemente si ingieren bebidas azucaradas antes del ejercicio o con la infusión intravenosa de glucosa durante el mismo. Este fenómeno solo se puede observar en la enfermedad de McArdle, ya que en las demás glucogenosis el trastorno metabólico se produce por un déficit enzimático posterior y la glucosa sanguínea tampoco puede ser metabolizada (3,13).

Cuando los hallazgos clínicos y de laboratorio sugieren la presencia de enfermedad de McArdle, el estudio de secuenciación del gen *PYGM* y sus diversas mutaciones constituye la prueba de elección para el diagnóstico definitivo, pero cuando existen características atípicas lo más recomendable es realizar pruebas genómicas integrales como la secuenciación del exoma (17). No obstante, con el test de ejercicio con isquemia en el antebrazo, que se comentará más adelante, se puede hacer un acercamiento diagnóstico bastante próximo, pudiendo identificar más precozmente esta patología que suele pasar desapercibida con bastante frecuencia. Si los resultados de las pruebas genéticas no son concluyentes, el análisis de la actividad de la miofosforilasa muscular sería el método diagnóstico definitivo (18).

VÍA DE LAS PURINAS

Las purinas (adenina y guanina) son bases nitrogenadas formadas por un anillo de seis átomos fusionado a otro de cinco. Cuando una base nitrogenada (purina o pirimidina) se une a una pentosa se forma un nucleósido, pero si además se une ácido fosfórico se forma un nucleótido. Las bases nitrogenadas son elementos clave en los sistemas de señalización, energía celular y producción de ARN y ADN.

La primera etapa de la síntesis de nucleótidos purínicos comienza con la ribosa-5P y termina con la formación de IMP, mientras que en la segunda etapa se transforma el IMP en AMP o guanosina monofosfato (GMP). Los derivados difosfato y trifosfato se generan posteriormente mediante fosfato quinazas.

Los nucleótidos purínicos, después de ejercer su función, son degradados hasta xantina y posteriormente ácido úrico. Concretamente, en la degradación de AMP participa la enzima adenosina monofosfato deaminasa, dando lugar a IMP que puede continuar su proceso metabólico transformándose en hipoxantina, xantina y ácido úrico. Existen 4 isoformas de adenosina monofosfato deaminasa: la M en el músculo esquelético, la L en el hígado y las E1 y E2 en los eritrocitos (19).

Déficit de mioadenilato deaminasa (MADA)

La isoforma M presente en el músculo esquelético se denomina mioadenilato deaminasa y cataliza la desaminación de AMP a IMP, dando lugar a la liberación de amoníaco; esta reacción contribuye a la formación de ATP que es necesaria para la contracción muscular. Además, la vía de las purinas también genera fumarato, que es un producto intermedio en el ciclo de Krebs, por lo que el déficit de MADA afecta a elementos principales del metabolismo energético muscular.

El déficit de MADA constituye la miopatía muscular causada por un trastorno en la vía de las purinas más frecuente, se hereda con un patrón autosómico recesivo y su prevalencia es del 1-3 % (20,21). Esta enzima está codificada por el gen *AMPD1*, localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p13.2), que está compuesto por 16 exones y tiene un tamaño de 20 kilobases. Hasta la fecha se han descrito 9 mutaciones, siendo la más frecuente la p.Q12X (Gly12Ter, C34T) que produce una parada prematura en la traducción.

Existe una gran variabilidad en la expresión clínica de esta enfermedad, aunque en la mayoría de los casos aparecen síntomas relacionados con la intolerancia al ejercicio como fatiga prematura, calambres y mialgia. La edad de inicio de los síntomas es muy variada, pudiendo comenzar en cualquier momento (22). Este trastorno metabólico se puede clasificar en diferentes formas:

- *Heredada o primaria*: se define genéticamente como un alelo mutante homocigótico. Son pacientes con deficiencia histoquímica y/o bioquímica de MADA, con mialgia relacionada con el ejercicio, pero en los que no se conocen otras anomalías neurológicas, patológicas o bioquímicas.
- *Adquirida o secundaria*: presenta una única mutación en un alelo y son pacientes con deficiencia histoquímica y/o bioquímica de MADA, que puede ser parcial, y que presentan una enfermedad neuromuscular primaria causante de su fenotipo principal.
- *MAD coincidente o "Double trouble"*: se produce cuando en un paciente con déficit de MADA genéticamente comprobado coexiste otro trastorno muscular, generalmente una miopatía metabólica como glucogenosis tipo V, glucogenosis tipo VII o mutaciones en el ADN mitocondrial.

La tinción histoquímica o el análisis bioquímico de una biopsia muscular puede revelar la falta de actividad de la enzima MADA. La confirmación diagnóstica debe realizarse mediante el estudio genético del gen *AMPD1*, independientemente del resultado de la biopsia. La mayoría de los laboratorios realizan solamente la búsqueda de la mutación más frecuente, pero diferentes estudios apoyan la secuenciación completa del gen para identificar polimorfismos, mutaciones menos frecuentes o variantes que no producen déficit de MADA, evitando así prolongar el diagnóstico de la enfermedad (20-22).

TEST DE EJERCICIO CON ISQUEMIA EN EL ANTEBRAZO

El test de ejercicio con isquemia en el antebrazo consiste en la determinación seriada de lactato y amonio en sangre venosa tras la realización de un ejercicio breve e intenso con la musculatura del antebrazo. El principal objetivo de esta prueba es generar tal nivel de isquemia en la extremidad que logre activar exponencialmente el metabolismo anaeróbico y conseguir que la producción de lactato y amonio sea máxima.

Como se ha comentado anteriormente, el producto final del metabolismo anaeróbico es la producción de lactato, mientras que, en presencia de oxígeno, el piruvato entra en el sistema mitocondrial y posteriormente en la fosforilación oxidativa. Para desplazar el equilibrio hacia el lactato es necesario provocar isquemia y, además, realizar un esfuerzo no limitado (3,22). Para la correcta realización del test se siguen los siguientes pasos:

1. Extracción de sangre venosa, en paciente en reposo y con ayuno de 8 horas, para la determinación de los valores basales de lactato y amonio.
2. Determinación de la presión arterial y bloqueo del flujo sanguíneo por inflado del esfigmomanómetro aproximadamente 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica. Simultáneamente, el paciente realiza con la mano del mismo brazo contracción rítmica del puño con fuerza hasta la fatiga, que aproximadamente se produce a los 1-2 minutos.
3. Retirada del esfigmomanómetro y extracción de muestras sanguíneas a los 1, 2, 5 y 10 minutos tras finalizar el ejercicio.
4. Con cada uno de los valores de cada extracción se construye una curva de ambas determinaciones.

Para cada una de las extracciones se obtienen dos tubos, uno tratado con EDTA dipotásico para la determinación de amonio, el cual debe ser colocado en hielo tras su extracción, y otro con fluoruro sódico y oxalato potásico/heparina sódica para la determinación del lactato. Ambos tubos deben ser centrifugados y procesados en un tiempo inferior a 30 minutos desde la venopunción (3,22).

Algunos autores aseguran que con solo superar la presión sistólica es suficiente para causar la isquemia mientras que otros recomiendan realizar el test sin provocar isquemia, para evitar posibles complicaciones locales como el dolor muscular, las contracturas prolongadas y el edema muscular con mioglobinuria, que son muy poco frecuentes.

Las concentraciones de lactato aumentan en la sangre tras la ingesta, con la hiperventilación, la ansiedad y el ejercicio. Por lo tanto, si se controlan las 3 primeras variables, la elevación que se obtiene tras la realización del test de ejercicio es debida únicamente al esfuerzo físico. Por ello, para la correcta realización del test no se debe realizar previamente ningún ejercicio o contracción muscular (3,22).

Enfermedad de McArdle

Desde el punto de vista del estudio sistemático de la intolerancia al ejercicio, lo más característico de los pacientes con enfermedad de McArdle es que, durante la fase anaeróbica del ejercicio intenso, no se produce el aumento del nivel de lactato, como se observaría en los sujetos sanos o con otras miopatías.

Aunque existe una notable variabilidad interindividual e intraindividual de los valores basales del lactato en individuos sanos, el incremento porcentual de su concentración tras el ejercicio se mantiene estable. Se considera normal un aumento de las cifras de lactato de 4-6 veces el valor basal, con un pico a los 1-2 minutos. La curva de lactato plana orienta el diagnóstico hacia la enfermedad de McArdle, aunque tampoco se producirá un aumento marcado de lactato en la glucogenosis tipo VII (enfermedad de Tarui), que es mucho menos frecuente que la glucogenosis tipo V (23).

En los pacientes con enfermedad de McArdle, el valor del amonio presenta un aumento más llamativo durante la realización del test de ejercicio. Si la fuerza realizada por el paciente fuera insuficiente, observaremos un escaso aumento del amonio. Por tanto, este sirve para controlar los falsos "lactatos planos" debidos a una mala ejecución del ejercicio (3).

Déficit de mioadenilato deaminasa (MADA)

En los sujetos sanos, el amonio en sangre venosa debe aumentar entre 5 y 10 veces su valor basal a los 2-5 minutos tras el ejercicio intenso del antebrazo. En los pacientes con déficit de MADA, en cambio, la curva del amonio suele ser plana, y además se acompaña de un aumento del lactato. En algunos casos puede existir un escaso aumento del amonio debido a que el test no se haya realizado de manera correcta (22).

CONCLUSIONES

En definitiva, el test de ejercicio con isquemia en el antebrazo permite orientar el diagnóstico cuando se sospecha una miopatía metabólica, siendo las más frecuentes la glucogénesis tipo V (enfermedad de McArdle) y el déficit de la enzima mioadenilato deaminasa (MADA). La correcta interpretación de las curvas de lactato y amonio por parte de especialistas de laboratorio es fundamental en el diagnóstico diferencial de estos pacientes (Fig. 1)

BIBLIOGRAFÍA

1. Jackson CE, Barohn RJ. A pattern recognition approach to myopathy. *Continuum* 2013;19:1674-97.
2. Chiodo A. Acquired myopathy/dystrophies. *PM R* 2013;5:S74-80. DOI: 10.1016/j.pmrj.2013.04.004

3. Salas-Hereda E, Clarí R, Almenar MV, Senabre-Gallego JM, Santos-Soler G, Pons A, et al. Utilidad clínica de la determinación de lactato y amonio en el estudio de la intolerancia al ejercicio. *Rev Sociedad Val Reuma* 2015;6:3-8.
4. Nogales-Gadea G, Santalla A, Ballester-Lopez A, Arenas J, Martín MA, Godfrey R, et al. Exercise and preexercise nutrition as treatment for McArdle disease. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48:673-9. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000812
5. Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies. *Continuum* 2022;28(6):1752-77. DOI: 10.1212/CON.0000000000001182
6. Finsterer J. Update review about metabolic myopathies. *Life* 2020;10(4):43. DOI: 10.3390/life10040043
7. Urtizberea JA, Severa G, Malfatti E. Metabolic myopathies in the era of next-generation sequencing. *Genes* 2023;14(5):954. DOI: 10.3390/genes14050954
8. Gümüş E, Özen H. Glycogen storage diseases: an update. *World J Gastroenterol* 2023;29(25):3932-63. DOI: 10.3748/wjg.v29.i25.3932
9. Hannah WB, Derks TGJ, Drumm ML, Grünert SC, Kishnani PS, Vissing J. Glycogen storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9(1):46. DOI: 10.1038/s41572-023-00456-z
10. Santalla A, Nogales-Gadea G, Encinar AB, Vieitez I, González-Quintana A, Serrano-Lorenzo P, et al. Genotypic and phenotypic features of all Spanish patients with McArdle disease: a 2016 update. *BMC Genomics* 2017;18:819. DOI: 10.1186/s12864-017-4188-2
11. Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, García-Consuegra I, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:322-8. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301593
12. Quinlivan R, Andreu AL, Marti R, Workshop Participants. 211th ENMC International Workshop: Development of diagnostic criteria and management strategies for McArdle disease and related rare glycogenolytic disorders to improve standards of care. 17-19 April 2015, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2017;27:1143-51. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.09.002
13. Ørngreen MC, Jeppesen TD, Taivassalo T, Hauerslev S, Preisler N, Heinicke K, et al. Lactate and energy metabolism during exercise in patients with blocked glycogenolysis (McArdle disease). *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E1096-1104. DOI: 10.1210/jc.2015-1339
14. Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RD, Zanoteli E, Becker J, Holton JL, et al. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:51. DOI: 10.1186/s13023-015-0264-3
15. Triplet JJ, Goss DA, Taylor B. Spontaneous compartment syndrome in a patient with McArdle disease: A case report and review of the literature. *JBJS Case Connect* 2017;7:e49. DOI: 10.2106/JBJS.CC.16.00196
16. Scalco RS, Chatfield S, Junejo MH, Booth S, Pattni J, Godfrey R, et al. McArdle disease misdiagnosed as meningitis. *Am J Case Rep* 2016;17:905-8. DOI: 10.12659/ajcr.900967
17. Walters WD, Garnica AD, Schaefer GB. McArdle disease presenting with muscle pain in a teenage girl: the role of whole-exome sequencing in neurogenetic disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2018;26:50-1. DOI: 10.1016/j.spen.2017.03.004
18. Martín MA, Lucia A, Arenas J, Andreu AL, Adam MP, Ardinger HH, et al. Glycogen storage disease type V. *GeneReviews*® [serie en internet]. 2019 Jun [citado 3 Sep 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1344/>
19. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016;213:8-14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131126
20. Lim L, Palayer M, Bruneau A, Letournel F, Le Maréchal C, Simard G, et al. Myoadenylate deaminase deficiency: a frequent cause of muscle pain: A case detected by exercise testing. *Ann Biol Clin (Paris)* 2017;75:445-9. DOI: 10.1684/abc.2017.1253
21. Cheng J, Morisaki H, Sugimoto N, Dohi A, Shintani T, Kimura E, et al. Effect of isolated AMP deaminase deficiency on skeletal muscle function. *Mol Genet Metab Rep* 2014;1:51-9. DOI: 10.1016/j.ygm-mr.2013.12.004
22. Nava JJ, Besse R, Gómez V, Sánchez O, Cebrián DR, Añón MS, et al. Diagnóstico del defecto de mioadenilato deaminasa: test de ejercicio en isquemia, biopsia muscular y secuenciación masiva del exoma. *JONNPR* 2017;2:29-35.
23. Piirilä P, Similä ME, Palmio J, Wuorimaa T, Ylikallio E, Sandell S, et al. Unique exercise lactate profile in muscle phosphofructokinase deficiency (Tarui disease); Difference compared with McArdle disease. *Front Neurol* 2016;7:82. DOI: 10.3389/fneur.2016.00082



- REVISTA DE - MEDICINA DE LABORATORIO

www.revistamedicinadelaboratorio.es

Revisión

Contribución del laboratorio clínico al diagnóstico del síndrome urémico hemolítico

Contribution of clinical laboratory to the diagnosis of haemolytic uremic syndrome

Miren Vallejo Ruiz, Cristina Armendáriz Brugos, María Luquin Irigoyen

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona

Recibido: 12/09/2024
Aceptado: 16/09/2024

Correspondencia: Miren Vallejo Ruiz. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Navarra. C/ de Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona
e-mail: miren.vallejo.ruiz@navarra.es

Palabras clave:

Síndrome hemolítico urémico. Proteínas del sistema del complemento. *Escherichia coli*.

RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico (SHU) es una microangiopatía trombótica sistémica caracterizada por: anemia hemolítica no inmune, trombopenia y fallo renal. La mayor parte de los casos corresponden al denominado SHU típico, causado por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga mientras que una minoría corresponden al SHU atípico, de causa genética y elevada morbimortalidad. Esta patología tiene su origen es una desregulación del sistema del complemento debido a mutaciones en genes que llevan a una activación incontrolada del complejo de ataque de membrana. El objetivo es actualizar la fisiopatología, diagnóstico y estudio genético, así como el manejo terapéutico del SHU.

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

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00233

Vallejo Ruiz M, Armendáriz Brugos C, Luquin Irigoyen M. Contribución del laboratorio clínico al diagnóstico del síndrome urémico hemolítico. Rev Med Lab 2024;5(1):24-30

Keywords:

Haemolytic-uremic syndrome.
Complement system proteins. *Escherichia coli*.

ABSTRACT

Haemolytic uraemic syndrome is a syndrome (HUS) thrombotic microangiopathy characterised by: non-immune haemolytic anemia, thrombopenia and renal failure. The majority of cases correspond to the so-called typical HUS, caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, while a minority of cases correspond to atypical HUS, which has a genetic cause and high morbidity and mortality. This pathology has its origin in a dysregulation of the complement system due to mutations in genes of the system due to mutations in genes leading to uncontrolled activation of the complement uncontrolled activation of the membrane attack complex. The aim is to update the pathophysiology, diagnosis and genetic study, as well as therapeutic management of HUS.

INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico (SHU) es una patología descrita en 1955 y caracterizada por la tríada: anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda; y en la cual el daño tisular esta mediado por una microangiopatía trombótica (MAT) sistémica que produce engrosamiento e inflamación de la pared vascular, trombosis y obstrucción de la luz, afectando preferentemente a los vasos renales. Aproximadamente el 80-90 % de los casos de SHU corresponden al denominado SHU típico, causado por *Escherichia coli* (*E. coli*) productora de toxina Shiga. El 10-20 % restante corresponde a una variante de origen genético y elevada morbimortalidad denominada SHU atípico (SHUa); consecuencia de una desregulación del sistema del complemento. En ambos casos se habla de SHU primario mientras que el término de SHU secundario se utiliza cuando hay otra causa subyacente de la enfermedad como: infecciones, hipertensión maligna, afecciones que amplifican el complemento, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y síndrome antifosfolípido.

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO TÍPICO**Definición y epidemiología**

El SHU típico se da mayoritariamente en población pediátrica y, en la mayor parte de los casos, es secundario a diarreas hemorrágicas causadas por la bacteria *E. coli* enterohemorrágica productora de la toxina Shiga. El SHU fue descrito por Conrad Gasser en 1955 pero no fue hasta 1982 que se identificó a *E. coli* como productora de la toxina Shiga y causante de esta patología (1). Sin embargo, ocasionalmente se pueden aislar otras bacterias productoras de esta toxina, como *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* y *Citrobacter spp.*

El SHU típico es una entidad rara y una de las principales causas de insuficiencia renal en niños (2). La tasa de mortalidad en niños y adultos jóvenes se es-

tima entre el 3-5 %, en cambio en ancianos este valor se incrementa hasta un 30 %. La probabilidad de mortalidad por SHU típico aumenta en aquellos casos con manifestaciones clínicas neurológicas (2).

Microorganismos responsables del cuadro

Se estima que el 80 % de los casos de SHU corresponden al producido por la toxina Shiga de *E. coli* enterohemorrágico. El serotipo más común de *E. coli* causante de SHU es O157:H7, responsable de alrededor de 2000 casos de este tipo al año en todo el mundo (3).

Streptococcus pneumoniae es el microorganismo productor de aproximadamente el 5 % de todos los casos de SHU. Se trata de una complicación grave, donde solo un 0,4-0,6 % de las infecciones neumocócicas invasivas desarrollan SHU. El serotipo mayoritario asociado a SHU es el 19A (3).

Otra de las causas de SHU típico es la producida por la bacteria *Shigella dysenteriae* tipo 1, sobre todo en India, Bangladesh y Sudáfrica, con mayor mortalidad (15 %) y frecuente evolución a insuficiencia renal crónica.

Vía de transmisión

La mayoría de la población adulta se infecta como consecuencia de epidemias y brotes (2). La vía de transmisión de esta enterobacteria es fecal-oral y además posee una dosis infectiva muy baja (menor de 100 UFC/g). La infección se produce a través del consumo de agua y/o alimentos crudos o elaborados contaminados con materia fecal de portadores produciendo diarrea y colitis hemorrágica (1,3).

Se han identificado factores de riesgo de desarrollar SHU típico tras la infección por estos microorganismos como: género femenino, verano e inicio del otoño, focos de contagio como son las guarderías, ingestión de carne poco cocinada y también son frecuentes las infecciones en productos contaminados como lechuga, coles y repollo.

Fisiopatología

E. coli enterohemorrágica

E. coli produce dos tipos de toxina Shiga conocidas como Stx1 y Stx2, que están codificadas por los genes *STX1* y *STX2*. Estas toxinas se componen únicamente de una sola subunidad A y cinco subunidades B. La subunidad A es la biológicamente activa y la subunidad B es la necesaria para unirse al receptor de la superficie celular Gb3 (globotriaosilceramida, receptor glicopéptido de la superficie celular) (1,2). La mayor parte de las cepas O157 de *E. coli* albergan Stx2 que se considera más virulenta y con mayor riesgo de causar SHU típico (3).

Tras la ingesta oral de la toxina Shiga de *E. coli*, esta llega al intestino adhiriéndose a las células epiteliales y cruza el borde en cepillo para así llegar a la circulación sanguínea. La toxina Shiga se une mediante su subunidad B al receptor Gb3 expresado en las células sanguíneas circulantes, provocando la activación de neutrófilos, monocitos, plaquetas y eritrocitos induciendo la gemación de microvesículas que contienen la toxina. Estas microvesículas tienen, además, los factores del complemento activados C3b, C9 y factor tisular. Una vez las células sanguíneas llegan a la circulación renal, estimulan la liberación de citosinas, como la interleucina 8, que promueven la lesión en el endotelio renal. Cuando la toxina se introduce en las células del endotelio renal, se inicia una cascada de señalización que aumentará la expresión de los mediadores proinflamatorios (CXCR4/CXCR7/SDF1) y protrombóticos (P-selectina, factor von Willebrand y moléculas de adhesión celular) produciendo así las manifestaciones del SHU típico (2). La subunidad A1 de la toxina, se une al núcleo celular para bloquear la síntesis proteica e inhibir la expresión de mediadores antiapoptóticos de la familia Bcl-2, produciendo así la apoptosis de la célula endotelial (3). Los adultos pueden tener una mayor expresión glomerular del receptor Gb3, aumentando la incidencia en estos pacientes (3).

Streptococcus pneumoniae

El SHU asociado a infección por neumococo está mediado por la toxina neuraminidasa, que actúa uniéndose al ácido siálico de las glicoproteínas de la superficie celular y expone así el antígeno de Thomsen Friedenreich (Ag T) en hematíes, plaquetas y en el glomérulo renal. Por la sangre circulan inmunoglobulinas anti-T que van a reaccionar con el antígeno produciendo daño en el hematíe y daño a nivel renal. Por ello, en esta forma de SHU, es la única que presenta un test de Coombs directo positivo, a diferencia del resto de tipos de SHU (4).

Manifestaciones clínicas

En el 90 % de los pacientes la manifestación clínica principal tras haber ingerido agua y/o alimentos con-

taminados es la diarrea sanguinolenta. A este síntoma le sigue habitualmente la presencia de dolor abdominal acompañado de defecación dolorosa. La inflamación afecta al colon produciendo edema y hemorragia y puede complicarse con megacolon tóxico y necrosis transmural con perforación gastrointestinal (3).

Tras una media de 7 días, entre un 5-15 % de los pacientes pueden desarrollar SHU. Los factores de riesgo para desarrollar SHU son (5):

- Infección por una de las cepas de *E. coli* como: O157:H7, O126 y O104:H4.
- Niños menores de 5 años.
- Infección por organismos productores de toxina Shiga del tipo Stx2.

Las manifestaciones clínicas del SHU son: fatiga, palidez, oliguria, hipertensión, ictericia y edema. Es frecuente la aparición de manifestaciones neurológicas tales como: diplopía, disfasia, parálisis facial, encefalopatía o infarto cerebral, asociándose a peor pronóstico con alto riesgo de mortalidad (3). Los pacientes afectados de SHU pueden desarrollar patología cardiovascular como insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico, función miocárdica deprimida e hipertrofia ventricular izquierda (3). Otras manifestaciones extra-renales que pueden manifestar los pacientes son diabetes mellitus, rhabdomiólisis y úlceras (2).

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO

Definición y epidemiología

El término SHUa se usa para referirse a pacientes que padecen este cuadro por causas diferentes a lo ya descrito previamente, representando únicamente el 10-20 % de los casos. Es una variante de origen genético, de mal pronóstico y elevada morbimortalidad, en la que la MAT es consecuencia del daño producido en la microvasculatura renal y de otros órganos por una desregulación de la de la vía alternativa del sistema del complemento (6). El SHUa afecta mayoritariamente a niños y adultos jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad, y, afecta de forma similar en ambos sexos, pero se observa en mayor medida en mujeres adultas. Esta patología suele aparecer ante diversos desencadenantes como el embarazo, donde puede identificarse en 1 de cada 25.000 embarazos y la mayoría sobreviene durante el puerperio (75 %). De hecho, el 20 % de los casos de SHUa tiene lugar en mujeres gestantes (7).

Fisiopatología

El SHUa es una entidad rara de origen genético y de mal pronóstico en la que una desregulación de la actividad del sistema del complemento conduce al desarrollo de daño endotelial y MAT. La activación del sistema del complemento por cualquiera de sus tres vías (clásica, de las lectinas y alternativa) conduce a la

formación de complejos proteicos con actividad proteasa (C3-convertasas) cuya función es escindir la proteína C3 dando lugar a C3b, molécula capaz de unirse de forma covalente a las superficies responsables de la activación del complemento (patógenos, restos celulares...). El depósito de C3b facilita la fagocitosis de estas estructuras por los polimorfonucleares y macrófagos y promueve la formación del complejo de ataque a la membrana (C5-9) que conlleva a la lisis celular. La activación del complemento, a su vez está regulada por un conjunto de genes que codifican inhibidores de la vía alternativa como el factor H y el factor I (plasmáticos) y la proteína cofactora de membrana (MCP) en las superficies celulares. El factor I junto con el factor H (cofactor) actúan disociando las C3-convertasas y disminuyendo la formación de C3b, consiguiendo frenar la activación a tiempo sin que llegue a dañar componentes celulares o tejidos propios.

Hasta la fecha, se han identificado mutaciones en genes del sistema del complemento que explicarían el 60 %-70 % de los casos de SHUa. La desregulación de la vía alternativa del complemento que define el SHUa es secundaria a mutaciones o polimorfismos que producen la pérdida de regulación de la vía alternativa del complemento sobre la superficie celular debido a (8):

- Mutaciones de pérdida de función en genes que codifican inhibidores de la vía alternativa (factor H, factor I, MCP o proteínas relacionadas con factor H-CFHR), incapacitando a estas proteínas para realizar su función reguladora.
- Mutaciones de ganancia de función en genes que codifican el factor B (activador de C3 convertasa), que promueve la activación de esta vía.
- Mutaciones en el gen que codifica la proteína del complemento C3, que se ha relacionado en exclusiva con el desarrollo de SHUa.

Todos los defectos genéticos tienen como punto final aumentar la producción de C3 convertasa, que escinde

la proteína C3 generando C3b y secundariamente, la continua activación del complejo C5-C9 y liberación del complejo de ataque a la membrana. En último lugar, ello genera destrucción del endotelio vascular y formación de microtrombos de plaquetas que conducen a la oclusión de los pequeños vasos, generando daño principalmente en los capilares renales.

En la tabla I se muestran las principales características clínicas de los pacientes con SHUa asociado a las más frecuentes alteraciones genéticas descritas (9). Además, un 10 % de los pacientes muestran mutaciones en más de un gen. Sin embargo, estas mutaciones requieren normalmente de un factor desencadenante para producir la enfermedad y suelen ser eventos que disparan la activación del complemento como infecciones, embarazo, enfermedades malignas, tratamiento con inhibidores de la calcineurina, trasplante y enfermedades reumatológicas.

Manifestaciones clínicas

El inicio de la clínica suele ser abrupto, los síntomas iniciales incluyen: cansancio, vómitos, fiebre, diarrea y disminución del volumen urinario. La anemia hemolítica microangiopática puede manifestarse con palidez, fatiga, y taquicardia. El daño renal agudo puede darse por afectación glomerular y se manifiesta con edema, proteinuria, hematuria y síntomas de hipertensión, como cefalea. Los síntomas de trombocitopenia, como el sangrado y las petequias son poco frecuentes. Además, pueden darse manifestaciones extrarrenales en un 20-50 % de los pacientes: manifestaciones cardíacas, anomalías neurológicas como convulsiones e incluso afectación del sistema gastrointestinal con dolor abdominal y vómitos (8). Sin embargo, en un 20 % de los pacientes los síntomas pueden cursar con anemia subclínica, trombopenia fluctuante y función renal conservada.

Tabla I.
Características clínicas y pronóstico de pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico asociado a alteraciones del complemento (7)

Gen	Edad de aparición	Frecuencia (%)	Riesgo de recaída (%)	Riesgo de muerte o ERCT a 3-5 años	C3
CFH	< 2 años	20-30	50	50-70	N/↓
CFI	< 2 años	4-10	10-30	50-60	N/↓
MCP	> 1 año	5-15	70-90	6-38	N/↓
C3	Cualquiera	2-10	50	60-80	↓
CFB	1 mes	1-4	100	50-70	↓
THBD	6 meses	3-5	30	50-60	N/↓
Anti-FH	5-13 años	6	40-60	35-60	N/↓

ERCT: insuficiencia crónica renal terminal; CFH: gen del factor H del complemento; CFI: gen del factor I del complemento; MCP: gen de la proteína cofactor de membrana; CFB: gen del factor B del complemento; THBD: gen de la trombomodulina; anti-FH: anticuerpos anti factor H del complemento.

El SHUa es una enfermedad con una alta morbimortalidad y de mal pronóstico. Aproximadamente el 50 % de los pacientes presentan evolución a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en los primeros doce meses después del diagnóstico.

CLAVES DIAGNÓSTICAS

Hallazgos de laboratorio

La tríada característica de esta patología es: anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. En los pacientes con SHU, la analítica mostrará los siguientes datos (3):

- Hemólisis intravascular, con valores de hemoglobina < 10 g/dL, esquistocitos y reticulocitos en el frotis de sangre periférica, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina, test de Coombs directo negativo (excepto SHU asociado a neumococo) y haptoglobina indetectable.
- Trombocitopenia moderada aunque se pueden encontrar recuentos plaquetarios por debajo de 50.000/ μ L. Sin embargo, el 15 % de los pacientes pueden tener recuento plaquetario normal.
- Insuficiencia renal aguda, que puede manifestarse como: síndrome nefrítico, hematuria y proteinuria. Además, aparece una elevación del nitrógeno ureico y la creatinina. Estas alteraciones pueden acompañarse de otras alteraciones hidroelectrolíticas, como hipercalcemia, acidosis metabólica e hiperfosfatemia.
- Otras alteraciones: durante la fase aguda puede observarse elevación de amilasa y lipasa sérica con afectación pancreática en SHU típico.

Ante estos hallazgos compatibles con MAT, debe descartarse primero otras causas frecuentes que se manifiestan como SHU: drogas, neoplasias, infecciones y, principalmente, trombopenia trombocitopénica trombótica (PTT). La PTT se produce por una deficiencia en la actividad de una metaloproteasa (ADAMTS13) por lo que su diagnóstico se excluye tras la demostración de la correcta actividad plasmática de ADAMTS13 (diagnóstico de PTT con niveles \leq 5 %) (10). La presencia de moderada afectación renal y trombocitopenia grave (recuento plaquetario < 30.000/ μ L), es altamente predictivo de PTT, mientras que el SHU se caracteriza por cursar con trombocitopenia moderada y grave afectación renal. Además, el embarazo se asocia habitualmente con PTT mientras que el puerperio a SHUa.

Diagnóstico de infección por *E. coli*

Alrededor de un 80-90 % de los casos de SHU son debidos a la infección por toxina Shiga por lo que descartar dicha infección deberá ser el primer paso en el diagnóstico diferencial (5). Con el objetivo de aislar la presencia de *E. coli*, se requiere el cultivo de una mues-

tra de heces usando agar sorbitol-MacConkey (11). La detección de la toxina Shiga, tanto Stx1 como Stx2, puede realizarse mediante ELISA de microplaca en fase sólida con anticuerpos monoclonales y policlonales en muestra de heces o mediante PCR. Si la sospecha es de *S. pneumoniae*, se deberá pedir hemocultivos, cultivos de esputo y antígeno en orina de *S. pneumoniae* (11).

Estudio de la vía alternativa del complemento

Una vez realizado el diagnóstico diferencial frente a la infección bacteriana, se debe enfocar el diagnóstico hacia un estudio detallado de la vía del complemento. La evaluación debe incluir tanto la determinación de niveles de C3, C4, CH50 como niveles de factor H, factor I, MCP y anticuerpos anti-factor H (9). Las concentraciones séricas de C3 son bajas en un 40 % de los pacientes, debido a la existencia de una mutación directa en el gen del C3 o en mutaciones en los genes que codifican el factor H o B del complemento (Tabla I).

Diagnóstico genético

En el 60-70 % de los SHUa primarios es detectable una alteración genética por lo que el diagnóstico definitivo de SHUa requiere el estudio de mutaciones y polimorfismos en genes que codifican proteínas del sistema del complemento mediante panel de NGS. El estudio genético debe incluir, además del gen que codifica la proteína C3; genes que codifican proteínas reguladoras del complemento: *CFH* (gen del factor H del complemento), *CFI* (gen del factor I del complemento), *MCP* (gen de la proteína cofactor de membrana), *CFB* (gen del factor B del complemento), *THBD* (gen de la trombosmodulina) y anti-FH (anticuerpos anti factor H del complemento) (9).

Tal y como se indica en la tabla I, las mutaciones en el *CFH* son las más comúnmente reportadas y representan alrededor de 30 % de los casos; asimismo, los autoanticuerpos contra el factor H están presentes en 6 a 10 % de los pacientes con SHUa y se relaciona con progresión a ERCT y alto riesgo de recurrencia después del trasplante ya que este factor es producido a nivel hepático.

Otras alteraciones frecuentes son las mutaciones en *MCP*, que codifica una glicoproteína de la superficie celular que protege a las células de la lisis mediada por el complemento; y mutaciones en *C3*, caracterizadas porque las concentraciones de C3 durante el cuadro disminuyen y se asocia con mal pronóstico (12). Recientemente, se han descubierto mutaciones del gen *DGKE* que codifica la diacilglicerol cinasa- ϵ , *a priori* una molécula sin relación con la regulación del complemento, pero cuya deficiencia se manifiesta como MAT.

En esta patología, el estudio genético tiene un gran valor pronóstico ya que permite prescribir el tratamiento adecuado disminuyendo significativamente la mor-

bilidad y mortalidad atribuibles a esta enfermedad. La penetrancia general es aproximadamente del 50 %. Sin embargo, se ha descrito que los polimorfismos de riesgo a SHUa en los genes *MCP* y *CFH* aumentan la penetrancia de la enfermedad en portadores de mutaciones y se asocian a una peor evolución. Los portadores de ambos polimorfismos en homocigosis son los pacientes que presentan mayor riesgo, seguidos de los homocigotos para un solo polimorfismo y heterocigoto para el otro (12).

Enfoque diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de SHU tanto típico como atípico, resulta esencial, en primer lugar, realizar una historia clínica completa que permita identificar factores ambientales desencadenantes, y que incluya antecedentes personales y familiares. Además, deben excluirse todas las posibles causas de contaminación con toxina Shiga como puede ser aguas de uso común y alimentarias.

En segundo lugar, es fundamental la determinación de la actividad de ADAMTS13 y la detección de la toxina Shiga de *E. coli* ya que las manifestaciones clínicas no son suficientes para diferenciar el SHUa de otras MAT. El algoritmo diagnóstico sugerido por Campistol y cols. simplifica los estudios necesarios para una correcta caracterización del paciente (13) (Fig. 1).

La biopsia renal corrobora una MAT y aporta datos de pronóstico, sin embargo, no es necesaria para el diagnóstico y se debe considerar que estos pacientes tienen mayor riesgo de sangrado que otras nefropatías. Sin embargo, en aquellos casos con escasa expresión hematológica o cuando el cuadro hematológico se ha resuelto, puede ser importante la realización de una biopsia renal (6).

TRATAMIENTO

Tratamiento de infección por *E. coli*

Ante una infección por *E. coli* se debe realizar tratamiento de soporte de la infección gastrointestinal, es decir, reposo y realizar un aporte de líquidos para prevenir la deshidratación. Se debe evitar el tratamiento con anti-diarreicos ya que evitan la eliminación de la toxina Shiga.

- **Antibióticos:** el uso de cotrimoxazol y los antibióticos β -lactámicos usados en la gastroenteritis por *E. coli* está en debate ya que podrían inducir la liberación de la toxina Shiga y aumentar el riesgo de SHU (3). En cuanto al tratamiento por SHU causada por *S. pneumoniae*, debe utilizarse cefalosporinas de espectro extendido y vancomicina en aquellos niños con infección sistémica.
- **Eculizumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado aprobado por la FDA en 2011 cuyo uso en

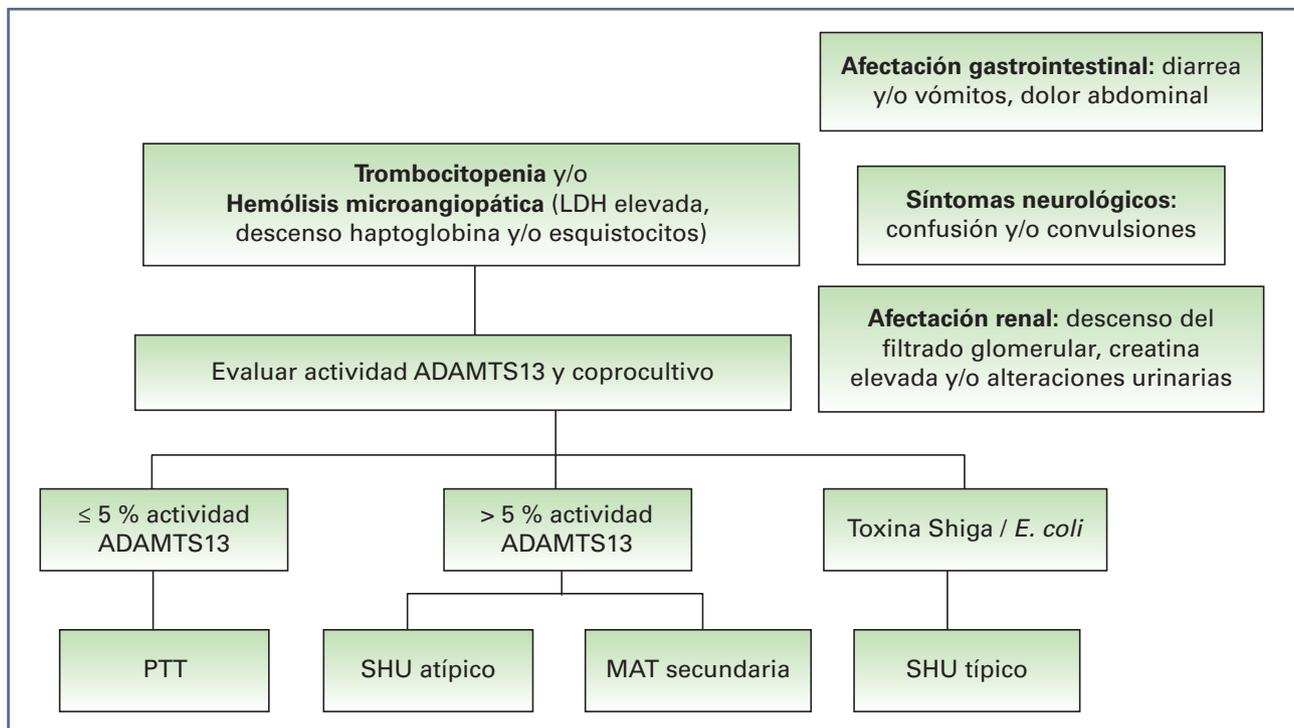


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico para una correcta caracterización del paciente ante sospecha de SHU (11) (LDH: lactato deshidrogenasa; *E. coli* (Escherichia coli); PTT: trombopenia trombocitopénica trombótica; SHU: síndrome urémico hemolítico; MAT: microangiopatía trombótica).

esta patología ha mejorado en gran medida su pronóstico (14). Se reserva para pacientes que presenten una mala evolución y desarrollen una insuficiencia renal progresiva o afectación de tipo neurológica.

- Transfusiones de hemoderivados y diálisis renal.

Tratamiento del SHUa

- *Plasmaféresis*: es la terapia de elección en SHUa asociado a alteraciones del complemento, principalmente asociadas a mutaciones en el *CFH*, ya que permite eliminar los factores del complemento alterados. Diferentes estudios han demostrado una disminución de la mortalidad de hasta el 50 % desde su uso, previniendo recurrencias y evolución a ERCT.
- *Eculizumab*: su uso en esta patología ha mejorado en gran medida su pronóstico. Inhibe la activación del C5, bloqueando la generación de la molécula proinflamatoria C5a y la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-C9) (14).
- *Trasplante renal*: más dificultoso por el alto riesgo de recurrencias y rechazo, muy dependiente del tipo de alteración que presente.
- *Nuevas terapias*: crovalimab, inhibidor subcutáneo del factor del complemento C5 de acción prolongada. Además, hay diversos ensayos con nuevos tratamientos para la hemoglobinuria paroxística nocturna que podrían ser utilizados también para el SHUa. Estas nuevas terapias incluyen pozelimab, anticuerpo monoclonal humano contra C5 de administración subcutánea (3).

CONCLUSIONES

El SHU es una patología rara y de mal pronóstico en la que los datos analíticos aportados por el laboratorio clínico son cruciales para su correcto diagnóstico. El SHU se puede clasificar en dos tipos: SHU típico, causado principalmente por la toxina Shiga de *E. coli*, y SHU atípico, cuya correcta caracterización genética posee gran valor pronóstico.

Es muy importante identificar qué pacientes con episodios de MAT son candidatos a la realización de un estudio microbiológico y genético como herramienta diagnóstica del SHU, ya que es de vital importancia instaurar el tratamiento de forma precoz disminuyendo así significativamente la morbimortalidad atribuible a esta patología. Hasta la fecha, el tratamiento con eculizumab ha mejorado en gran medida la mortalidad de los pacientes, aunque se necesitan más estu-

dios para determinar la frecuencia y duración óptima de los nuevos tratamientos contra los factores del complemento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bentancor A. Hemolytic uremic syndrome in urban areas. *Rev Argent Microbiol* [Internet] 2016;48(1):1-4.
2. Manrique-Caballero CL, Peerapornratana S, Formeck C, Del Rio-Perutz G, Gomez Danies H, Kellum JA. Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Critically Ill. *Crit Care Clin* 2020;36(2):333-56. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.11.004
3. Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJH. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2022;400(10364):1722-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01202-8
4. Gómez Delgado I, Corvillo F, Nozal P, Arjona E, Madrid Á, Melgosa M, et al. Complement Genetic Variants and FH Desialylation in S. pneumoniae-Haemolytic Uraemic Syndrome. *Front Immunol* 2021;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641656
5. Alconcher LF, Balestracci A, Coccia PA, Suarez A del C, Ramírez FB, Monteverde ML, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing Escherichia coli infection in Argentina: update of serotypes and genotypes and their relationship with severity of the disease. *Pediatr Nephrol* 2021;36(9):2811-7. DOI: 10.1007/s00467-021-04988-y
6. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361(17):1676-87. DOI: 10.1056/NEJMra0902814
7. Timmermans S, Werion A, Spaanderman M, Reutelingsperger C, Damoiseaux J, Morelle J, et al. The natural course of pregnancies in women with primary atypical haemolytic uraemic syndrome and asymptomatic relatives. *Br J Haematol* 2020;190(3):442-9. DOI: 10.1111/bjh.16626
8. Nester C, Barbour T, Rodriguez de Cordoba S, Dragon-Durey MA, Fremaux-Bacchi V, Goodship T, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol* 2015; 67(1):31-42. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.03.246
9. Noris M, Bresin E, Mele C, Remuzzi G, Adam M, Ardinger H, et al. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. In: *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [updated 2021 Sep 23].
10. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017;23;130(21):2271-7. DOI: 10.1182/blood-2017-05-781971
11. Caverio T, Alonso M. Where are we with haemolytic uremic syndrome? *Med Clin (Barc)* [Internet] 2018;151(8):329-35. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.02.016
12. Martínez-Barricarte R, Meike Heurich, López-Perrote A, Tortajada A, Pinto S, López-Trascasa M, et al. The molecular and structural bases for the association of complement C3 mutations with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2015;66(2):263-73. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.03.248
13. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2015;35(5):421-47. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005
14. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, Sellier-Leclerc A, Ville S, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021;137(18):2438-49. DOI: 10.1182/blood.202009280



Caso Clínico

Trombocitemia esencial en un joven: una enfermedad hematológica poco frecuente

Essential thrombocythemia in a young man: a rare hematological disease

Manuel Ruiz Artero¹, Inmaculada Ruiz Artero², Azahara Jordano Montilla¹, Carmen García Rabaneda¹, Félix Gascón Luna¹

¹Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco, Córdoba. ²Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Recibido: 20/04/2023
Aceptado: 20/06/2023

Correspondencia: Manuel Ruiz Artero. Hospital Valle de los Pedroches. C/ Juan del Rey Calero, s/n. 14400 Pozoblanco, Córdoba
e-mail: manoloruizartero@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 16 años que realiza deporte de alto rendimiento. Acude a la consulta de medicina interna por presentar cefalea de tipo migrañoso que cede tras la administración de AINE. Refiere que le ocurre con bastante frecuencia (2-3 veces a la semana) y que empeora con esfuerzos físicos. No tiene antecedente familiares de interés. Se realiza analítica rutinaria. En la tabla I pueden verse los resultados de las pruebas de laboratorio.

Se realiza frotis de sangre periférica en el que se informó de: fórmula leucocitaria comprobada; no se observan blastos ni rasgos displásicos. Serie roja con hipocromía y anisocitosis. Se confirma la trombocitosis.

Debido a la trombocitosis severa y a la hiperpotasemia se deriva a hematología para continuar con el estudio. Se le extrae una nueva muestra de sangre en la que los resultados más destacados son:

- **Hemograma:** leucocitos, $14,08 \times 10^3/\mu\text{L}$ (neutrófilos, $9,78 \times 10^3/\mu\text{L}$); hemoglobina, 9,8 mg/dL; volumen corpuscular medio, 67 fL, y plaquetas, $2\,527\,000/\text{mm}^3$.
- **Bioquímica:** creatinina, 1,06 mg/dL; bilirrubina total, 0,7 mg/dL; potasio, 4,6 mEq/L; lactato deshidrogenasa, 315 U/L; troponina I, 453,4 ng/L (VR: VPP 99 % < 3, VPP 75 % > 120).
- **Gasometría venosa:** potasio, 4,8 mmol/L.
- **Genética molecular:** gen *JAK2*, mutación p.Val-617Phe negativa.

Se confirma trombocitosis reactiva secundaria a déficit de hierro, anemia ferropénica y se descarta hiperpotasemia.

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

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00185

Ruiz Artero M, Ruiz Artero I, Jordano Montilla A, García Rabaneda C, Gascón Luna F. Trombocitemia esencial en un joven: una enfermedad hematológica poco frecuente. Rev Med Lab 2024;5(1):31-34

Tabla I.		
Hemograma	Resultado	Valores de referencia
Leucocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	11,39	4,00-12,00
Hematíes, $\times 10^6/\mu\text{L}$	5,39	4,20-6,10
Hemoglobina, g/dL	9,8	13,00-18,00
Hematocrito, %	34,2	42,00-52,00
Volumen corpuscular medio, fL	63,4	80,00-99,00
Hemoglobina corpuscular media, pg	18,2	26,00-34,00
Concentración de hemoglobina corpuscular media, g/dL	28,8	31,00-35,00
Dispersión de hematíes, %	19,0	11,5-14,5
Dispersión de hemoglobina, g/dL	4,0	2,2-3,2
Plaquetas, $\times 10^3/\mu\text{L}$	2104	130-450
Volumen plaquetar medio, fL	10,4	7,2-11,1
Dispersión de plaquetas, %	53,7	25,0-65,0
Neutrófilos (recuento) $\times 10^3/\mu\text{L}$	6,26	1,90-8,00
Linfocitos (recuento) $\times 10^3/\mu\text{L}$	3,60	0,9-5,20
Monocitos (recuento) $\times 10^3/\mu\text{L}$	1,09	0,16-1,00
Eosinófilos (recuento) $\times 10^3/\mu\text{L}$	0,21	< 0,80
Basófilos (recuento) $\times 10^3/\mu\text{L}$	0,09	< 0,20
Células LUC (recuento) $\times 10^3/\mu\text{L}$	0,14	< 0,40
Neutrófilos (porcentaje), %	55,00	40,00-74,00
Linfocitos (porcentaje), %	31,60	19,00-48,00
Monocitos (porcentaje), %	9,60	3,40-9,00
Eosinófilos (porcentaje), %	1,80	< 7,00
Basófilos (porcentaje), %	0,80	< 1,50
Células LUC (porcentaje), %	1,20	< 4,00
Bioquímica	Resultado	Valores de referencia
Glucosa, mg/dL	83	74-106
Creatinina, mg/dL	1,06	0,70-1,30
Proteínas totales, g/dL	7,5	5,7-8,2
Urea, mg/dL	49	19-50
Bilirrubina total, mg/dL	0,60	03-1,20
Lactato deshidrogenasa, U/L	418	120-246
Gamma glutamiltransferasa, U/L	21	5-73

(Continúa en la siguiente columna)

Tabla I (cont.).		
Bioquímica	Resultado	Valores de referencia
Aspartato transaminasa, U/L	22	5-34
Alanina transaminasa, U/L	11	10-49
Fosfatasas alcalina, U/L	136	46-116
Sodio, mEq/L	135	132-146
Potasio, mEq/L	6,5	3,5-5,5
Calcio, mg/dL	11,0	8,7-10,4
Calcio corregido, mg/dL	10,9	8,7-10,4
Hierro, $\mu\text{g/dL}$	18	65-175
Ferritina, ng/mL	6,3	20,0-250,0
Transferrina, mg/dL	366	215-365
Tirotopina, $\mu\text{UI/mL}$	1,379	0,550-4,780
Vitamina B ₁₂ , mg/mL	474	211-911
Ácido fólico, ng/mL	6,3	5,4-19,9

semia; es una pseudohiperpotasemia por trombocitosis. Se inicia tratamiento con hierro vía oral en ayunas todos los días para la ferropenia y se aconseja realizar un control de hemograma y ferropenia pasada una semana.

Acude a revisión, en la que el paciente refiere una mejoría clínica y también existe una mejoría analítica, pero continúa con la trombocitosis y la hiperpotasemia. Los resultados más relevantes fueron:

- *Hemograma*: leucocitos $11,90 \times 10^3/\mu\text{L}$; hemoglobina, 13,1 mg/dL, volumen corpuscular medio, 73,6 fL, y plaquetas, $2417 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- *Bioquímica*: lactato deshidrogenasa, 362 U/L; potasio, 6,6 mEq/L, y ferritina, 24 ng/mL.

Al continuar con la trombocitosis se le solicita el estudio del reordenamiento BCR/ABL y del gen CALR. Los resultados de dicho estudio genético fueron: reordenamiento BCR/ABL, negativo; gen CALR, positivo.

Al salir el gen de la calreticulina positivo se decide realizar una punción de médula ósea para biopsia y aspirado en la que los resultados fueron:

- *Mielograma*: aspirado medular hipocelular con aumento de megacariocitos de tamaño gigante y núcleo hiperlobulado.
- *Biopsia de médula ósea*: hallazgos histológicos compatibles con neoplasia mieloproliferativa crónica tipo trombocitemia esencial. Fibrosis reticulínica de grado 1.
- *Cariotipo de médula ósea*: fórmula cromosómica normal, 46XY.

Ante todos estos hallazgos, de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por la OMS, se diagnostica al paciente de síndrome mieloproliferativo crónico de tipo trombocitemia esencial.

DISCUSIÓN

La trombocitemia esencial es una enfermedad rara en personas de edad avanzada, con una incidencia de 2/100 000 por año, pero es más infrecuente aun en niños y jóvenes, con una incidencia de 1/10 000 000 por año (1).

La trombocitopenia esencial es una neoplasia mieloproliferativa crónica. Se produce como un defecto clonal de las células precursoras, que promueven una proliferación mieloide descontrolada (2). La trombocitemia esencial se caracteriza por un recuento elevado de plaquetas. Este hallazgo también se encuentra en otros tipos de síndromes mieloproliferativos crónicos, como en la policitemia vera, la leucemia mieloide crónica o la mielofibrosis (3). Los criterios diagnósticos para la trombocitemia esencial han sido tradicionalmente criterios hematológicos y con el paso del tiempo han ido introduciéndose otros criterios, como histológicos o moleculares. En 2016, la OMS estableció los criterios diagnósticos de la trombocitemia esencial (4,5). Para el diagnóstico de la trombocitemia esencial se tienen que cumplir los 4 criterios principales (6), como ocurre en este caso:

1. Recuento de plaquetas $\geq 450 \times 10^9/L$.
2. Biopsia de médula ósea que muestra proliferación, principalmente del linaje de megacariocitos, con mayor número de megacariocitos maduros agrandados con núcleos hiperlobulados. Sin aumento significativo o desviación a la izquierda en la granulopoyesis o eritropoyesis de los neutrófilos y muy rara vez un aumento menor (grado 1) en las fibras de reticulina.
3. No cumple con los criterios de la OMS para BCR ABL1+, leucemia mieloide crónica, policitemia vera, mielofibrosis, síndromes mielodisplásicos u otras neoplasias mieloides.
4. Presencia de mutación en *JAK2*, *CALR* o *MPL*.

O los tres primeros principales y el criterio menor:

1. Presencia de un marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva.

La comprensión de la fisiopatología de las neoplasias mieloproliferativas crónicas ha mejorado desde que se descubrieron las anomalías moleculares de estas enfermedades: con el hallazgo en 2005 de la mutación de *Janus kinase 2 (JAK2-V617F)* (7); más tarde, en 2006, con el de la mutación del oncogén *MPL* en la posición 515 (4), y por último, en 2013, con el de la mutación del gen de la careticulina (*CALR*) (8) se ha mejorado el diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. Estas mutaciones, que impulsan la activación de la vía *JAK2* y la proliferación descontrolada de distintas células mieloides, suelen ser excluyentes entre sí (9).

En adultos que están diagnosticados de trombocitemia esencial se detectan mutaciones en *JAK2-V617F* en un 55 %, mutaciones en el gen *CALR* en alrededor del 15-24 % y mutaciones en *MPL* en un 4 % de los casos, mientras que existe cerca de un 20 % que no tienen ninguna mutación en dichos genes (a estos se les denomina triple negativo) (4). Pero se ha observado que

en niños y jóvenes diagnosticados de trombocitemia esencial la incidencia de estas mutaciones es menor.

En niños y jóvenes las complicaciones de la trombocitemia esencial parecen ser más benignas que en adultos. Estos pueden permanecer asintomáticos durante un largo periodo de tiempo y otros tienen diferentes síntomas, como dolor de cabeza, dolor abdominal, hemorragias menores o epistaxis. La supervivencia de esta enfermedad se estima en más de 30 años para aquellos pacientes menores de 60 años.

En pacientes adultos la principal complicación de la trombocitemia esencial es la trombosis, por lo que el objetivo terapéutico es prevenir dicha trombosis vascular (6). El riesgo de trombosis se estratifica en 4 categorías (muy bajo, bajo, intermedio y alto), según un sistema de puntuación en el que se valoran los antecedentes de trombosis, la edad, la presencia de una mutación en *JAK2 V617F* y la asociación con otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes, tabaquismo o diabetes). Los pacientes que tienen la mutación en *CALR* parece que tienen menor riesgo trombótico si se comparan con los pacientes con mutación *JAK2 V617F* (10).

En el caso expuesto, lo primero que se hizo fue excluir que el motivo de la trombocitosis fuera reactivo, ya que es mucho más frecuente que la trombocitemia esencial. Las principales causas de trombocitosis reactivas son infecciones agudas y crónicas, medicamentos, traumatismos, neoplasias o alteraciones hematológicas, como déficit de hierro, hemorragia aguda o anemia hemolítica. Cuando se descartó que fuera una trombocitosis reactiva, se realizaron las pruebas moleculares y se llegó al diagnóstico de trombocitemia esencial. En la actualidad el paciente sigue con el tratamiento y en seguimiento por el servicio de hematología.

PUNTOS A RECORDAR

- Para el diagnóstico diferencial de trombocitosis hay que tener en cuenta las múltiples causas que pueden producir un incremento en el recuento de plaquetas.
- Debe descartarse que la trombocitosis sea reactiva a causa de una infección, una anemia ferropénica, un traumatismo, etc.
- También es importante descartar las posibles causas de pseudohiperpotasemia, como pueden ser la hemólisis de la muestra, leucocitosis o trombocitosis.
- La entrevista cuidadosa y el seguimiento a largo plazo son de gran importancia para poder diagnosticar la trombocitemia esencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fu R, Zhang L, Yang R. Paediatric essential thrombocythaemia: clinical and molecular features, diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2013;163(3):295-302. DOI: 10.1111/bjh.12530

2. Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, Vaidya K, Murphy S. Evidence That Essential Thrombocythemia is a Clonal Disorder with Origin in a Multipotent Stem Cell. *Blood* 1981;58(5):916-9. DOI: 10.1182/blood.V58.5.916.916
3. Spivak JL. Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 2017;376(22):2168-81. DOI: 10.1056/NEJMra1406186
4. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(12):1599-613. DOI: 10.1002/ajh.26008
5. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 2018;8(2):1-11. DOI: 10.1038/s41408-018-0054-y
6. Putti MC, Bertozzi I, Randi ML. Essential Thrombocythemia in Children and Adolescents. *Cancers (Basel)* 2021;13(23):6147. DOI: 10.3390/cancers13236147
7. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo S-S, Tiedt R, Passweg JR, et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. *N Engl J Med* 2005;352(17):1779-90. DOI: 10.1056/NEJMoa051113
8. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369(25):2391-405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542
9. Tefferi A, Wassie EA, Guglielmelli P, Gangat N, Belachew AA, Lasho TL, et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: A collaborative study of 1027 patients. *Am J Hematol* 2014;89(8):E121-4. DOI: 10.1002/ajh.23743
10. Finazzi MC, Carobbio A, Cervantes F, Isola IM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. CALR mutation, MPL mutation and triple negativity identify patients with the lowest vascular risk in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2015;29(5):1209-10. DOI: 10.1038/leu.2014.343



Caso Clínico

Coriorretinitis toxoplásmica tras inicio de tratamiento antirretroviral

Toxoplasmic chorioretinitis after initiation of antiretroviral treatment

Alba Cebollero Agustí¹, Raquel Clivillé Abad¹, Elena Franz Lacomba², Miguel Ángel Benítez Merelo¹

¹Laboratorio CLILAB Diagnòstics. Vilafranca del Penedès, Barcelona. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sant Joan Despí Moises Broggi. Sant Joan Despí, Barcelona

Recibido: 14/05/2023
Aceptado: 12/07/2023

Correspondencia: Alba Cebollero Agustí. Laboratorio CLILAB Diagnòstics. C/ Espirall, s/n. 08720 Vilafranca del Penedès, Barcelona
e-mail: acebollero@cli.cat

INTRODUCCIÓN

La coriorretinitis toxoplásmica habitualmente es el resultado de una reactivación del parásito *Toxoplasma gondii* bajo ciertas circunstancias de inmunosupresión grave, como ocurre con los pacientes con VIH en fase SIDA. La forma más frecuente de presentación en los pacientes con VIH es la de abscesos encefálicos. En las formas extracerebrales es la coriorretinitis toxoplásmica.

El diagnóstico de la toxoplasmosis ocular se basa en la observación directa de las lesiones retinianas y en la determinación de anticuerpos anti *Toxoplasma gondii* en el suero del paciente.

Algunos pacientes marcadamente inmunosuprimidos pueden presentar una falta de la respuesta inmune, por lo que los estudios serológicos con resultado negativo no descartan infección y deben valorarse con cautela. En estos casos, las técnicas de diagnóstico molecular en humor acuoso pueden ser de gran utilidad. Sin embargo, los resultados serológicos positivos indican una exposición previa y son de utilidad para valorar posibles reactivaciones en caso de que se detecte un aumento de los niveles de anticuerpos.

Se presenta un caso de desarrollo de coriorretinitis por *Toxoplasma gondii* tras inicio de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

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

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00189

Cebollero Agustí A, Clivillé Abad R, Franz Lacomba E, Benítez Merelo MÁ. Coriorretinitis toxoplásmica tras inicio de tratamiento antirretroviral. Rev Med Lab 2024;5(1):35-37

CASO CLÍNICO

Varón diagnosticado de VIH desde 1984 con mala adherencia al TARGA. En julio del 2021 acudió al hospital con fiebre de 20 días de evolución y síndrome tóxico. El paciente había abandonado el tratamiento antirretroviral en el 2020.

En la analítica de ingreso destacaron carga viral VIH de 61 786 copias/mL y CLTCD4+ 12 células/ μ L (1,5 %). Entre las serologías se detectaron IgG *Toxoplasma gondii* de 7,5 UI/mL (indeterminado > 6,4 \leq 10 UI/mL).

Se reanudó el tratamiento TARGA y a los 20 días la carga viral fue < 20 copias/mL.

En abril del 2022 acudió a urgencias con una disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo en forma de escotoma nasal de 2-3 meses de evolución, miodesopsias y una nube temporal desde hacía 1 mes en el ojo derecho. En los últimos 6 meses no presentaba adherencia al tratamiento antirretroviral.

En el examen del fondo de ojo se observó uveítis bilateral (ojo derecho: ++++; ojo izquierdo: +++) y necrosis retiniana sin hemorragias ni exudados sobreañadidos, con una zona adyacente superotemporal de atrofia retiniana, arcadas tortuosas y adelgazadas y RBA4C. Se sospechó una coriorretinitis sugestiva de infección por *Toxoplasma gondii*.

Se solicitó una analítica de sangre con los resultados de carga viral VIH de 43 867 copias/mL, CLTCD4+ 19 células/ μ L (1,2 %), serología *Toxoplasma gondii* IgG > 700 UI/mL e IgM negativa y avidéz IgG intermedia.

Alertó un incremento significativo de las IgG *Toxoplasma gondii* respecto a la serología previa, lo que sugería una reactivación de una infección crónica latente por *Toxoplasma gondii*.

Se pautó de forma empírica pirimetamina, sulfadiacina y ganciclovir oral y una pauta tópica con un ciclopléxico y dexametasona. Se programó una intervención quirúrgica para realizar una vitrectomía.

Se obtuvo una muestra de humor acuoso en la que resultó positiva la PCR para *Toxoplasma gondii*, lo que confirmó el diagnóstico de coriorretinitis toxoplásmica.

El paciente presentó recuperación de la visión y fue dado de alta a su domicilio.

DISCUSIÓN

Con el inicio de la TARGA las infecciones oportunistas han disminuido significativamente. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que, al inicio del tratamiento, pueden presentar un deterioro clínico concomitante al control satisfactorio sobre la replicación del VIH, con un aumento en el CLTCD4+ y la aparición de infecciones oportunistas. Esta entidad clínica rara se conoce como síndrome de reconstitución inmunológico (SRII) y es el resultado de una respuesta inflamatoria excesiva dirigida generalmente contra antígenos de procesos infecciosos con estabilidad clínica. Usual-

mente ocurre cuando el CLTCD4+ se encuentra por debajo de 100 células/ μ L.

Las manifestaciones clínicas más observadas del SRII son: las exacerbaciones de toxoplasmosis, tuberculosis, linfadenitis secundaria al complejo *Mycobacterium avium*, criptococosis meníngea y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

El SRII se presenta en el 10-25 % de los pacientes con infección por VIH que inician TARGA (1) y hasta en el 45 % de quienes tienen una infección oportunista previa (2). Ocurre con mayor frecuencia en los pacientes marcadamente inmunodeprimidos, con CLTCD4+ inferiores a 50 células/ μ L (raramente con cifras > 350 células/ μ L), cuando al iniciar el TARGA se produce una rápida recuperación de dicho conteo y la carga viral de VIH desciende más de 1 logaritmo de copias/mL (3,4). En la mayoría de los casos se presenta dentro de los primeros 60 días de tratamiento.

Las manifestaciones clínicas del SRII son muy heterogéneas y no existe un consenso acerca de su definición y su diagnóstico; sin embargo, las definiciones propuestas por grupos de expertos (4) incluyen los siguientes criterios: caso confirmado de infección por VIH, asociación temporal entre el desarrollo de SRII y el inicio del TARGA, respuesta clara del huésped al inicio del TARGA (aumento de CLTCD4+ y disminución carga viral), síntomas clínicos indicativos de proceso inflamatorio y exclusión de otras causas, como resistencia o toxicidad farmacológica.

Ante escenarios clínicos distintos el SRII podría clasificarse en:

- *SRII paradójico*: si hay empeoramiento o recaída de una infección oportunista, tratada o bajo tratamiento; el estado inflamatorio sería resultado de un mecanismo inmunológico aberrante.
- *SRII desenmascarado*: cuando se produce una presentación acelerada de la infección oportunista que se encontraba latente o subclínica cuando se inició el TARGA. En este caso se justifica la importancia de un cribado de las posibles infecciones latentes antes de iniciar el TARGA.

No hay protocolos uniformes para el tratamiento de SRII y podría abordarse desde dos vertientes: tratamiento preventivo y tratamiento del SRII constituido (1).

Para el tratamiento preventivo deben identificarse las coinfecciones múltiples, diagnosticarse las infecciones oportunistas subclínicas, realizarse profilaxis primaria o secundaria en algunas infecciones y retardar el inicio del TARGA en ciertas infecciones oportunistas bajo tratamiento.

La profilaxis primaria o secundaria se realiza en función de la incidencia de cada país. En España está indicada para *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii* (cotrimoxazol para ambos casos), *Leishmania infantum*, *M. tuberculosis* y *Mycobacterium avium intracellulare* (5,6).

Se aconseja retardar el inicio del TARGA en dos supuestos: meningitis tuberculosa y en la meningitis criptocócica (retardar 4 y 6 semanas, respectivamente). En ambos casos se añaden corticoides.

Para identificar y diagnosticar las infecciones oportunistas subclínicas deben solicitarse cultivos para micobacterias y para la detección de antígeno de criptococo en suero, así como serologías para *Toxoplasma gondii* y *Leishmania spp.* En caso de sintomatología respiratoria debe descartarse infección por *Pneumocystis jirovecii* mediante la detección de antígeno en muestra de lavado broncoalveolar.

El laboratorio debe alertar de cualquier resultado que haga sospechar de una posible reactivación de una infección oportunista, como puede ser un incremento en los niveles de IgG frente al microorganismo.

Sobre el tratamiento del SRII constituido, la OMS recomienda continuar con el TARGA siempre que sea posible y tratar o mantener el tratamiento de la infección oportunista. La mayoría de los síntomas del SRII son autolimitados, pero ante reacciones graves el uso de corticoides (particularmente prednisona) y antiinflamatorios no esteroideos ayuda a suprimir las reacciones inflamatorias exageradas.

El caso presentado de coriorretinitis toxoplásmica en paciente VIH cumpliría criterios para pensar en un SRII desenmascarado. Recomendaríamos realizar profilaxis secundaria a algunas infecciones oportunistas en todo paciente que vaya a iniciar TARGA con una cifra de CLTCD4+ inferior a 350 células y una carga viral elevada.

PUNTOS A RECORDAR

- Con el inicio del TARGA las infecciones oportunistas han disminuido significativamente. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que, al inicio del tratamiento, puede presentar un deterioro clínico concomitante al control satisfactorio sobre la replicación del VIH.
- Esta entidad clínica rara se conoce como síndrome de reconstitución inmunológico (SRII). Usualmente ocurre cuando el CLTCD4+ de base se encuentra por debajo de 100 células/ μ L.
- Ante un incremento significativo de IgG *toxoplasma gondii* respecto de la serología previa y unas IgM negativas, hay que pensar en una posible reactivación de una infección latente por *Toxoplasma gondii*.
- SRII desenmascarado es el que produce una presentación acelerada de la infección oportunista que se encontraba latente o subclínica cuando se inició el TARGA. En este caso se justifica la importancia de un cribado de las posibles infecciones latentes antes de iniciar el TARGA.
- Para el tratamiento preventivo deben identificarse las coinfecciones múltiples, diagnosticar las infecciones oportunistas subclínicas y realizar profilaxis secundaria en algunas infecciones y retardar el inicio del TARGA en ciertas infecciones oportunistas bajo tratamiento.

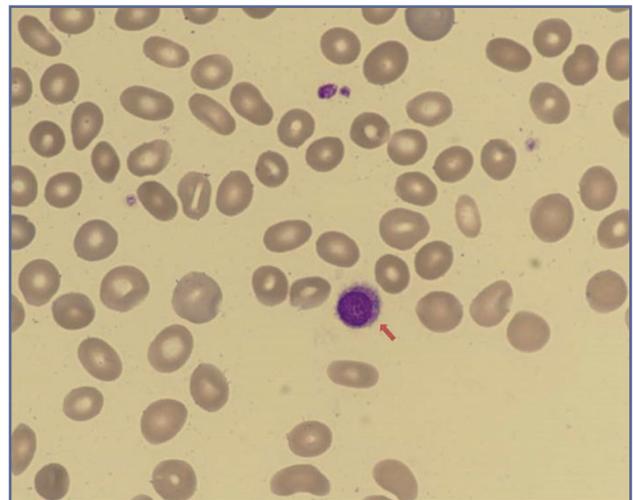
BIBLIOGRAFÍA

1. Reyes-Corcho A, Bouza-Jiménez Y. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y SIDA. Estado del arte. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(2):110-21. DOI: 10.1016/j.eimc.2009.03.007
2. Fernández-Martínez RF, Arenas R. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SRII). Una revisión para entenderlo. *Med Cutan Iber Lat Am* 2008;36(3):113-9.
3. Bernal-Cano F, Suárez JO, Álvarez CA, et al. Coriorretinitis por *Toxoplasma gondii* en contexto de un síndrome de reconstitución inmunológica inflamatorio en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA. *Acta Neurol Colomb* 2011;27:63-8.
4. French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000;1:107-15. DOI: 10.1046/j.1468-1293.2000.00012.x
5. GeSIDA (Grupo de estudio del SIDA-SEIMC). Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. Actualización 2015. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guias-clinicas-2015-InfeccionesOportunistasyCoinfeccionesVIH.pdf>
6. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines version 11.1. October 2022. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf

Imagen/Infografía**Plaqueta gigante con pseudonúcleo bien definido***Giant platelet with well-defined nucleus***Jordi Tortosa Carreres¹, José Joaquín Guirao Oliver², Óscar Fuster Lluch¹**¹Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. ²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real**Recibido:** 24/03/2023
Aceptado: 20/06/2023**Correspondencia:** Jordi Tortosa Carreres. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Avda. de Fernando Abril Martorell, 106. València
e-mail: tortosa_jorcar@gva.es

Mujer de 57 años diagnosticada de mielofibrosis primaria de dos años de evolución con una variante patogénica en el exón 9 del gen CALR (*c.1092_1143del52 [p.Leu367Thrfs]*). El hemograma de control evidenció una ligera bicitopenia con recuentos leucocitario y eritrocitario de $2,9 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($3,5-9,7 \times 10^3/\text{mm}^3$) y $2,97 \times 10^6/\text{mm}^3$ ($3,8-5,0 \times 10^6/\text{mm}^3$), respectivamente. El frotis de sangre periférica (FSP) evidenció anisopoiquilocitosis eritroide con presencia de dacriocitos, eritroblastos (10 %), mielema (5 %) y 2 % de células blásticas. La serie plaquetar presentaba displasia. En algunas plaquetas se observaba una condensación central en forma de pseudonúcleo (Fig. 1).

Las plaquetas son restos celulares anucleados (2-4 μm) originadas por la fragmentación citoplasmática de megacariocitos; están implicadas en hemostasia primaria y la respuesta inmune (1,2). La ausencia de núcleo es esencial, puesto que les permite mantener un pequeño tamaño, una elevada flexibilidad y una gran rapidez en el desarrollo

**Figura 1 – Plaqueta gigante con pseudonúcleo bien definido.**

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

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00178

Tortosa Carreres J, Guirao Oliver JJ, Fuster Lluch Ó. Plaqueta gigante con pseudonúcleo bien definido. Rev Med Lab 2024;5(1):38-39

de sus funciones (2). La displasia plaquetar es un fenómeno característico de las neoplasias mieloproliferativas, de los síndromes mielodisplásicos y de los trastornos plaquetarios congénitos. Se debe a una liberación anormal a partir de megacariocitos alterados, así como a una perturbación en el microambiente esplénico o medular (3-5). Estudios de microscopía electrónica han revelado que el pseudonúcleo se debe a la condensación de algunas estructuras intracelulares, como gránulos, mitocondrias y membranas (5).

La identificación morfológica de elementos displásicos en la revisión del FSP es fundamental para apoyar el diagnóstico y el seguimiento de patologías hematológicas. En este sentido, el reconocimiento de rasgos displásicos, como plaquetas con pseudonúcleo, infrecuente en sangre periférica, es de gran utilidad para evitar confusiones con otras células nucleadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev* 2017 36;2:195-8. DOI: 10.1007/s10555-017-9677-x
2. Melchinger H, Jain K, Tyagi T, Hwa J. Role of Platelet Mitochondria: Life in a Nucleus-Free Zone. *Front Cardiovasc Med* 2019 29;6:153. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00153
3. Tanaka TN, Bejar R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. *Blood* 2019 133;10:1086-95. DOI: 10.1182/blood-2018-10-844670
4. Tyrrell L, Scruggs M, Kerwin A, Kahwash SB. The role of peripheral blood smear examination in the evaluation of suspected platelet-related disorders in children: A practical approach and an illustrated review. *Malays J Pathol* 2022;3:397-413.
5. Maldonado JE. Dysplastic platelets and circulating megakaryocytes in chronic myeloproliferative diseases. II. Ultrastructure of circulating megakaryocytes. *Blood* 1974 43;6:811-20. DOI: 10.1182/blood.V43.6.811.811



Imagen/Infografía

Nomenclatura sistemática aplicada a los laboratorios clínicos: encuesta realizada a nivel nacional

Systematic nomenclature applied to clinical laboratories: survey carried out at the national level

Daniel Pineda Tenor^{1,2,3}, Félix Gascón Luna^{1,2,4}, José Luis Pascual Gómez^{1,5}

¹Comité de Codificación, Nomenclatura Sistemática y Tecnologías de la Información aplicadas a la Medicina de Laboratorio (CCNS-TI-ML). ²Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia (CCGSE). AEBM-ML. ³Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio Clínico. Hospital de Antequera. Antequera, Málaga. ⁴Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio. Hospital Comarcal Valle de los Pedroches. Pozoblanco, Córdoba. ⁵Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario San Agustín. Linares, Jaén

Recibido: 25/01/2024
Aceptado: 19/03/2024

Correspondencia: Daniel Pineda Tenor. Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio Clínico. Hospital de Antequera. Avda. Poeta Muñoz Rojas, s/n. 29200 Antequera, Málaga
e-mail: daniel.pineda.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la globalización de la atención sanitaria demanda la implementación de protocolos informáticos que permitan el intercambio de información entre los puntos de obtención de datos y los puntos de atención al paciente. La digitalización de la sanidad requiere la colaboración de especialistas de laboratorio y de servicios de informática para generar información de utilidad y garantizar su calidad en cualquier entorno interconectado.

Para minimizar errores y facilitar la interpretación de la información, se utilizan modelos de estandarización de pruebas de laboratorio que se basan en la adecuada codificación y en el uso de una nomenclatura sistemá-

tica. Esto permite su interpretación en cualquier centro asistencial, ya sea nacional o internacional, conformando un Espacio Europeo de Datos de Salud y facilitando una asistencia sanitaria transfronteriza.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es determinar el nivel de conocimiento y de implantación existente en los laboratorios clínicos con respecto al uso de sistemas de codificación y nomenclatura sistemática. Además, se pretende valorar el grado real de conocimiento que se tiene de las normas utilizadas para la nomenclatura sistemática.

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

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00206

Pineda Tenor D, Gascón Luna F, Pascual Gómez JL. Nomenclatura sistemática aplicada a los laboratorios clínicos: encuesta realizada a nivel nacional. Rev Med Lab 2024;5(1):40-45

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una encuesta mediante formulario electrónico JotForm®, disponible hasta el 10 de enero de 2023. La encuesta se estructuró en dos bloques: el primero aborda los conceptos generales de la nomenclatura sistemática y su implantación en los laboratorios clínicos, y el segundo, el conocimiento sobre los conceptos usados de la nomenclatura sistemática. Cada bloque constó de 10 preguntas.

La participación se limitó a una respuesta por hospital. Los resultados se procesaron en Microsoft® Excel y se expresan como tabla descriptiva.

RESULTADOS

Se observa la participación de 47 laboratorios pertenecientes a un gran número de comunidades autónomas, de las que destacan Andalucía y Madrid. Cabe reseñar la participación de profesionales de Portugal y El Salvador. Existe un predominio de laboratorios públicos (87 %). Destaca la participación de especialistas en análisis clínicos y bioquímica.

Primer bloque. Aunque se considera la nomenclatura sistemática como una herramienta de interés para los sistemas de información de los laboratorios (imprescindible: 66 %; recomendable: 32 %), un elevado porcentaje de los encuestados (66 %) no la utilizan en sus centros. Solo el 72 % conoce el nombre IUPAC/IFCC

y el 63 %, LOINC. El único sistema en español CLC-GNC es conocido por su nombre solo por el 40 % de los encuestados. En un 9 % de los centros el sistema ha sido escogido por la empresa de sistema de información, no por los profesionales del laboratorio.

Segundo bloque. Existe un gran desconocimiento de los sistemas de codificación. Se observa un amplio porcentaje de respuestas “no sabe / no contesta” para el conjunto de preguntas.

CONCLUSIÓN

Los datos obtenidos en la encuesta sobre el uso, la implantación y el conocimiento de la nomenclatura sistemática necesitan mejorar significativamente. Esta situación es especialmente importante debido al rápido proceso de integración de sistemas de información en salud, que requiere una adecuada codificación de las pruebas de laboratorio para compartir resultados sin riesgo de interpretación errónea. Además, la estandarización apropiada de pruebas y de resultados es crucial para estudios epidemiológicos y estadísticas intercentros.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. CLC-GNC. Disponible en: <https://portal.cordoba.sspa.juntadeandalucia.es/gnc/index.html>
2. IUPAC/IFCC. Disponible en: <https://labterminology.com/>
3. LOINC. Disponible en: <https://loinc.org/>

NOMENCLATURA SISTEMÁTICA APLICADA A LOS LABORATORIOS CLÍNICOS
Encuesta realizada a nivel nacional

Félix Gascón Luna^{1,2}, Daniel Pineda Tenor^{1,2}, José Luis Pascual Gómez¹, Ana María Peña Casas¹, Santiago Prieto Menchero^{1,2}, Enrique Rodríguez Borja¹, Ramón Coca Zuñiga¹, Laura Criado Gómez².

1.- Comité de Codificación, Nomenclatura Sistemática y Tecnologías de la Información aplicadas a la Medicina de Laboratorio (CCNSTI-ML) de la AEBM-ML
2.- Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia (CCGSE) de la AEBM-ML.

Introducción

En la actualidad, la globalización de la atención sanitaria demanda la implementación de protocolos informáticos que permitan el intercambio de información entre los puntos de obtención de datos y los puntos de atención al paciente. La digitalización de la sanidad requiere la colaboración de especialistas de laboratorio y servicios de informática para generar información de utilidad y garantizar su calidad en cualquier entorno interconectado.

Para minimizar errores y facilitar la interpretación de la información, se utilizan modelos de estandarización de pruebas de laboratorio que se basan en la adecuada codificación y el uso de una nomenclatura sistemática. Esto permite su interpretación en cualquier centro asistencial, ya sea nacional o internacional, conformando un Espacio Europeo de Datos de Salud y facilitando una asistencia sanitaria transfronteriza.

Material y métodos

Se realizó una encuesta mediante formulario electrónico JotForm® disponible hasta el 10 de Enero de 2023. La encuesta se estructuró en dos bloques: el primero aborda los conceptos generales de la nomenclatura sistemática y su implantación en los laboratorios clínicos; y el segundo, el conocimiento sobre los conceptos usados de la nomenclatura sistemática. Cada bloque constó de 10 preguntas.

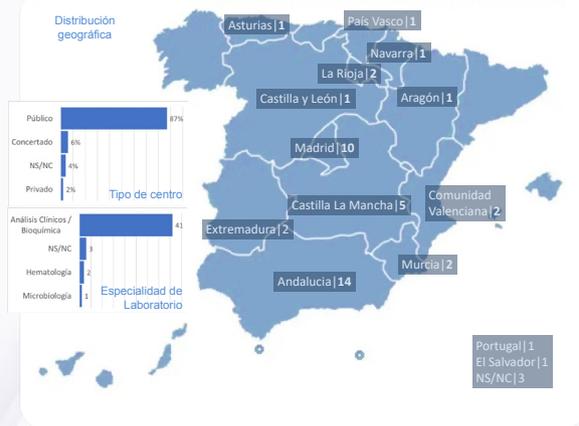
La participación se limitó a una respuesta por hospital. Los resultados se procesaron en Microsoft® Excel y se expresan como tabla descriptiva.

Objetivos

El objetivo de este estudio es determinar el nivel de conocimiento e implantación existente en los laboratorios clínicos con respecto al uso de sistemas de codificación y nomenclatura sistemática. Además, se pretende valorar el grado real de conocimiento que se tiene de las normas utilizadas para la nomenclatura sistemática.

Resultados | Descriptivos

Se observa la participación de 47 laboratorios pertenecientes a un gran número de comunidades autónomas, destacando Andalucía y Madrid. A reseñar la participación de profesionales de Portugal y El Salvador. Existe un predominio de laboratorios públicos (87%), destacando la participación de especialistas en Análisis Clínicos / Bioquímica.

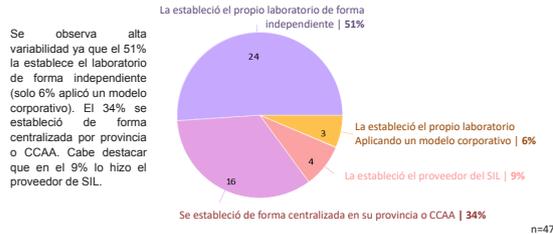


Resultados |

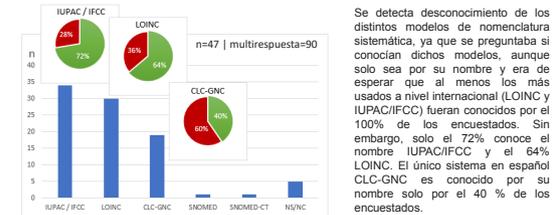
Conceptos generales de nomenclatura sistemática y su implantación en los laboratorios clínicos

100% Bloque 1

1.- La nomenclatura que utiliza el SIL de tu laboratorio para denominar las diferentes pruebas y estudios analíticos:

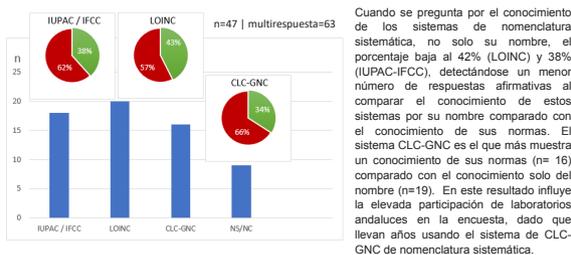


2.- De los diferentes modelos de nomenclatura sistemática para pruebas de laboratorio, marque todos aquellos que conozca, aunque solo por el nombre:



Se detecta desconocimiento de los distintos modelos de nomenclatura sistemática, ya que se preguntaba si conocían dichos modelos, aunque solo sea por su nombre y era de esperar que al menos los más usados a nivel internacional (LOINC e IUPAC/IFCC) fueran conocidos por el 100% de los encuestados. Sin embargo, solo el 72% conoce el nombre IUPAC/IFCC y el 64% LOINC. El único sistema en español CLC-GNC es conocido por su nombre solo por el 40% de los encuestados.

3.- De los diferentes modelos de nomenclatura sistemática para pruebas de laboratorio, marque todos aquellos de los que conozca sus normas y estructura:



Cuando se pregunta por el conocimiento de los sistemas de nomenclatura sistemática, no solo su nombre, el porcentaje baja al 42% (LOINC) y 38% (IUPAC-IFCC), detectándose un menor número de respuestas afirmativas al comparar el conocimiento de estos sistemas por su nombre comparado con el conocimiento de sus normas. El sistema CLC-GNC es el que más muestra un conocimiento de sus normas (n= 16) comparado con el conocimiento solo del nombre (n=19). En este resultado influye la elevada participación de laboratorios andaluces en la encuesta, dado que llevan años usando el sistema de CLC-GNC de nomenclatura sistemática.

4.- La nomenclatura que utiliza el SIL de su laboratorio para denominar las diferentes pruebas y estudios analíticos:

En el 66 % de las respuestas recibidas no se usa nomenclatura sistemática, con el problema que eso conlleva para el intercambio de información entre los diferentes sistemas de información sanitarios (SIL, historia clínica, etc.)

En el caso de usar nomenclatura sistemática, indique el modelo utilizado:



De las 16 respuestas que afirman usar nomenclatura sistemática, 10 concretan que el modelo utilizado es CLC-GNC, aquí vuelve a notarse el nivel de implantación de este sistema de nomenclatura en Andalucía, aunque llama la atención que, de las 14 participaciones de laboratorios andaluces, en 4 no identifican el sistema que están utilizando. Por otro lado, es llamativo que solo 3 respuestas identifican LOINC como sistema de nomenclatura utilizado en su SIL, cuando este sistema es utilizado en varias CCAA.

Figura 1 –

NOMENCLATURA SISTEMÁTICA APLICADA A LOS LABORATORIOS CLÍNICOS
Encuesta realizada a nivel nacional

Félix Gascón Luna^{1,2}, Daniel Pineda Tenor^{1,2}, José Luis Pascual Gómez¹, Ana María Peña Casas¹, Santiago Prieto Menchero^{1,2}, Enrique Rodríguez Borja¹, Ramón Coca Zuñiga¹, Laura Criado Gómez².

1.- Comité de Codificación, Nomenclatura Sistemática y Tecnologías de la Información aplicadas a la Medicina de Laboratorio (CCNSTI-ML) de la AEBM-ML.
2.- Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia (CCGSE) de la AEBM-ML.

Infografía
Página 2/4

Resultados | Continuación

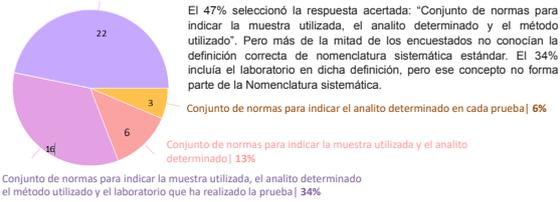
Conceptos generales de nomenclatura sistemática y su implantación en los laboratorios clínicos

100% Bloque 1



5.- ¿Qué definición de nomenclatura sistemática estándar considera más acertada?

Conjunto de normas para indicar la muestra utilizada, el analito determinado y el método utilizado | 47%



6.- El uso de la nomenclatura sistemática estándar y sus códigos:

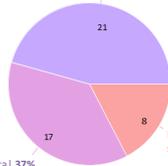
Lo considera imprescindible en los laboratorios clínicos | 66%



7.- El SIL de su laboratorio dispone de ambas nomenclaturas, sistemática y no sistemática, pudiendo consultar ambas, pero usando por defecto:

Esta pregunta pone de manifiesto el bajo uso de la nomenclatura sistemática en nuestro medio (46%), a pesar de que en la pregunta anterior se consideraba mayoritariamente como de importancia para los laboratorios clínicos.

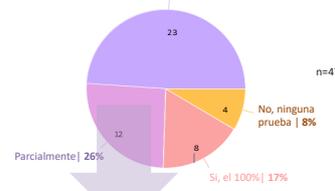
No procede porque solo tiene nomenclatura no sistemática | 46%



8.- Si el SIL de su laboratorio dispone de la posibilidad de usar nomenclatura sistemática ¿abarca a todas las pruebas de laboratorio?

Volvemos a detectar un significativo nivel de desconocimiento en los profesionales de laboratorio con respecto al uso de la nomenclatura sistemática en su medio ya que el 49% responde No sabe/No contesta/ No procede. No obstante, cabe destacar que en un 17% de las respuestas se afirma usar la nomenclatura sistemática en el 100% de las pruebas de laboratorio de su cartera de servicios y un 26% en el caso de un uso parcial de la nomenclatura.

NS/NC/ No procede | 49%



Si el uso de la nomenclatura sistemática es parcial ¿Qué porcentaje del catálogo?

De las respuestas que afirman usar la nomenclatura sistemática de forma parcial, el porcentaje de cartera que la utiliza es elevado, con un 58% que refiere disponer de nomenclatura sistemática en >75% de su cartera.

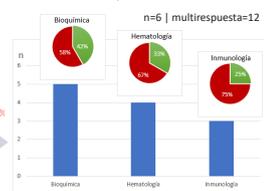
>75% | 58,3%



9.- Si el SIL de su laboratorio dispone de la posibilidad de usar nomenclatura sistemática ¿abarca todas las áreas del laboratorio?

Otra vez volvemos a detectar un marcado desconocimiento de los profesionales con respecto a la implantación de la nomenclatura sistemática en su medio, ya que el 51% responde NS/NC/No procede. No obstante, un 36% afirma que se usa en todas las áreas de su laboratorio.

NS/NC/ No procede | 51%



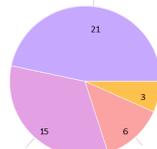
En los casos de uso parcial de la nomenclatura sistemática, indicar las áreas que tiene al menos un 50% de pruebas de catálogo codificadas:

Otra vez volvemos a detectar un marcado desconocimiento de los profesionales con respecto a la implantación de la nomenclatura sistemática en su medio, ya que el 51% responde NS/NC/No procede. No obstante, un 36% afirma que se usa en todas las áreas de su laboratorio. Cuando la implantación de la nomenclatura sistemática no es completa, las áreas de laboratorio que tienen un mayor nivel de codificación son las de Bioquímica (42%), Hematología (33%) e Inmunología (25%). Esto no debe extrañar dado que la codificación con nomenclatura sistemática de las áreas de Microbiología y Genética conlleva un mayor nivel de complejidad.

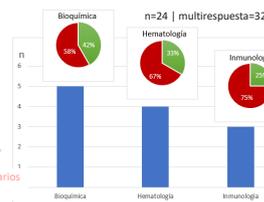
10.- Aunque su SIL no use la nomenclatura sistemática en el trabajo diario, ¿sabe si utiliza algún sistema de codificación de nomenclatura sistemática para la transmisión de datos desde el SIL?

Los SIL no usan la nomenclatura sistemática para la transmisión de datos según el 47% de los encuestados. Esta situación refleja la problemática del intercambio de información de pruebas y resultados de laboratorios en nuestro medio. No obstante, resulta alentador que en el 53% de los casos sí se refiere el uso por parte del SIL de la nomenclatura sistemática para transmitir algún tipo de información entre SIL y/o con la historia clínica electrónica.

No, ninguno | 47%



En caso de respuesta afirmativa, indique el modelo utilizado:



El mayor número de encuestados que refieren usar en su SIL el sistema CLC-GNC para el intercambio de información se corresponde con la alta participación de laboratorios andaluces en esta encuesta. No obstante, llama la atención que solo el 28% refiera que es LOINC el sistema de codificación utilizado por su SIL para intercambiar información, algo extraño teniendo en cuenta que es un sistema que se supone implantado en varias CCAA.

Figura 1 –

NOMENCLATURA SISTEMÁTICA APLICADA A LOS LABORATORIOS CLÍNICOS
Encuesta realizada a nivel nacional

Infografía
Página 3/4

Félix Gascón Luna^{1,2}, Daniel Pineda Tenor^{1,2}, José Luis Pascual Gómez¹, Ana María Peña Casas¹, Santiago Prieto Menchero^{1,2}, Enrique Rodríguez Borja¹, Ramón Coca Zufiiga¹, Laura Criado Gómez².

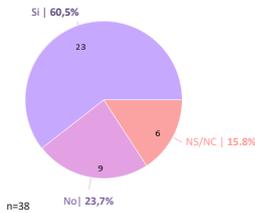
1.- Comité de Codificación, Nomenclatura Sistemática y Tecnologías de la Información aplicadas a la Medicina de Laboratorio (CCNSTI-ML) de la AEBM-ML
2.- Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia (CCGSE) de la AEBM-ML.

Resultados | Conocimiento sobre conceptos usados de nomenclatura sistemática

39 participantes (83%) decidieron continuar con la segunda parte de la encuesta, en la que se pretende evaluar el conocimiento de algunas reglas básicas utilizadas en nomenclatura sistemática.

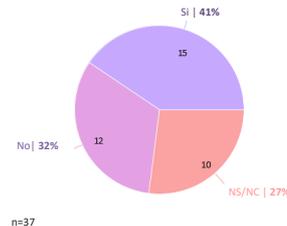
83% Bloque 2 

1.- Según las normas de nomenclatura sistemática estándar, entre usar UI/L y U/L en un resultado ¿Hay alguna diferencia?



23 encuestados (61%) aciertan en su respuesta, pues en la nomenclatura sistemática no es lo mismo usar UI/L vs U/L. No obstante, de estos 23, solo 16 responden cuando se pregunta por "cuál es la diferencia" y de las 16 respuestas solo aciertan 3 al referir que la diferencia entre UI/L y U/L es el uso de un estándar internacional de referencia (Ej. OMS) para la trazabilidad del calibrador. El uso de UI/L solo debe usarse si se constata dicha trazabilidad.

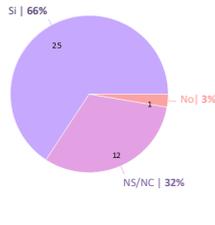
2.- Para informar un resultado en "concentración de sustancia" (Ej:mg/L) en lugar de en "concentración de masa" (Ej:mg/dL) ¿Hay algún limitante?



En esta pregunta baja el porcentaje de aciertos al 41% ya que solo 15 encuestados han indicado que Sí existe un limitante para el uso de "Concentración de sustancia" frente a la "Concentración de masa". Pero de estos 15, solo 9 encuestados han justificado su opción por el Sí. De estas respuestas, hay 5 que se acercan a la correcta al hacer referencia al peso molecular, aunque solo 2 de ellos concretan que el limitante a tener en cuenta para el uso de estos dos tipos de unidades es el conocimiento "exacto" del peso molecular del analito. Sin un conocimiento preciso del peso molecular del analito, no pueden usarse unidades de "Concentración de sustancia".

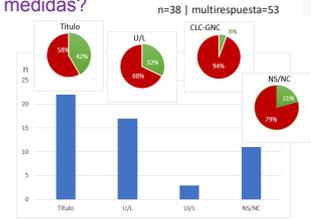
3.- En nomenclatura sistemática ¿Hay diferencia entre "Concentración de Sustancia" y "Contenido de Sustancia"?

El porcentaje de aciertos en esta pregunta se eleva al 66%, aunque un 32% responde NS/NC lo que llama la atención teniendo en cuenta la diferencia conceptual en metrología que hay entre "Concentración" y "Contenido". De todas formas, de los 25 que aciertan, solo 14 se aventuran a justificar la respuesta y solo 3 se acercaron a la respuesta correcta, siendo solo una respuesta la que concreta con acierto que "La concentración es cantidad dividida por volumen y el contenido es cantidad dividida por masa".



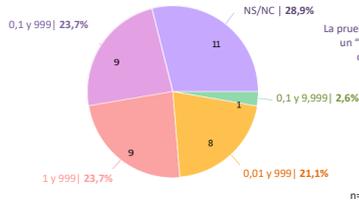
4.- En nomenclatura sistemática no es lo mismo la "Concentración de Sustancia" y la "Concentración de Sustancia Arbitraria" ¿De las siguientes unidades cuál/cuales serían "arbitrarias" por no ser del Sistema Internacional de pesos y medidas?

Debemos destacar que volvemos a detectar un elevado nivel de respuesta "NS/NC" (21%). Y de las respuestas aportadas para los tres tipos de unidades, se consideran "arbitrarias" en un número diferente, de las 22 del "Título" a las 6 de las "UI/L". En realidad, el número de respuesta para cada una de estas tres opciones debería haber sido el mismo ya que las tres son "arbitrarias" pues ninguna pertenece al sistema internacional de pesos y medidas. Es un error habitual considerar que las UI pertenecen a dicho sistema, pero no es así y por eso también son "arbitrarias", con independencia de que se tracen a un estándar internacional para su calibración.



5.- Según recomendaciones de estandarización, el uso de múltiplos (Ej: kilo) y submúltiplos (Ej: mili) se recomienda para que el rango numérico del resultado, de una prueba concreta, se mueva en el rango de (marcar solo una opción):

En esta pregunta encontramos respuestas para todos los gustos, destacando nuevamente el elevado porcentaje que desconoce esta recomendación (29% de NS/NC). Solo el 24% acierta al seleccionar 0,1-999 como el rango recomendado para los resultados numéricos, debiendo usarse múltiplos o submúltiplos en las unidades para que la mayoría de los valores obtenidos se mantengan dentro de este rango. No obstante, hay parámetros no se adaptan a esta regla por simple tradición histórica y aplicarla implicaría un gran trastorno por la natural resistencia al cambio.



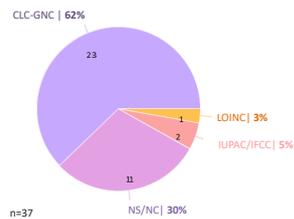
6.- En el modelo de nomenclatura sistemática CLC-GNC, si en el nombre sistemático del CLC se indica "proc.", quiere decir que:

Esta pregunta es la que ha tenido el más alto nivel de acierto en la encuesta, un 82% de las respuestas identificaron correctamente el significado de "proc." en el nombre sistemático de los códigos

La prueba tiene más de un "procedimiento" codificado | 82%



7.- De los diferentes modelos de codificación y nomenclatura sistemática, el que ha sido creado originalmente en español es:



Un 62% de las respuestas son correctas. El catálogo CLC-GNC es el único catálogo de nomenclatura sistemática creado originalmente en español. Llama la atención que haya un 30% de respuestas "NS/NC", así como que 2 encuestados consideren que IUPAC/IFCC y LOINC se han creado originalmente en español cuando son dos sistemas de codificación creados por organismos o sociedades del ámbito anglosajón.

8.- Si la determinación del nivel de Sodio en suero se describe en nomenclatura sistemática como "Sodio [Moles/volumen] en Suero o Plasma": El sistema de codificación utilizado corresponde a:

Sigue destacando el elevado porcentaje de NS/NC (35%) y solo el 14% acierta en la respuesta al identificar LOINC como modelo de esta nomenclatura sistemática. En concreto corresponde al código LOINC.

2951-2 Sodium [Moles/volume] in Serum or Plasma

Una característica de este sistema de nomenclatura es que frecuentemente usa el mismo código para determinaciones en suero o plasma.

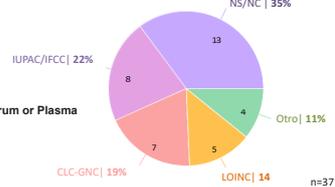


Figura 1 –

NOMENCLATURA SISTEMÁTICA APLICADA A LOS LABORATORIOS CLÍNICOS

Encuesta realizada a nivel nacional

Félix Gascón Luna^{1,2}, Daniel Pineda Tenor^{1,2}, José Luis Pascual Gómez¹, Ana María Peña Casas¹, Santiago Prieto Menchero^{1,2}, Enrique Rodríguez Borja¹, Ramón Coca Zuñiga¹, Laura Criado Gómez².

1.- Comité de Codificación, Nomenclatura Sistemática y Tecnologías de la Información aplicadas a la Medicina de Laboratorio (CCNSTI-ML) de la AEBM-ML
2.- Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia (CCGSE) de la AEBM-ML.

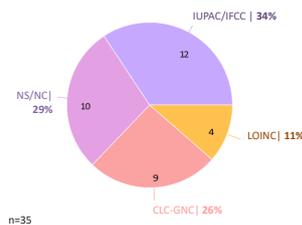
Resultados | Continuación

Conocimiento sobre conceptos usados de nomenclatura sistemática

83% Bloque 2



9.- Si la determinación del nivel de Sodio en suero se describe en nomenclatura sistemática como "Srm--lon sodio; c.sust.":El sistema de codificación utilizado corresponde a:



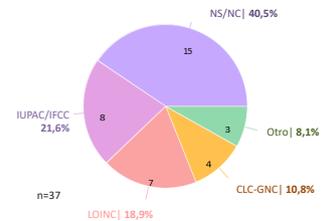
Sigue habiendo un elevado porcentaje de NS/NC (29%), aunque el porcentaje de acierto sube al 26%, correspondiente a la elección del sistema de nomenclatura CLC-GNC. En concreto corresponde al código CLC-GNC:

CLC00506 Pla--lon sodio; c.sust.(proc.)
GNC00506-02 Srm--lon sodio; c.sust.

Una característica de este sistema de nomenclatura es que, a nivel de método (códigos GNC), diferencia entre suero o plasma, para facilitar la definición de una preanalítica específica (tubo de suero vs tubo de plasma).

La mayoría de las respuestas habían identificado esta nomenclatura como perteneciente al modelo IUPAC/IFCC (34%), pero dicho modelo no establece códigos específicos para suero.

10.- Si la determinación del nivel de Sodio en suero se describe en nomenclatura sistemática como "P--Sodio ion; c.sust." El sistema de codificación utilizado corresponde a:



El porcentaje de NS/NC se eleva en este caso al 41% y solo el 22% acierta al identificar la nomenclatura IUPAC/IFCC para este formato. En concreto corresponde al código IUPAC/IFCC:

NPU03429 P--Sodium ion; subst.c. = ? mmol/L

En la nomenclatura IUPAC/IFCC, el Sistema "plasma" se muestra abreviado con una "P" y no establece códigos específicos para suero, por lo que no diferencia la determinación en suero o plasma.

Conclusiones

En la parte de la encuesta destinada a recoger información sobre el conocimiento general de los sistemas de codificación y nomenclatura sistemática, cabe destacar:

- 1- Aunque se considera la nomenclatura sistemática como una herramienta de interés para los sistemas de información de los laboratorios, un elevado porcentaje de los encuestados no la utilizan en sus centros.
- 2- Llama la atención que en algunos centros la nomenclatura que se utiliza ha sido puesta por los SIL, no por los profesionales del laboratorio.
- 3- No son pocos los casos en los que, aunque se reconoce el uso de nomenclatura sistemática, no se sabe el alcance que tiene en las diferentes áreas del laboratorio.
- 4- Los diferentes sistemas de nomenclatura sistemática no son conocidos ni por el nombre, en al menos el 30 % de los encuestados. Y, cuando se pregunta por el conocimiento de sus normas, el porcentaje de los que afirman conocerlas solo ronda el 40%.

En la segunda parte de la encuesta, donde se pretendía valorar el conocimiento real de las normas aplicadas en nomenclatura sistemática, podemos resumir que hay gran desconocimiento de dichas normas y un elevado porcentaje de respuestas se limitan a indicar NS/NC.

Por lo tanto, los datos recogidos en esta encuesta sobre uso, implantación y conocimiento de la nomenclatura sistemática son manifiestamente mejorables. Esta situación adquiere más importancia si se tiene en cuenta que vivimos un proceso acelerado de integración de sistemas de información en salud y esto requiere de una adecuada codificación de las pruebas de laboratorio para poder compartir los resultados sin riesgo de interpretación errónea. Y tampoco podemos olvidar la necesidad de estandarizar adecuadamente tanto pruebas como resultados para estudios epidemiológicos y explotaciones estadísticas intercentros. En resumen, queda mucho por hacer, empezando por la concienciación de los profesionales de laboratorio para participar activamente en estos procesos de normalización y manejo de la información. Sería recomendable que las SSCC de laboratorio clínico y los Servicios de Salud de las CCAA, implanten líneas de formación en nomenclatura sistemática.

Bibliografía

- IUPAC/IFCC: <https://labterminology.com/>
LOINC: <https://loinc.org/>
CLC-GNC: <https://portal.cordoba.sspa.juntadeandalucia.es/gnc/index.html>

Informe encuesta



<https://www.aebm.org/servicios-socio-main/infornes-de-encuestas/863-informe-encuesta-nomenclatura-sistem%C3%A1tica-aplicada-a-los-laboratorios-cl%C3%ADnicos.html>

Figura 1 –

