

- REVISTA DE -

MEDICINA DE LABORATORIO

ISSN (versión papel): 2660-7484

ISSN (versión electrónica): 2660-7638

Vol. 5 Núm. 2 | mayo-agosto 2024 | Págs. 47-72

Editorial

Valores de referencia. ¿Cuál es la referencia?
¿Cuál es la pregunta? ¿Cuál es el grupo de comparación? 47
S. Prieto Menchero

Original Breve

Estudio multicéntrico de la susceptibilidad a antibióticos
de *Rothia mucilaginosa* 50
*J. Camacho Marín, M. Á. Clari Pons, P. de Michelena García,
D. Carretero Cepeda, D. Navarro Ortega, J. Colomina Rodríguez*

Revisión

Papel de la hormona antimülleriana en la reproducción 54
*I. López Pelayo, S. Arjona Hernández, J. M. Gutiérrez Romero,
C. Laffitte Redondo*

Casos Clínicos

Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides 64
A. Hachmaoui Ridaoui

Fiebre y mialgias de larga evolución 66
C. Urrutia González

Imágenes/Infografías

Cristales de nitrofuratoína en orina 69
E. Lepe-Balsalobre, S. Fuentes-Cantero, M. Rico-Rodríguez

Cristales de bilirrubina en orina en un caso de síndrome
de Stauffer 71
C. M. Reillo Sánchez, V. Mínguez-Velasco

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

AEFA
Asociación Española del Laboratorio Clínico

www.revistamedicinadelaboratorio.es



©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. 2 | mayo-agosto 2024

Sumario

Editorial

- Valores de referencia. ¿Cuál es la referencia? ¿Cuál es la pregunta?
¿Cuál es el grupo de comparación? 47
S. Prieto Menchero

Original Breve

- Estudio multicéntrico de la susceptibilidad a antibióticos
de *Rothia mucilaginosa* 50
*J. Camacho Marín, M. Á. Clari Pons, P. de Michelena García,
D. Carretero Cepeda, D. Navarro Ortega, J. Colomina Rodríguez*

Revisión

- Papel de la hormona antimülleriana en la reproducción 54
*I. López Pelayo, S. Arjona Hernández, J. M. Gutiérrez Romero,
C. Laffitte Redondo*

Casos Clínicos

- Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides 64
A. Hachmaoui Ridaoui
- Fiebre y mialgias de larga evolución 66
C. Urrutia González

Imágenes/Infografías

- Cristales de nitrofuratoína en orina 69
E. Lepe-Balsalobre, S. Fuentes-Cantero, M. Rico-Rodríguez
- Cristales de bilirrubina en orina en un caso de síndrome de Stauffer 71
C. M. Reillo Sánchez, V. Mínguez-Velasco



- REVISTA DE -
**MEDICINA DE
LABORATORIO**

www.revistamedicinadelaboratorio.es

Vol. 5 No. 2 | May-August 2024

Summary

Editorial

Reference values. What is the reference? What is the question? What is the comparison group? 47
S. Prieto Menchero

Brief Original

Multicenter analysis of antibiotic susceptibility of *Rothia mucilaginosa* 50
*J. Camacho Marín, M. Á. Clari Pons, P. de Michelena García,
D. Carretero Cepeda, D. Navarro Ortega, J. Colomina Rodríguez*

Review

The role of anti-mullerian hormone in reproduction 54
*I. López Pelayo, S. Arjona Hernández, J. M. Gutiérrez Romero,
C. Laffitte Redondo*

Case Reports

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm 64
A. Hachmaoui Ridaoui

Long evolution episodes of fever and myalgia 66
C. Urrutia González

Images/Inphographics

Nitrofurantoin crystals in urine 69
E. Lepe-Balsalobre, S. Fuentes-Cantero, M. Rico-Rodríguez

Bilirubin crystals in urine in a case of Stauffer's syndrome 71
C. M. Reillo Sánchez, V. Mínguez-Velasco



Valores de referencia. ¿Cuál es la referencia? ¿Cuál es la pregunta? ¿Cuál es el grupo de comparación?

Reference values. What is the reference? What is the comparison group?

Todo laboratorio que se precie, adorna sus resultados numéricos con un rango: dos valores separados por un guion, al que se añaden uno o dos asteriscos o una o dos flechas en cada resultado de una larga tabla de datos. Datos en los cuales el lector (sea quien sea) debería fijarse porque se salen un poco (fuera del 95 %) o bastante (fuera del 99 %) de lo que deberíamos considerar como "normal" o mejor dicho, como incluido dentro de los rangos que se han utilizado como referencia.

Sobre el papel, o sobre la web, parece una buena decisión, simplifica la lectura de los resultados de cada dato, uno a uno y evaluando si está incluido en el rango indicado, si se sale "un poquito" o "bastante". Pero las buenas ideas prácticas no son siempre buenas ideas desde la perspectiva de la evidencia y la toma de decisiones. Hemos sustituido la reflexión sobre el conjunto de datos obtenidos en relación a la pregunta que ha generado esa serie de "medidas" por un "me quiere", "no me quiere". Perdón, por un "sano"/"enfermo".

Pero centremos el tema: medir significa asignar un valor numérico, evaluar asignar un juicio de valor. ¿A cada uno de esos números uno a uno? En el escenario de la Medicina de Laboratorio evaluar sería emitir un juicio de valor relacionado con el conjunto de datos obtenidos, su valoración respecto a los datos previos, en el entorno de una pregunta clínica y una situación y contexto concreto del paciente. Evaluar en medicina de laboratorio es una validación del conjunto de información en un soporte concreto que no es sino el informe o dictamen de laboratorio.

Toda medición tiene una serie de elementos de incertidumbre. En el caso de laboratorio, tanto preanalíticos como analíticos, pero *ceteris paribus*, consideremos

que esos errores son nulos o mínimos para la reflexión que aportamos aquí. Ese valor verdadero y ajustado es un valor *verificado*, con un elevado componente técnico. Como diría E. Goldratt, *necesario pero no suficiente*.

Usamos el "valor de referencia" para validar ese resultado, mejor para validar un conjunto de resultados en función de una pregunta o una hipótesis: si valoramos diabetes, la pregunta puede ser ¿es este paciente diabético? o ¿tiene este paciente riesgo de diabetes? o ¿está controlada la diabetes en este paciente?

Las pruebas asociadas a cada pregunta pueden variar desde una glucemia en ayunas, una glucemia aislada, una hemoglobina, glicada, una microalbuminuria, determinados anticuerpos, etc.

Y los rangos y los asteriscos también deberían variar, quizá el más llamativo es la hemoglobina glicada que tiene un rango en población no diabética y otro rango en población diabética controlada con niveles en función de la edad del paciente.

Porque si afrontamos el asterisco (*) como la probabilidad de que al estar excluido del rango de referencia el paciente entre en un grupo o situación patológica determinada, y si está incluido ese riesgo no existe, vemos claramente que el rango de referencia en realidad debería ser el rango del grupo control contra el que valoramos la hipótesis que responde a la pregunta.

Históricamente los asteriscos aparecen con la automatización, como una herramienta que ayudaba al profesional de laboratorio a hacer una revisión rápida; de hecho los sistemas de reglas de verificación automática reproducen ese esquema.

En algún momento perdimos el norte y decidimos aplicar el asterisco (*) a la parte visible del informe, en ese famoso mantra, "ya sabrá el clínico interpretarlo".

Y desestructuramos la pregunta transformando la respuesta interpretativa en un sumatorio de parámetros sanos y parámetros enfermos, valorados, uno a uno como variables independientes. Las ideas prácticas no son siempre buenas ideas.

REVISEMOS LOS CONCEPTOS

Un valor de referencia (si está bien hecho) define un rango que contiene el 95 % de los resultados de ese parámetro en una población considerada sana. Suele estratificarse por sexo y por edad.

Un límite de decisión, define un valor concreto por encima o por debajo del cual el paciente entra en un grupo con un riesgo, una evolución o una patología concreta. Pensemos en cuanto sufrimiento generan esos asteriscos en pacientes con colesterolos de un poco más de 200 mg/dl (203, 205) sin ningún otro parámetro o criterio clínico de riesgo.

El valor de referencia del cambio identifica un resultado en un paciente que difiere respecto a un valor previo del mismo paciente. La diferencia no es explicable por el azar de la homeostasis. Hay que buscar explicación adicional.

Valor de comparación en lugar de valor de referencia: hablaríamos de valor de comparación entre un grupo estándar o grupos específicos relacionados con la pregunta.

Los límites de decisión son un ejemplo claro que sin embargo usamos conceptualmente como si fuera valor de referencia. Pero en los datos que usamos para el asterisco (*) no indicamos cuál es el criterio que estamos usando.

Veamos ahora los grupos de interés: profesionales de laboratorio, clínicos, pacientes y, por otro lado, empresas de información de laboratorio, etc.

Cada uno de ellos plantea y necesita esa validación, ese informe, esa respuesta a la pregunta con un nivel de interpretación adecuado.

El clínico necesita conocer la situación, el diagnóstico diferencial, si es preciso hacer cambios en el tratamiento o realizar estudios o interconsultas adicionales.

Es importante en el proceso de asteriscos y valores el papel del paciente como receptor de información.

Clásicamente, en los laboratorios privados, el paciente/cliente recogía sus análisis y solía preguntar ¿cómo están los resultados? El patrón de respuesta variaba desde una explicación más o menos detallada hasta un sobre cerrado donde se le indicaba que los llevara a su médico. La imagen del paciente, preocupado ante el sobre cerrado, incluso abriéndolo con vapor para verlo, representa una antigua señal de identidad de la Medicina de Laboratorio.

En algunos países, hasta hace poco, por ejemplo, no era legal mostrar los resultados al paciente antes de que los viera su médico y podría ser motivo de multa o sanción.

La historia clínica electrónica permite una mayor disponibilidad. Más gente directa o indirectamente relacionada con el paciente puede consultar los resultados.

Pero también inicialmente en el seno de las compañías privadas y ya a todos los niveles, el paciente puede visualizar sus resultados en un teléfono inteligente. Incluso podrá manejar los datos, copiarlos, hacer gráficos.

Y entonces es más intensa la diferencia entre datos e información y se genera más confusión. Hay que avanzar en el diseño del informe orientado también a esos pacientes a esos escenarios distintos. Los asteriscos en esa situación pueden ser destructivos.

En ese sentido un informe como prueba (informe fisiopatológico) puede tener distintos niveles (en función de sus metadatos) que se adapten al escenario concreto de interpretación en función del receptor de los resultados. Este es un desafío que requiere conocimientos de laboratorio, conocimientos sobre el paciente y su manejo de los resultados y conocimientos informáticos para hacer viable esta lectura en capas en función del escenario receptor.

La clave es que el paciente no bucee por páginas de internet donde la información puede generar confusión. ¿Deberíamos incluir en el informe visualizable por el paciente *links* a páginas fiables o recomendadas por el laboratorio?

El paciente (y sus familiares) con la fe en la tecnología espera que el resultado de la prueba le dé el diagnóstico o las pautas que necesita y desaparezca la incertidumbre. El paciente necesita el máximo de información con el mínimo de incertidumbre, a ese nivel los asteriscos generan a menudo angustia, insatisfacción y son poco efectivos. En más del 50 % de los pacientes que pueden acceder a sus resultados los datos les generan dudas que no ayudan en su proceso y a menudo afectan a la relación médico-paciente. El comportamiento es distinto en pacientes crónicos que controlan sus variables frente a pacientes agudos que se enfrentan al *cluster* de datos sin una curva de aprendizaje previa.

Las empresas proveedoras tecnología de la información sanitaria de laboratorio, pero también historia clínica electrónica, necesitan profundizar en la gestión, el intercambio de datos (incluyendo metadatos) así como en la interoperabilidad y actualmente en tres líneas muy concretas:

- Visualización de resultados en función del portal de acceso (diferente para laboratorio, clínico o paciente).
- Alarmas y avisos.
- Uso de algoritmos, *machine learning* e inteligencia artificial a partir de esos asteriscos, no siempre bien aplicados del valor de referencia del cambio junto con otros parámetros de selección de los valores de referencia del grupo control que tiene que responder a la pregunta.

Las empresas de informática de laboratorio y las historias clínicas tendrán que ser capaces de integrar, dar trazabilidad (usando sistemas de codificación como SNOMED, LOINC o mejor CLC-GNC que dar mayor detalle de cara a la interpretación de los datos), ofrecer distintos niveles de rangos y de visualización de asteriscos en función de la pregunta y del lector de informe. Esta es un área en la que hay una enorme capacidad de mejora.

El especialista de laboratorio debe de recoger la pregunta y debería integrar el máximo de metadatos: datos de la petición o de la historia clínica, si el paciente es diabético, fumador, es hombre o mujer, tiene determinada patología o está recibiendo un tratamiento, estaba en ayunas, si trabaja en turno de noche y le han pedido un ACTH y un cortisol basal, etc. Debemos tener en cuenta el escenario donde se obtiene la muestra (glucosa en ayunas tras reposo o glucosa en paciente en urgencias), el contexto fisiopatológico del paciente y la persona que va a acceder al informe final para tomar decisiones. El clínico debería de poder manejar la evaluación global aportada desde el laboratorio como informe fisiopatológico, pero disponer del detalle de los datos por si quiere hacer algún tipo de valoración adicional.

En nuestro informe debemos hacer referencia a las variables de contexto que nos permiten seleccionar el grupo de comparación.

La gestión de la información consume tiempo y mucha información afecta a la toma de decisiones. La información que requiere interpretación y, *a posteriori*, integración de datos requiere mucho tiempo e incrementa el riesgo de error.

La tendencia es que cuantos más indicadores (pruebas) tengamos y apliquemos los algoritmos y la ayuda del ordenador, podemos diagnosticar con más facilidad. El error está en creer en la fiabilidad absoluta de los datos y asignarle un criterio dicotómico positivo/negativo, normal/anormal a cada uno de ellos como variable independiente. La cantidad de ruido que incluimos en el sistema oscurece y distorsiona la señal. Pero esa hipótesis apoya la creencia en un laboratorio productor de resultados, que no necesita el conocimiento del analista, más allá de lo logístico y metrológico.

La fe en los datos es cuestionable.

La fe en la dicotomía es falsa.

La fe en los algoritmos deja la decisión en un razonamiento estándar definido a partir de parámetros y valores de referencia en lugar de valores de grupo de comparación y contexto de la solicitud.

Cualquiera puede realizar una estadística, pero cuando tienes un problema estadístico de verdad prefieres que lo revise un estadístico.

Cualquiera puede poner asteriscos en resultados de laboratorio, pero cuando tienes una duda real, necesitas un especialista de laboratorio.

El *guardián de los nudos* es actualmente el facultativo especialista de laboratorio capaz de transformar una gran nube de datos en gotas de lluvia de información integrada en una corriente (arroyo) en un breve, conciso y efectivo informe que unido a otros afluentes genere un río que conduzca a la mejora de salud del paciente.

Definimos como informe fisiopatológico una prueba de resultado tipo texto, que incluye de manera personalizada, para ese paciente, juicios de valor sobre la petición y su interpretación, enfocados como aspectos probabilísticos o causales en relación a la interconsulta médica vehiculada como petición de pruebas de laboratorio. El profesional de laboratorio, mediante ese dictamen, emite un informe que sirve al receptor del mismo para tomar de manera clara sus decisiones sobre el paciente, su patología, pronóstico o monitorización. Es un acto facultativo de un profesional del laboratorio en relación a un paciente concreto. Es realmente la verdadera respuesta a una interconsulta médica hecha al laboratorio.

Llamamos metainforme a una petición generada por el propio laboratorio donde se describe el total de las peticiones de ese periodo y se genera un informe que integra todos esos datos. Debe estar claramente detallado y estrictamente identificados los informes parciales a los que sustituye. Otro modelo de metainformes sería un informe de laboratorio que recoge la evolución, pero en un periodo largo de tiempo aunque referido a un único proceso o patología del paciente.

Sería más razonable agrupar los resultados en capítulos o perfiles/grupos de impresión y asignar el asterisco (*) al conjunto de datos de esa agrupación, datos que podemos ampliar o restringir desde el laboratorio durante el itinerario comprendido entre solicitud y el informe fisiopatológico emitido. Los índices o los ratios como un intento de agrupar varios resultados, en un único resultado que los represente, no deja de ser una manera de informar un conjunto de datos en un único valor.

En resumen, al validar, deberíamos aplicar los valores de referencia o mejor los valores de comparación para asignar un juicio de valor, no a un dato, sino a un *cluster* de datos y de esa manera ser capaces de responder sobre la probabilidad de que el paciente esté incluido o no en el escenario generado por la pregunta.

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.

Santiago Prieto Menchero
AEBM-ML



Original Breve

Estudio multicéntrico de la susceptibilidad a antibióticos de *Rothia mucilaginosa*

Multicenter analysis of antibiotic susceptibility of Rothia mucilaginosa

Jorge Camacho Marín, M.^a Ángeles Clari Pons, Paula de Michelena García, Diego Carretero Cepeda, David Navarro Ortega, Javier Colomina Rodríguez

Servicio de Microbiología. Hospital Clínic Universitari de València. València

Recibido: 01/04/2024
Aceptado: 23/04/2024

Correspondencia: Javier Colomina Rodríguez. Servicio de Microbiología. Hospital Clínic Universitari de València. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia
e-mail: jcolominarodri@yahoo.es

Palabras clave:

Rothia mucilaginosa. Sensibilidad.
Antibióticos. RedMIVA. España.

RESUMEN

Introducción: determinar el patrón de sensibilidad antimicrobiana de *Rothia mucilaginosa* a partir de un estudio multicéntrico.

Métodos: análisis retrospectivo de aislados de *R. mucilaginosa* detectados entre 2017 y 2021 en la Comunidad Valenciana. Como fuente de información se utilizaron los casos registrados en la RedMIVA.

Resultados: se detectaron 1075 aislados. El 55 % se aisló de pacientes > 65 años, y solo el 3 % en < 14 años. La tasa de resistencia a vancomicina y cefotaxima fue del 0 % y del 3 %, respectivamente, del 14 % a eritromicina, del 34 % a penicilina y del 62 % a levofloxacino y tobramicina.

Conclusiones: los antibióticos más activos fueron los glucopéptidos, seguidos de cefotaxima y macrólidos. Los aislados mostraron una moderada y baja sensibilidad a penicilina y quinolonas, respectivamente.

Agradecimientos: A la RedMIVA por la facilitación de los datos.

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

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00214

Camacho Marín J, Clari Pons MA, de Michelena García P, Carretero Cepeda D, Navarro Ortega D, Colomina Rodríguez J. Estudio multicéntrico de la susceptibilidad a antibióticos de *Rothia mucilaginosa*. Rev Med Lab 2024;5(2):50-53

Keywords:

Rothia mucilaginosa. Susceptibility.
Antibiotics. RedMIVA. Spain.

ABSTRACT

Introduction: determine the antimicrobial sensitivity pattern of *Rothia mucilaginosa* based on a multicenter study.

Methods: retrospective analysis of *R. mucilaginosa* isolates detected in 2017-21 in Valencian Community. The cases registered in RedMIVA were used as a source of information.

Results: 1,075 isolates were detected. 55 % were isolated from patients > 65 years of age, and only 3 % were isolated from patients < 14 years of age. The resistance rates to vancomycin and cefotaxime were 0 % and 3 % respectively, 14 % to erythromycin, 34 % to penicillin, and 62 % to levofloxacin and tobramycin.

Conclusions: the most active antibiotics were glycopeptides, followed by cefotaxime and macrolides. The isolates showed moderate and low sensitivity to penicillin and quinolones, respectively.

INTRODUCCIÓN

Rothia mucilaginosa, anteriormente conocida como *Staphylococcus salivarius* o *Micrococcus/Stomatococcus mucilaginosus*, pertenece actualmente a la familia *Micrococcaceae*, según análisis filogenético de secuenciación del ARNr 16S (1). Bajo tinción de Gram se visualiza como cocos grampositivos, encapsulados y dispuestos en tétradas o grupos irregulares. Es una bacteria anaerobia facultativa que crece bien en la mayoría de los medios no selectivos. En agar sangre y agar chocolate, la bacteria forma colonias transparentes a grises/blancas, no hemolíticas, mucoides o pegajosas, que se adhieren a la superficie del agar. Puede confundirse con estafilococos, micrococos y estreptococos no hemolíticos en función de la tinción de Gram y el resultado de la prueba de catalasa (habitualmente negativa, pero que puede ser variable). Es necesario recurrir a pruebas adicionales (bioquímicas, proteómicas o genéticas) para su correcta identificación (2).

R. mucilaginosa, al igual que otras especies del género (*R. dentocariosa*, *R. aeria*, *R. nasimurium* y *R. amarae*), forma parte de la microbiota normal de la orofaringe y del tracto respiratorio superior (3). Es un patógeno poco frecuente. Afecta principalmente a inmunodeprimidos, como pacientes hematológicos, neutropénicos, infectados con el VIH, con presencia de dispositivos o de material extraño, con alcoholismo, diabetes *mellitus* y enfermedad hepática crónica (3). Las infecciones causadas por esta bacteria se han descrito en varios órganos, incluidos pacientes con bacteriemia, endocarditis, infección del sistema nervioso central, ocular, de huesos y de articulaciones, pulmonar, del tracto biliar e infecciones de piel y de tejidos blandos. Con menor frecuencia, se han reportado infecciones en inmunocompetentes. El factor pre-disponible más relevante (4-6) se da en el paciente con

EPOC con bronquiectasia, aunque sigue siendo difícil establecer el verdadero significado clínico en muestras respiratorias (7).

En cuanto a la terapia antimicrobiana, se requiere adquirir experiencia para determinar los antibióticos más adecuados en el tratamiento de las infecciones producidas por este microorganismo (8). En estudios previos se ha observado sensibilidad de los aislados de *R. mucilaginosa* a la mayoría de betalactámicos y glucopéptidos, aunque también se han descrito resistencias frente a penicilina que en ocasiones pueden llegar a ser del 50 % del total de los aislados (3).

Según la literatura científica consultada (bases de datos: PubMed y Mesh: *Rothia* y *antibiotic*), hasta la fecha, los datos disponibles sobre los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de *Rothia* son limitados y analizan series pequeñas de casos. El objetivo del presente trabajo ha sido establecer el patrón de resistencia antibiótica, con respecto a normas EUCAST/CLSI en aislados de muestras clínicas de *R. mucilaginosa* a través de un análisis multicéntrico realizado en un periodo de 5 años.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo de los aislados de *R. mucilaginosa* obtenidos a partir de muestras clínicas y detectados durante los años 2017-2021 en la Comunidad Valenciana (CV). Como fuente de información se utilizaron todos los casos registrados en la Red de Vigilancia Microbiológica Valenciana (RedMIVA) (9), que almacena los resultados de todos los análisis microbiológicos realizados en los servicios de microbiología públicos de la CV, lo que permite analizar series con un elevado número de casos.

Las técnicas de aislamiento fueron las propias de cada laboratorio. La identificación de especie se realizó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF. El estudio de sensibilidad a antibióticos se basó en la obtención de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Para su interpretación se utilizaron tanto criterios del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST: <https://www.eucast.org>) como del Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI: <https://clsi.org>) para el género *Staphylococcus*. Solo se consideró un aislamiento por paciente y se excluyeron aquellos referidos a muestras ambientales o no humanas.

Se realizó un análisis estadístico mediante el programa SPSS (versión 29.0) de diversas variables epidemiológicas y microbiológicas. Para analizar las diferencias entre los porcentajes de resistencia a los antibióticos estudiados se utilizó la prueba de χ^2 . Se consideraron valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se detectó *R. mucilaginosa* en un total de 1075 muestras. El 55 % se aisló de pacientes > 65 años y solo el 3 % en menores de 14 años (mediana: 67 años, rango: 0-99 años). El 59 % de los pacientes eran hombres.

La mayoría de aislados (88,6 %) se detectó en muestras del tracto respiratorio inferior (67 %, esputo; 13,9 %, broncoaspirados; 6,1 %, lavado broncoalveolar, y 1,6 % otros), seguidas de piel-tejidos blandos (4,8 %), sangre (3,3 %) y otras muestras (3,3 %) (Tabla I).

La tasa de resistencia a antibióticos, según criterios EUCAST, de *R. mucilaginosa* y su evolución temporal se muestra en la tabla II. Cabe destacar la buena sensibilidad detectada a glucopéptidos y cefotaxima y la elevada resistencia a quinolonas.

No se detectaron diferencias significativas al interpretar las CMI con criterios CLSI ($p > 0,3$).

Para los principales antibióticos, las CMI₅₀ y CMI₉₀ (concentración mínima de antibiótico que inhibe,

Tabla I.
Distribución de aislados según el tipo de muestra, grupo de edad y sexo

Muestra	n	% hombres	Edad (años)		
			< 14 (%)	15-64 (%)	> 65 (%)
Tracto respiratorio inferior	952	60,5	16 (1,7)	381 (40)	555 (58,3)
Piel y tejidos	52	50	8 (15,4)	31 (59,6)	13 (25)
Sangre	36	52,8	6 (16,7)	17 (47,2)	13 (36,1)
Abdomen	16	56,3	2 (12,5)	8 (50)	6 (37,5)
Ojos	6	50	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)
Leche	6	-	-	6 (100)	-
Orina	4	75	1 (25)	3 (75)	0
Catéter	3	66,7	0	2 (66,7)	1 (33,3)
Total	1,075	59,3	35 (3,2)	449 (41,8)	591 (55)

Tabla II.
Porcentajes de resistencia (y número de aislados clínicos analizados) a antibióticos en la Comunidad Valenciana: periodo 2017-2021

Año	Penicilina	Cefotaxima	Levofloxacino	Eritromicina	Tobramicina	Vancomicina
2017	38 % (111)	12 % (25)	65 % (80)	14 % (66)	67 % (15)	0 % (67)
2018	44 % (125)	0 % (27)	61 % (103)	12 % (87)	40 % (10)	0 % (93)
2019	34 % (284)	0 % (21)	62 % (263)	16 % (245)	63 % (8)	0 % (249)
2020	37 % (269)	0 % (3)	61 % (252)	14 % (237)	64 % (11)	0 % (239)
2021	25 % (233)	3 % (74)	62 % (207)	12 % (146)	73 % (11)	0 % (148)
Global	34 % (1022)	3 % (150)	62 % (905)	14 % (781)	62 % (55)	0 % (796)

respectivamente, el 50 % y el 90 % de los microorganismos) fueron, respectivamente, de 0,125 y 1 µg/ml para penicilina, de 0,064 y 4 µg/ml para eritromicina, de 1 y 1,5 µg/ml para vancomicina, de 8 y > 32 µg/ml para levofloxacino y de 0,25 y 0,5 µg/ml para cefotaxima.

DISCUSIÓN

El tratamiento óptimo para la infección por *R. mucilaginosa* no está bien definido (10,11) debido a variaciones en la susceptibilidad a antibióticos comúnmente utilizados, como la penicilina, que mostró una resistencia moderada (34 %) en nuestro estudio, similar a otras investigaciones (3,8). Sin embargo, es altamente sensible a cefotaxima, macrólidos y, especialmente, vancomicina, lo que sugiere que los glucopeptidos pueden ser de elección para tratar infecciones graves. La elevada resistencia (62 %) a levofloxacino subraya su riesgo en pacientes neutropénicos bajo profilaxis con quinolonas.

R. mucilaginosa es un microorganismo que ha adquirido importancia clínica en los últimos años debido, probablemente, a las mejoras tecnológicas en la identificación bacteriana (4). Los enfermos con bronquiectasias y los pacientes neutropénicos, especialmente aquellos que reciben quinolonas como profilaxis, siguen siendo la población más afectada por esta bacteria oportunista (2-4,8).

A pesar de su baja virulencia, se reconoce cada vez más como un patógeno oportunista emergente, especialmente asociado con infecciones del tracto respiratorio. Se cree que la capacidad del organismo para producir una biopelícula, similar a otras bacterias grampositivas, es un mecanismo patogénico clave (4,7). La capa protectora física proporcionada por el biofilm presumiblemente facilita la adhesión de los organismos y los vuelve relativamente refractarios a la terapia médica. Es probable que esta biopelícula cause daño local o manifestaciones sistémicas, como émbolos sépticos, por lo que la terapia con antibióticos sola suele ser ineficaz en pacientes con dispositivos o material infectado (8).

Aunque no fue el objetivo del estudio, este tiene algunas limitaciones, como la falta de información proporcionada por RedMIVA para determinar el significado clínico de los aislamientos (infección o colonización) y la posible naturaleza polimicrobiana de algunas muestras. El uso de esta red proporciona, en contraposición, una amplia serie de casos para analizar resistencias antibióticas. Otro aspecto a considerar es la ausencia de criterios interpretativos EUCAST/CLSI para las CMI de *Rothia*, razón por la que decidimos, como otros autores (8) y debido a sus similitudes filogenéticas, adoptar

los puntos de corte de *Staphylococcus*. Las diferencias existentes entre los criterios EUCAST y CLSI para este género no afectaron significativamente a los resultados. La variabilidad interlaboratorio en las pruebas de susceptibilidad y el pequeño tamaño muestral para ciertos antibióticos son otras limitaciones, lo que impide el análisis de la evolución de las resistencias antibióticas a lo largo del tiempo para algunos antibióticos.

En nuestra experiencia, *R. mucilaginosa* muestra buena susceptibilidad a cefotaxima y vancomicina. Los macrólidos serían la mejor opción terapéutica en caso de administración oral. Se necesitan estudios complementarios encaminados a establecer unos criterios de interpretación de susceptibilidad específicos para el género.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker K, Skov R, von Eiff C. *Staphylococcus, Micrococcus* and other catalase-positive cocci. En: Jorgensen J, Carroll K, Funke G, Pfaller M, Landry M, Richter S, Warnock D (eds). Manual of Clinical Microbiology, 11th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 2015. p. 354-82. DOI: 10.1128/9781555817381.ch21
2. Maraki S, Papadakis IS. *Rothia mucilaginosa* pneumonia: a literature review. Infect Dis (Lond) 2015;47(3):125-9. DOI: 10.3109/00365548.2014.980843
3. Ramanan P, Barreto JN, Osmon DR, Tosh PK. *Rothia* bacteremia: a 10-year experience at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. J Clin Microbiol 2014;52(9):3184-9. DOI: 10.1128/JCM.01270-14
4. Fatahi-Bafghi M. Characterization of the *Rothia* spp. and their role in human clinical infections. Infection, Genetics and Evolution 2021;93:104877. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104877
5. De Ayala JA, Galán J, Tamayo L. Acute respiratory distress syndrome due to severe community-acquired pneumonia caused by *Rothia mucilaginosa* in an immunocompetent patient. Med Clin (Barc) 2021;156(4):195-201.
6. Baeza C, Zamora L, García R, Gil J, Ramos JM, Martín C. Neumonía por *Rothia mucilaginosa* en paciente inmunocompetente. Arch Bronconeumol 2014;50(11):493-5.
7. Ramos J, Mateo I, Vidal I, Rosillo E, Merino E, Portilla J. Infección por *Rothia mucilaginosa*. ¿Un patógeno respiratorio? Enferm Infecc Microbiol Clin 2014;32(5):306-9. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.12.009
8. Savini V, Catavittello C, Masciarelli G, Astolfi D, Balbinot A, Bianco A, et al. Review of airway illnesses by *Kytococcus* and *Rothia* and a look at inhalatory vancomycin as a treatment support. Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery 2011; 6(1):64-71. DOI: 10.2174/157489111794407822
9. Muñoz I, Vanaclocha H, Martín-Sierra M, González F. Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana (RedMIVA). Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26(2):77-81. DOI: 10.1157/13115541
10. Franconieri F, Join-Lambert O, Creveuil C, Auzou M, Labombarda F, Aouba A, et al. *Rothia* spp. infective endocarditis: A systematic literature review. Infect Dis Now. 2021;51(3):228-35. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.10.021
11. Mensa J, Soriano A. Guía Mensa de terapéutica antimicrobiana. Toronto (Canadá): Editorial Antares; 2023.



Revisión

Papel de la hormona antimülleriana en la reproducción

The role of anti-mullerian hormone in reproduction

Iratxe López Pelayo¹, Sara Arjona Hernández², Javier María Gutiérrez Romero¹,
Clara Laffitte Redondo³

¹Unidad de Gestión Clínica, Laboratorios y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España. ²Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, España. ³Hôpital Bicêtre (AP-HP). París, Francia

Recibido: 04/09/2024
Aceptado: 07/10/2024

Correspondencia: Iratxe López Pelayo. Unidad de Gestión Clínica, Laboratorios y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar. Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz
e-mail: iratxelp@yahoo.es

Palabras clave:

Hormona antimülleriana. Reproducción.
Revisión.

RESUMEN

La hormona antimülleriana (AMH) es una prueba de gran utilidad, pero hay que saber interpretarla. Cada vez se solicita más y están estudiándose diferentes aplicaciones a esta determinación, pero la principal es como marcador de reserva ovárica cuando la paciente va a someterse a un tratamiento de reproducción humana asistida. Repasaremos las funciones fisiológicas de la AMH, puesto que si no entendemos esta parte no vamos a poder comprender las distintas utilidades. Luego veremos aspectos preanalíticos y analíticos que pueden afectar a su resultado. Estudiaremos también cómo se comporta la AMH en diversas situaciones clínicas: ciclo menstrual, estimulación ovárica controlada, síndrome de ovario poliquístico o en la endometriosis y, finalmente, veremos sus potenciales aplicaciones.

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.00231

López Pelayo I, Arjona Hernández S, Gutiérrez Romero JM, Laffitte Redondo C. Papel de la hormona antimülleriana en la reproducción. Rev Med Lab 2024;5(2):54-63

Keywords:

Anti-müllerian hormone. Reproduction.
Review.

ABSTRACT

Anti-müllerian hormone (AMH) is a very useful test, but you have to know how to interpret it. More and more requests are made and different applications of this determination have been studied, but the main one is as a marker of ovarian reserve when the patient is going to undergo assisted human reproduction treatment. We will review the physiological functions of the AMH because if we don't understand this part we will not be able to recognize the different uses. Then, we will see preanalytical and analytical aspects that can affect its result. We will also study how AMH behaves in various clinical situations: menstrual cycle, controlled ovarian stimulation, polycystic ovary syndrome or endometriosis and finally, we will see its potential applications.

INTRODUCCIÓN

La hormona antimülleriana (AMH), también conocida como proteína inhibidora de Müller, es un factor de crecimiento peptídico, miembro de la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Esta hormona, cuya producción tiene lugar en las células de Sertoli de los testículos fetales, presenta una función reguladora en la diferenciación del sexo masculino al inducir la regresión de los conductos de Müller, que en el sexo femenino se diferencian en los oviductos, en el útero y en la parte superior de la vagina.

En la mujer, la expresión de AMH está restringida a nivel de un único tipo celular: las células de la granulosa de los folículos ováricos, sobre todo de los preantrales y antrales tempranos. Comienza a producirse a partir de la semana 36 de gestación, tiene un pico después de la pubertad, coincidiendo con la activación del eje gonadal, y va declinando con la edad hasta la menopausia, por lo que su medición se considera predictiva en la determinación de la reserva ovárica.

Durante décadas el significado clínico de la AMH ha estado limitado a su papel crítico en el desarrollo sexual fetal. Sin embargo, en la actualidad se conoce bien el papel de esta hormona en fases reguladoras del proceso de foliculogénesis: reclutamiento inicial de folículos y selección cíclica de dominancia folicular (1).

La AMH tiene un efecto inhibitorio sobre el reclutamiento folicular temprano que impide la entrada de folículos primordiales en el grupo de folículos en crecimiento y, por lo tanto, evita el agotamiento prematuro de folículos/ovocitos. De hecho, en modelos animales desprovistos del gen codificante de la hormona la ausencia de AMH provoca un reclutamiento más rápido de folículos primordiales, lo que da como resultado el agotamiento de la reserva de folículos primarios a una edad más temprana (2).

La AMH también ejerce un efecto inhibitorio sobre el reclutamiento folicular cíclico al reducir la sensibilidad del folículo dominante a la hormona foliculoestimulante (FSH). Además, reduce el número de receptores de hormona luteinizante (LH) en las células de la granulosa, un proceso inducido por la FSH. El efecto inhibitorio de la AMH sobre la sensibilidad de los folículos a la FSH y su implicación en el proceso de reclutamiento folicular viene determinado por su patrón de expresión folicular, ya que las concentraciones de la hormona se reducen gradualmente a medida que aumenta el diámetro de los folículos. De esta forma, la expresión de AMH es mayor en folículos preantrales y antrales tempranos (≤ 4 mm), la expresión desaparece en folículos de tamaño creciente y casi es indetectable en folículos preovulatorios mayores de 8 mm (que son los folículos que experimentan reclutamiento cíclico).

Del mismo modo, se produce un rápido descenso en la expresión de AMH cuando los folículos alcanzan cierto grado de diferenciación en el que son seleccionados para dominancia, momento que se caracteriza por la transición de un estado productor de bajos niveles de estrógenos a uno de rápido aumento en su producción. Esto se debe a que la AMH participa en la regulación de la esteroidogénesis ovárica mediante la inhibición de la expresión de la aromatasa (CYP19A1) inducida por FSH, lo que produce la disminución de las concentraciones de estrógenos intrafoliculares hasta el momento de la selección folicular. En este punto tiene lugar un aumento de estrógenos en los folículos antrales grandes debido a la activación de la aromatasa mediada por FSH. La activación de esta enzima induce la producción de estrógenos que, al unirse al receptor de estrógeno β , inhiben la expresión de la AMH al interactuar con la región promotora de la hormona. Se piensa que cada folículo presenta su propio umbral de concentración de FSH, que debe ser superado para permitir la selección del folículo dominante (Fig. 1).

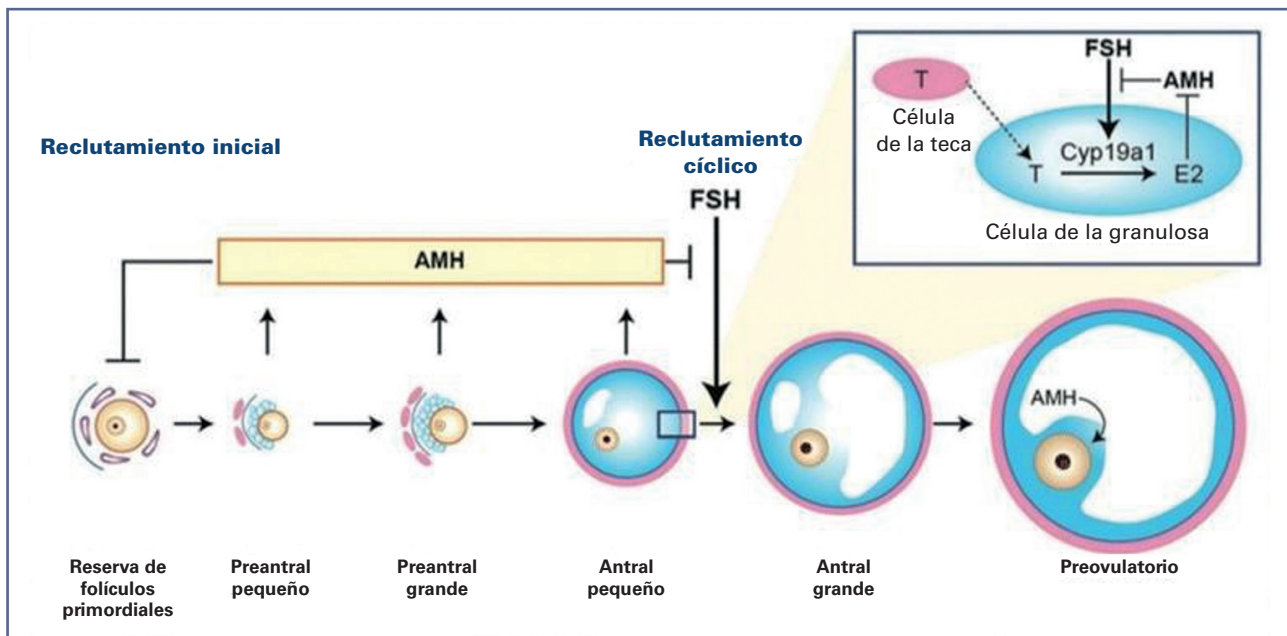


Figura 1 – Acciones de la AMH en el ovario (2).

ASPECTOS PREANALÍTICOS

La medición de AMH no requiere condiciones preanalíticas especiales. Se recomienda seguir las propias del laboratorio que realice la prueba. La muestra para su determinación debe ser preferiblemente suero, aunque también puede medirse en plasma-heparina de litio (3).

Si bien la medición de AMH se percibe como confiable, existen ciertas condiciones relativas a la paciente que pueden alterar los niveles de la hormona:

La raza

El origen étnico se ha asociado con variaciones sustanciales en los niveles de AMH. Numerosos estudios han reportado niveles más altos de esta hormona en mujeres caucásicas en comparación con mujeres de color e hispanas, considerando factores adicionales como la edad, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo o el estado serológico frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La AMH puede ser hasta un 25,2 % menor en mujeres de color frente a las caucásicas. En mujeres hispanas, si bien no existen diferencias estadísticamente significativas, se han descrito niveles de AMH hasta un 24,6 % más bajos que en mujeres caucásicas. Respecto a las mujeres asiáticas, se observan dos tendencias distintas: en comparación con las mujeres caucásicas, las mujeres chinas presen-

tan niveles más altos de AMH hasta los 25 años y, a partir de esta edad, los niveles de AMH tienden a ser menores que en las mujeres caucásicas; sin embargo, esta diferencia no parece presentar significación estadística en el análisis multivariante (4).

Tabaco

Son numerosos los autores que afirman que el tabaco afecta a la reserva y al envejecimiento ováricos. Se ha demostrado que la cotinina, un metabolito principal de la nicotina, se acumula en el núcleo y en el citoplasma de las células de la granulosa, induciendo su apoptosis, lo que proporcionaría una posible explicación a los niveles reducidos de AMH observados en mujeres fumadoras. De este modo, el tabaquismo induciría una disminución más rápida de los niveles de AMH y, por tanto, una menopausia a una edad más temprana. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de AMH entre mujeres fumadoras, exfumadoras y no fumadoras, por lo que, al menos en la actualidad, la relación entre el tabaquismo y marcadores de reserva ovárica como la AMH no es concluyente (5).

Otras causas

Existen situaciones en las que la AMH está falsamente disminuida, como en el hipogonadismo hipogona-

dotropo o el tratamiento con anticonceptivos orales (ACO). En el caso de los ACO, se ha visto que los niveles pueden disminuir desde un 14 % hasta un 55 %, dependiendo del tipo y del tiempo de tratamiento. Otra situación clínica en la que la AMH está disminuida es la obesidad. En este caso el mecanismo se desconoce, pero sí se sabe que no se produce una disminución de la actividad ovárica.

Se ha descrito también que en ciertas alteraciones metabólicas o inflamatorias se modifican los niveles de AMH, aumentándolos o disminuyéndolos.

AMH EN DIVERSAS SITUACIONES CLÍNICAS

Ciclo menstrual

La mayoría de estudios disponibles en la literatura científica sostienen que los niveles de AMH son relativamente estables a través de las fases del ciclo menstrual. Sin embargo, algunos autores defienden la existencia de fluctuaciones sustanciales a lo largo del ciclo: reportan la existencia de niveles séricos más altos durante la fase folicular que durante la fase lútea en mujeres con reserva ovárica normal, alta o baja, por lo que establecen en la fase folicular el momento óptimo para medir los niveles de AMH. Inicialmente, las variaciones de AMH observadas durante el ciclo se consideraron como variabilidad analítica. Sin embargo, existen variaciones biológicas intra- e interciclo que no pueden explicarse únicamente por el análisis (6). Actualmente, se ha descrito que el promedio total de la variabilidad de la AMH intraindividual en el ciclo ovárico es del 20 % y que la variación biológica es al menos el doble de la variación analítica (7). Otros autores sostienen que las oscilaciones en la concentración de AMH a lo largo del ciclo menstrual varían en función de la edad ovárica relativa, que revelaría la existencia de dos patrones de AMH: el patrón de "ovario más joven", con una AMH media más alta y un pico de AMH durante la fase folicular del ciclo, y un patrón de "ovario envejecido", con una AMH media baja, ciclos menstruales más cortos y variación mínima en los niveles de AMH durante el ciclo menstrual, que sugiere una reserva ovárica disminuida. Aun así, a pesar de estos datos, la AMH no se considera ciclo dependiente y puede medirse en cualquier fase del ciclo.

Ciclos de estimulación ovárica

En mujeres sometidas a estimulación ovárica para ciclos de fecundación *in vitro* (FIV) los niveles séricos de AMH disminuyen gradualmente durante la fase folicular. Esta dinámica se ha demostrado tanto en mujeres

normorrespondedoras como en pacientes con baja o alta respuesta. Estos hallazgos son similares cuando se usa FSH recombinante o gonadotropina menopaúsica humana altamente purificada (HP-HMG) en los protocolos con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG) para inducir la ovulación, los niveles de AMH continúan disminuyendo hasta la mitad de la fase lútea y el punto más bajo parece darse 4 días después de la administración de hCG. Posteriormente, la AMH aumenta y vuelve a los niveles iniciales tras dos semanas desde la administración de hCG, independientemente del resultado del tratamiento (embarazo o no).

Los niveles de AMH y su tasa de disminución a lo largo de la estimulación se correlacionan con los resultados de los ciclos de FIV, representados por el número total de ovocitos recuperados, el porcentaje de ovocitos maduros (metafases II) y el número total de embriones (8).

Por tanto, ¿cuándo debe medirse la AMH para obtener resultados fiables?

Debido a las variaciones que presenta esta hormona durante el ciclo de estimulación ovárica, resultaría útil estandarizar el momento del análisis, seleccionando aquel en el que los niveles circulantes de la hormona constituyan un buen predictor de los resultados del tratamiento. En publicaciones recientes, los niveles basales de AMH entre el primer y el tercer día del ciclo muestran una buena correlación con el número de ovocitos recuperados, el número de ovocitos maduros y el número de ovocitos fecundados, aunque deben desarrollarse más investigaciones que evalúen la dinámica de la AMH y su correlación con los resultados de los ciclos de FIV.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

El SOP es uno de los trastornos endocrinos más comunes entre las mujeres en edad reproductiva y afecta al 10-15 % de ellas. La afección es heterogénea y las manifestaciones clínicas pueden incluir síntomas reproductivos, endocrinos o metabólicos, que varían a lo largo de su vida. Los criterios de Róterdam para el diagnóstico de SOP establecen que las mujeres deben cumplir dos de los siguientes tres criterios para ser diagnosticadas: oligo- o anovulación, signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo u ovarios poliquísticos diagnosticados por ecografía, con la exclusión de otros trastornos relevantes (9).

Las mujeres con SOP presentan altas concentraciones de AMH, lo que refleja gran cantidad de pequeños folículos antrales. La sobreproducción de AMH en

el SOP podría deberse a la elevación anormal de LH, andrógenos, insulina y productos finales de glicación avanzada, o disminución, en el caso del receptor de los productos finales de glicación avanzada. Además, es probable que factores genéticos, como variantes en el gen de la fibrodiasplasia osificante progresiva (*ACVR1*), contribuyan a la sobreexpresión de AMH (Fig. 2). El incremento anormal de la hormona disminuye la sensibilidad a la FSH, así como la expresión de aromatasa y la síntesis de estradiol, bloqueando la fase de selección folicular y la formación de un folículo preovulatorio, lo que conduce a anovulación e hiperandrogenismo (9).

El hiperandrogenismo derivado de la resistencia insulínica o el exceso de LH se considera un factor clave de la patología del SOP y se debe al aumento de la síntesis de andrógenos por parte de las células de la teca de los folículos antrales pequeños. Sin embargo, los análisis de testosterona en mujeres en edad reproductiva a menudo son imprecisos. Como la AMH es producida por las células de la granulosa de los mismos folículos antrales pequeños, puede utilizarse como marcador indirecto del grado de hiperandrogenismo intraovárico en estas mujeres. A la luz de estos descubrimientos, es muy posible que una vez se hayan establecido los umbrales diagnósticos, la AMH se conside-

re indispensable para el diagnóstico y la evaluación de la gravedad del SOP (Fig. 3).

Son varias las líneas de evidencia que demuestran una relación causal entre la reducción de los niveles séricos de AMH y la mejoría clínica del SOP en respuesta al tratamiento, lo que refuerza aún más la implicación de la AMH en la fisiopatología del SOP. Así pues, se ha observado una disminución significativa en las concentraciones de AMH tras el tratamiento con metformina, citrato de clomifeno o perforación laparoscópica, entre otros.

Por tanto, ¿podría constituir la inhibición de la AMH una estrategia terapéutica para el tratamiento del SOP? Inhibir la acción de la AMH mediante anticuerpos o antagonistas específicos podría resultar clínicamente útil en la mejora de varios aspectos del síndrome.

El posible uso de un anticuerpo que bloquee la acción de la AMH o de su receptor en el ovario puede tener consecuencias similares a las de la desactivación del gen AMH o su receptor en ratones. De este modo, cabría esperar un aumento en el número de folículos primordiales reclutados, una mayor sensibilidad del folículo antral a la FSH y, en consecuencia, una mejoría en la disfunción ovulatoria. Además, debido a la acción inhibitoria de la AMH sobre la expresión de la aroma-

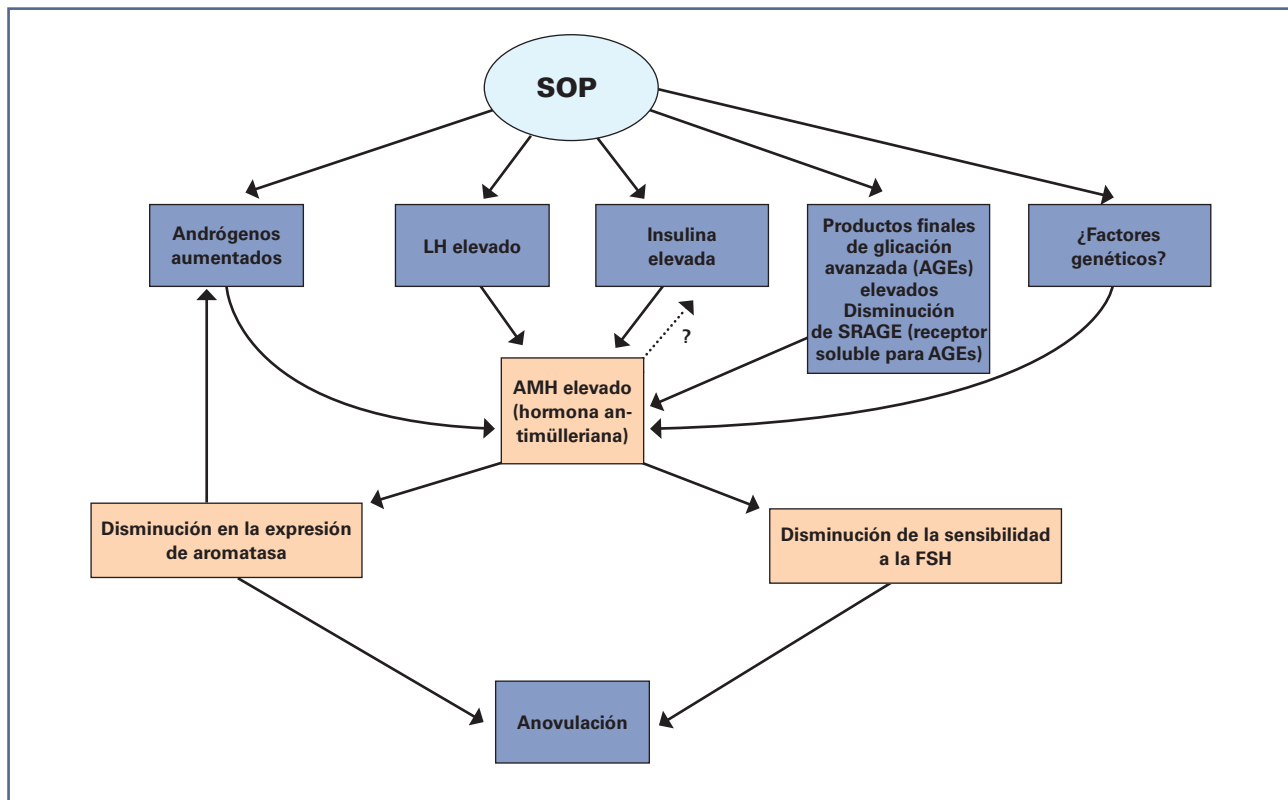


Figura 2 – Factores que conducen a la elevación de AMH y consecuencias de su sobreproducción (10).

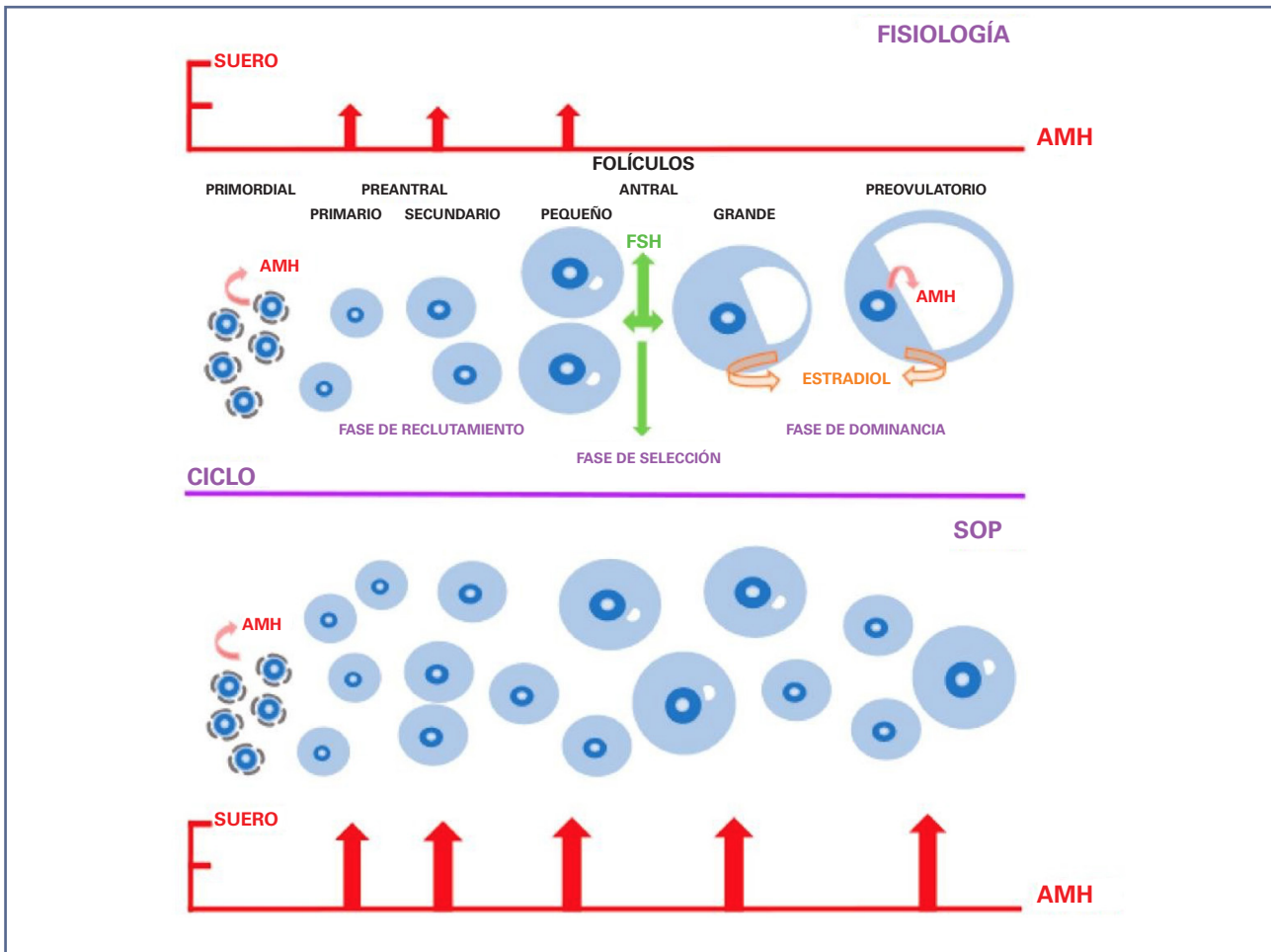


Figura 3 – Papel de la AMH en la fisiopatología del SOP (9).

tasa, su inhibición induciría una mayor conversión de andrógenos en estrógenos y una mejora del hiperandrogenismo. Sin embargo, aunque existen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor ovárico de AMH, aún no existen estudios que evidencien su potencial utilidad en el tratamiento del SOP.

Endometriosis

La endometriosis es una entidad clínica que afecta a las mujeres durante su edad reproductiva y, a menudo, se asocia con infertilidad. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la luz uterina debido a un mayor reflujo tubárico durante la menstruación, que da lugar a la implantación de células endometriales en otras zonas, con el posterior desarrollo de la enfermedad.

La localización más frecuente es la ovárica. Puede afectar a la reserva folicular y dar lugar a una forma

de insuficiencia ovárica incipiente, que se considera un signo temprano de agotamiento ovárico avanzado en mujeres jóvenes. Estos hallazgos sugieren que la AMH podría utilizarse en el seguimiento de pacientes con endometriosis con el fin de evaluar la disminución de la reserva ovárica (11).

Las mujeres afectadas de endometriosis ovárica presentan niveles más bajos de AMH, así como una tasa más rápida de disminución de AMH en comparación con mujeres sanas. El mecanismo fisiopatológico a través del cual las pacientes con endometriosis presentan una reserva ovárica menor parece ser la inflamación crónica, así como alteraciones inmunológicas. De este modo, la respuesta inflamatoria causada por la enfermedad podría conducir a la disfunción folicular, disminuyendo la calidad o la cantidad de la reserva folicular. Esto da como resultado una ventana reproductiva más corta, así como un inicio más temprano de la menopausia, que conlleva consecuencias a largo plazo para la salud de la mujer con endometriosis.

ASPECTOS ANALÍTICOS EN LA DETERMINACIÓN DE AMH

La AMH es una glicoproteína homodimérica con un peso molecular de 140 kDa, compuesta por dos monómeros N-terminales de 55 kDa cada uno, que constituyen la prorregión, y dos C-terminales de 12,5 kDa cada uno, correspondientes a la región madura, y, por tanto, biológicamente activos, que pueden obtenerse por procesamiento proteolítico de la proteína completa. En circulación, los homodímeros N- y C-terminales se asocian en un complejo covalente mediante enlaces disulfuro para formar la hormona AMHNC biológicamente activa de 140 kDa, que es glicosilada y secretada. Este complejo covalente representa la forma bioactiva más potente de AMH, que puede unirse de manera óptima al receptor II de AMH (Fig. 4).

En la actualidad se dispone de múltiples inmunoensayos para cuantificar la AMH sujetos a una gran variabilidad analítica debido a la falta de un estándar internacional, al empleo de diferentes anticuerpos y a la presencia de interferentes o distintos límites de detección. Esta variabilidad interensayo implica diferencias en los puntos de corte de la AMH y, posteriormente, en la toma de decisiones clínicas en el contexto de tratamientos de fertilidad.

La inexistencia de un estándar internacional es uno de los principales problemas que dificultan la comparación de ensayos de AMH, lo que provoca la variación de las curvas de calibración entre los diferentes inmunoensayos y contribuye a la variación observada en la medición

de AMH entre ellos. La ausencia de ensayos calibrados uniformemente limita el desarrollo de puntos de corte de AMH estandarizados necesarios para mejorar la seguridad del paciente y evitar interpretaciones erróneas por parte de los clínicos que desconocen esta variabilidad.

Por otro lado, la tecnología de inmunoensayo existente detecta las isoformas biológicamente activas e inactivas de AMH. Por tanto, el valor de AMH total puede sugerir falsamente un aumento de la fracción bioactiva de la hormona, provocando la clasificación errónea de las pacientes. Asimismo, los anticuerpos patentados a día de hoy muestran sensibilidad y especificidad diferentes en la detección de las distintas isoformas de AMH en función del epítipo al cual se dirijan. Es necesario lograr un consenso sobre las isoformas de AMH biológicamente relevantes para así mejorar la especificidad en la detección de AMH y la uniformidad entre ensayos. Además, almacenamientos prolongados y ciclos de congelación / descongelación producen cambios moleculares y alteran las isoformas, lo que modifica la capacidad de los anticuerpos para detectarlas.

Por último, los inmunoensayos disponibles presentan una gran variedad de interferencias analíticas, entre las que se encuentran anticuerpos heterófilos, anticuerpos antianimales humanos, proteínas séricas, fármacos y sus metabolitos o índices séricos anómalos (hemólisis, lipemia e hiperproteinemia), que han de conocerse perfectamente para la correcta interpretación de los resultados obtenidos.

Con todos estos datos podemos concluir que los resultados no pueden intercambiarse entre laboratorios.

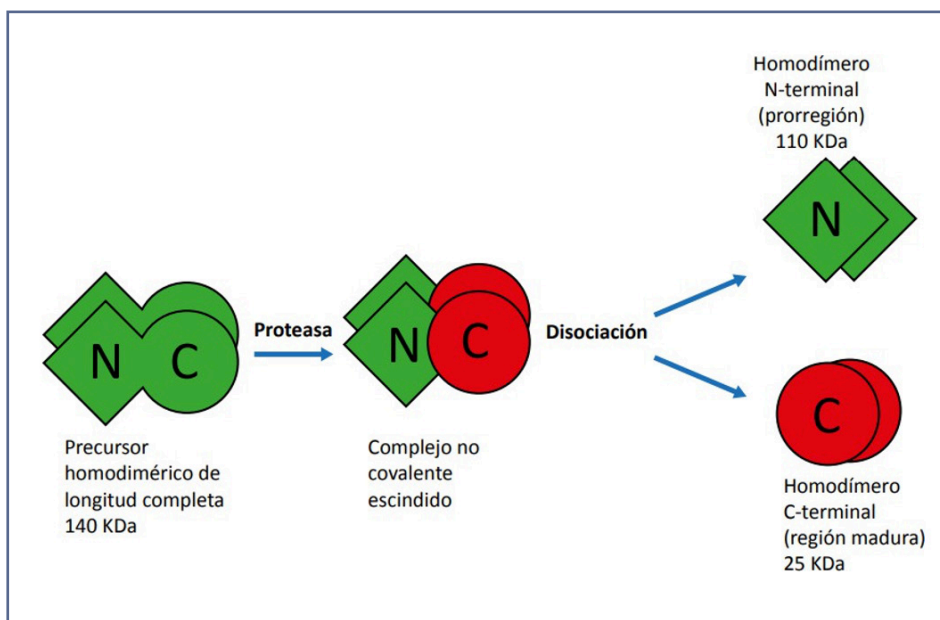


Figura 4 – Estructura de la AMH (12).

POTENCIALES APLICACIONES DE LA AMH

AMH y reserva ovárica

Por definición, la reserva ovárica está constituida por la cantidad de folículos primordiales, que disminuyen con la edad. Dado que no existe un marcador sérico que pueda medir directamente el número de folículos primordiales, un marcador que refleje el número de folículos en crecimiento es actualmente el mejor indicador del valor cuantitativo de la reserva ovárica. La AMH refleja el número de folículos preantrales y antrales tempranos con bastante exactitud, por lo que se considera un buen marcador indirecto de la reserva ovárica. Esto ha generado confusión e incluso una mala interpretación de este concepto. Por tanto, para hacer una diferenciación clara entre el grupo de folículos primordiales en reposo y el grupo de folículos en crecimiento, se ha sugerido el término de reserva ovárica funcional (FOR). FOR constituye el pool de folículos de 2 a 5 mm de diámetro, de los que uno está destinado a ser seleccionado por la FSH y ovular. Este grupo de folículos en crecimiento se conoce como folículos productores de AMH y, por tanto, los niveles séricos de esta hormona reflejan directamente la FOR. La importancia de distinguir entre reserva ovárica y FOR en la interpretación del valor de AMH radica en que, por ejemplo, los niveles de AMH se mantienen constantes a edades más jóvenes, a pesar de la continua disminución del número de folículos primordiales, y solo a edades más avanzadas reflejan el número de folículos primordiales, no solo el de los folículos en crecimiento. De este modo, la concentración sérica de AMH refleja la FOR a todas las edades, y solo en edades reproductivas mayores también puede reflejar la reserva ovárica.

Los niveles circulantes de AMH se correlacionan con el número de folículos maduros y con las concentraciones de la hormona en fluido folicular; además, en mujeres en edad fértil permiten estimar la reserva ovárica con mayor sensibilidad y especificidad que la FSH, el estradiol y la inhibina B, ya que, a diferencia de estas, actúa principalmente a nivel paracrino y no participa en los mecanismos de retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

Se ha demostrado que los niveles séricos de AMH se hallan notablemente disminuidos en mujeres con insuficiencia ovárica sintomática. De hecho, la AMH está emergiendo como marcador sérico precoz para la detección de aquellas mujeres con riesgo de sufrir disminución de la reserva ovárica o insuficiencia ovárica primaria o prematura antes de que estas sean clínicamente evidentes, pues mujeres con valores de FSH dentro de la normalidad presentan valores de AMH indicativos de baja reserva ovárica, lo que cons-

tituye una herramienta diagnóstica fundamental en la detección precoz de la insuficiencia ovárica prematura (13) (Fig. 5).

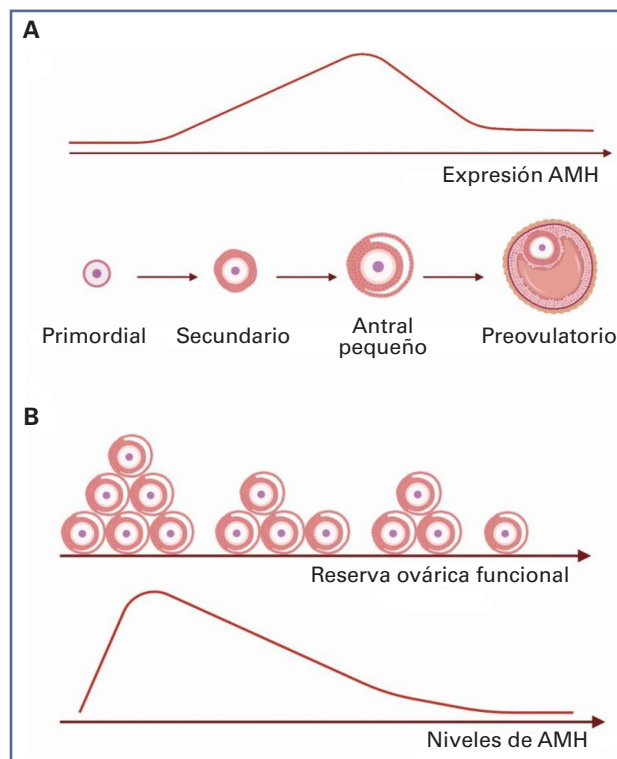


Figura 5 – Concentración de la AMH en relación con la folículo-génesis y la reserva ovárica (13).

AMH frente a recuento de folículos antrales (RFA)

Se sabe que el número y la calidad de los ovocitos disminuyen con la edad; sin embargo, existen grandes variaciones entre individuos en la reserva ovárica, al igual que en la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas, incluso entre mujeres de la misma edad. Las mujeres con una reserva ovárica baja tienen más probabilidades de “respuestas deficientes”. En el otro extremo del espectro, las mujeres con una reserva ovárica alta tienen un mayor riesgo de respuesta ovárica excesiva, que puede provocar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), un resultado adverso iatrogénico potencialmente grave que ocurre hasta en el 30 % de los ciclos de FIV.

Además, en función del tipo de respuesta esperada las pacientes pueden someterse a un tratamiento con antagonista frente a agonista de la GnRH u otros protocolos y ajustes de dosis de FSH. Por tanto, se necesitan predictores de reserva ovárica precisos y confiables para identificar a las pacientes susceptibles

de sufrir una respuesta deficiente o una hiperrespuesta al tratamiento, así como para guiar a los clínicos en la selección de la dosis óptima de gonadotropinas en la estimulación ovárica. Aunque aún no se ha descubierto un marcador de reserva ovárica sin limitaciones, tanto el RFA como la AMH presentan un buen valor predictivo. RFA es el número de folículos antrales presentes en los ovarios y detectables por ecografía transvaginal. El RFA está fuertemente relacionado con los niveles circulantes de AMH, ya que la hormona es producida por los propios folículos antrales.

Un factor importante en el uso de predictores de respuesta ovárica es establecer los marcadores más sensibles y los puntos de corte aceptables para estos marcadores, definiendo estos como aquellos valores que pueden distinguir con suficiente precisión a las mujeres normorrespondedoras de aquellas que probablemente presenten respuestas anormales al tratamiento de estimulación ovárica (respondedoras pobres o hiperrrespondedoras). La prueba de reserva ovárica ideal debe ser reproducible, con una variabilidad interciclo e intraciclo limitada y demostrar una alta especificidad para minimizar el riesgo de categorizar incorrectamente a las mujeres con reserva ovárica disminuida. Ninguna medida de la reserva ovárica es perfecta; sin embargo, tal y como se ha indicado anteriormente, tanto el RFA como la AMH tienen un buen valor predictivo. No obstante, ambos presentan una variabilidad considerable en los puntos acordados de corte. Además, aunque son los mejores marcadores predictivos disponibles de reserva ovárica, ninguno es completamente fiable, con una tasa de falsos positivos comprendida entre el 10 % y el 20 %. Aunque algunos autores proponen la AMH como potencial marcador sustitutivo del RFA debido a la objetividad de los valores y a la posibilidad de realizar la prueba en cualquier momento del ciclo menstrual, la mayoría de la evidencia actual sobre la AMH y el RFA establece que son complementarios y destaca el papel de ambos en la predicción de la respuesta ovárica y en la posterior individualización de la estrategia terapéutica. Así pues, la integración de ambos parámetros podría constituir la mejor alternativa para proporcionar una evaluación completa de la reserva ovárica.

AMH y menopausia

En el mundo occidental ha aumentado la edad a la que una mujer decide tener su primer hijo, y con ello también, el riesgo de infertilidad involuntaria relacionada con la edad. Los niveles séricos de AMH se reducen sustancialmente con la edad, lo que refleja la disminución en el número de folículos (a todas las edades

es un buen marcador de folículos en crecimiento y en edades más avanzadas incluyen los folículos primordiales), con una mayor correlación que la inhibina B, la FSH y el estradiol, por lo que se ha aceptado como marcador de envejecimiento ovárico e incluso como potencial predictor de la edad de la menopausia (14). Actualmente la interpretación clínica es cualitativa: las mujeres con AMH sérica muy baja o muy alta para su edad tienen más probabilidades de entrar en la menopausia antes o después de la media, respectivamente. Sin embargo, los modelos para predecir la edad menopáusica en función de los niveles circulantes de AMH arrojan resultados contradictorios, y es que se ha demostrado que la determinación de AMH puede ayudar en la predicción de la edad de la menopausia únicamente en mujeres de edad avanzada. No obstante, este hallazgo carece de relevancia clínica, ya que la predicción de la edad menopáusica resultaría clínicamente útil en mujeres más jóvenes que desean saber si pueden entrar en la menopausia a una edad relativamente temprana.

La mayoría de los modelos de predicción se basan en una sola medición de AMH y asumen un patrón de disminución estándar, aunque la tasa de disminución de AMH es específica para cada mujer. Una forma potencial de evitar la limitación en la predicción de la menopausia con una sola medición de AMH es obtener la tasa de disminución de la hormona. Estudios recientes concluyen que las mediciones longitudinales de AMH sugieren que es posible que esta no siga una tendencia de disminución uniforme. Por tanto, se ha sugerido que el uso de patrones de disminución individuales de AMH podría mejorar la predicción de la edad de la menopausia.

Según los estudios actuales, el valor predictivo de la AMH sérica para la edad de la menopausia sigue siendo controvertido. Así pues, se requieren más estudios de validación que incorporen variables adicionales para determinar umbrales o patrones de disminución de AMH específicos para la predicción de la edad menopáusica.

AMH como predictor de embarazo y recién nacido vivo (RNV)

El papel de la AMH en la predicción del embarazo aún está en debate. Dado que la AMH sérica se correlaciona fuertemente con la producción de ovocitos, es plausible que también se asocie con resultados cualitativos relativos a la estimulación ovárica. Sin embargo, mientras algunos estudios han demostrado asociación entre AMH e implantación, embarazo o RNV después de un tratamiento de reproducción asistida, otros no

han encontrado asociación. La evidencia actual sugiere que la AMH presenta cierta asociación con la implantación y el embarazo clínico, pero su capacidad predictiva es débil, tanto en embarazo tras ciclo de FIV como en embarazo espontáneo. No obstante, se ha observado una mejor capacidad predictiva para RNV en mujeres con baja reserva ovárica, por lo que podría tener alguna utilidad clínica para asesorar a las mujeres con baja reserva ovárica respecto a sus tasas de embarazo, aunque se necesitan más estudios que verifiquen esta observación.

En conjunto, la AMH parece ser un predictor deficiente de los resultados cualitativos de las técnicas de reproducción asistida, como la implantación, el embarazo y el RNV. Esto sugiere que otros factores, además de la reserva ovárica (reflejada por la AMH), probablemente afecten a las posibilidades de embarazo. La AMH es un marcador cuantitativo, pero no refleja la calidad ovocitaria o la integridad genética del óvulo y, por consiguiente, la calidad del embrión. Así, la AMH no puede considerarse como un marcador de fertilidad; la edad es el mejor predictor de embarazo. Además, en las tasas de embarazo y RNV también influye el protocolo de estimulación, la técnica de transferencia y la receptividad del endometrio, que pueden desempeñar un papel importante (15).

CONCLUSIONES

Podemos considerar a la AMH como un buen marcador cuantitativo de reserva funcional que no refleja la calidad ovocitaria y, por consiguiente, la embrionaria. Así, resulta complicado utilizarlo como predictor de embarazo tanto en tratamientos de FIV como en embarazo espontáneo.

La AMH, además, como marcador de reserva ovárica debe interpretarse junto con el RFA, puesto que existe una variabilidad biológica y analítica asociada; esta variabilidad analítica se debe en gran parte a la falta de un estándar internacional. Dentro de la variabilidad biológica, aunque sabemos que no es ciclo dependiente, existen factores como la raza, la obesidad o alteraciones metabólicas / inflamatorias que pueden alterar los resultados.

Finalmente, se necesitan más estudios para utilizar la AMH como biomarcador para el diagnóstico del SOP o predictor de la edad de la menopausia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seifer DB, Maclaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007;88(3):539-46. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.02.014
2. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-85. DOI: 10.1093/humupd/dmt062
3. Vrzáková R, Šimánek V, Topolčan O, Vurm V, Slouka D, Kučera R. The Stability of the Anti-Müllerian Hormone in Serum and Plasma Samples under Various Preanalytical Conditions. *Diagnostics* 2023;13(8):1501. DOI: 10.3390/diagnostics13081501
4. Kotlyar AM, Seifer DB. Ethnicity/Race and Age-Specific Variations of Serum AMH in Women-A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;9(11):593216.
5. Bhide P, Timlick E, Kulkarni A, Gudi A, Shah A, Homburg R, et al. Effect of cigarette smoking on serum anti-Mullerian hormone and antral follicle count in women seeking fertility treatment: a prospective cross-sectional study. *BMJ Open* 2022;12(3):e049646. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049646
6. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, Wijdeveld ME, Van Disseldorp J, Van Dulmen-den Broeder E, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;24(6):664-9. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.02.023
7. Gorkem U, Kucukler FK, Togrul C, Gungor T. Anti-Müllerian hormone exhibits a great variation in infertile women with different ovarian reserve patterns. *Aust NZ J Obstet Gyn* 2017;57(4):464-8. DOI: 10.1111/ajo.12625
8. Siddiqui QA, Anjum S, Zahra F, Yousuf SM. Ovarian reserve parameters and response to controlled ovarian stimulation in infertile patients. *Pak J Med Sci* 2019;35(4):958-62. DOI: 10.12669/pjms.35.4.753
9. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, Suchta K, Duszewska A, Smolarczyk K, et al. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *Int J Mol Sci* 2021;22(22):12507. DOI: 10.3390/ijms222212507
10. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2016;33:15-28. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.04.007
11. Pacchiarotti A, Frati P, Milazzo GN, Catalano A, Gentile V, Moscarini M. Evaluation of serum anti-Mullerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:62-4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.10.003
12. Henao-Ochoa C, Lasprilla-Tovar JD, Alfaro-Velásquez JM, Campuzano-Maya G. Clinical utility of the measurement of the Anti-müllerian hormone in women. *Medicina & Laboratorio* 2017;23:213-36. DOI: 10.36384/01232576.37
13. Moolhuijsen L, Visser J. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):3361-73. DOI: 10.1210/clinem/dgaa513
14. Leader B, Baker VL. Maximizing the clinical utility of antimüllerian hormone testing in women's health. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26(4):226-36. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000087
15. Zhang Y, Wang L, Zhao S, Zhang C, He Q, Liao A. Predictive value of anti-Müllerian hormone on pregnancy outcomes in in-vitro fertilization/ intracytoplasmic single sperm injection patients at different ages. *Arch Gynecol Obstet* 2021;304(6):1611-20. DOI: 10.1007/s00404-021-06108-5



Caso Clínico

Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

Ahlam Hachmaoui Ridaoui

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Recibido: 11/02/2024
Aceptado: 03/05/2024

Correspondencia: Ahlam Hachmaoui Ridaoui. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Campus de Teatinos, s/n. Puerto de la Torre. 29010 Málaga
e-mail: ahlam.hachmaoui.sspa@juntadeandalucia.es

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de una paciente de 50 años, clínicamente estable, que inicialmente acude a Urgencias debido a la aparición de adenopatías en la ingle izquierda y, posteriormente, por la aparición de adenopatías submaxilares bilaterales. Además, refiere episodios de sudoración profusa vespertina sin fiebre.

Se realiza una analítica por vía urgente en la que se evidencia una neutropenia con desviación hacia la izquierda. Por ello, se solicitó un frotis en la sangre periférica, en el que se observó un 12 % de monocitos, la presencia de un 52 % de células inmaduras de tipo blástico monocitoide con citoplasma variable basófilo agranular, núcleos de cromatina laxa con nucleolos y algunos blastos presentaban vacuolas citoplasmáticas. Ante estos hallazgos, se ingresó a la paciente en el Servicio de Hematología debido a la alta sospecha de leucemia aguda o linfoma de Burkitt.

Por su parte, en la citometría de flujo en la médula ósea se observó la presencia de un 12 % de población linfoide (un 5,5 % de linfocitos B y un 4,6 % de linfocitos T), un 4,3 % de población mieloide y un 83 % de células inmaduras mieloides con expresión de los marcadores CD33+, CD117+ y CD34-, expresión aberrante de CD56+ muy intensa y CD7+ débil. Estos hallazgos conducían hacia una leucemia mieloblástica aguda con un fenotipo muy inespecífico que no permitía una clara clasificación según los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2016), por lo que se envió muestra de sangre periférica y de médula ósea al laboratorio externo.

En los resultados se obtuvo un 70 % de blastos de línea plasmocitoide, lo que permitió la confirmación del diagnóstico de neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. Actualmente, la paciente está siendo tratada con ciclos de quimioterapia de hiper-CVAD y está respondiendo de forma favorable al tratamiento.

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

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00208

Hachmaoui Ridaoui A. Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. Rev Med Lab 2024;5(2):64-65

DISCUSIÓN

La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides (NBCDP) es un tipo de leucemia aguda poco frecuente. Solo representa el 0,7 % de los linfomas y menos del 1 % de todas las leucemias agudas.

Es una patología muy agresiva, de muy mal pronóstico, que suele presentarse con una clínica cutánea predominante caracterizada por la formación de nódulos violáceos aislados acompañados de pápulas similares a hematomas, nódulos diseminados, eritemas, hiperpigmentación o ulceración localizada; en algunos casos aparecen adenopatías con afectación concomitante o posterior de la médula ósea, del hígado, del bazo y de los ganglios linfáticos, así como del sistema nervioso central (SNC). Esta neoplasia deriva de los precursores de las células dendríticas plasmocitoides (CDp).

La NBCDP presenta una mayor incidencia en pacientes varones con edad superior a los 60-70 años, mientras que el 10 % de los casos descritos se han manifestado en pacientes en edad pediátrica.

El diagnóstico de esta patología requiere la realización de una biopsia de las zonas afectadas e inmunofenotipado. La biopsia cutánea muestra la presencia de un infiltrado difuso de células blásticas de un tamaño mediano muy parecido a linfoblastos o mieloblastos. En cuanto a los criterios inmunohistoquímicos, destacan la expresión de los marcadores CD123, CD4 o CD56 junto con la expresión ausente de CD3, CD14, CD19 y CD34, lisozima y mieloperoxidasa, lo que permite su diagnóstico diferencial con otros linfomas cutáneos y leucemias agudas.

Esta patología presenta características similares a otras neoplasias; por ello, hay que realizar un adecuado diagnóstico diferencial que incluye la leucemia mielomonocítica crónica, el linfoma de células T/NK extraganglionar de tipo nasal, la leucemia mieloide aguda (LMA), el linfoma de células T y el linfoma cutáneo de células T.

En el manejo y en el tratamiento de la NBCDP se ha estudiado el uso del fármaco conocido como tagraxofusp, que se trata de una terapia dirigida a CD123. Es el único fármaco empleado para pacientes mayores de 2 años. Este fármaco se encuentra aprobado para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y de la leu-

cemia linfocítica aguda. Tagraxofusp destaca por varios inconvenientes, como su elevada toxicidad y una tasa de supervivencia baja, por lo que su uso en la clínica es reducido. Por ello, para evitar estos efectos nocivos en los pacientes, se ha implantado la quimioterapia hiper-CVAD, que incluye determinados fármacos, entre los que destaca la ciclofosfamida, el sulfato de vincristina, el clorhidrato de doxorubicina, la dexametasona, el metotrexato y la citarabina. Esta quimioterapia se emplea como primera línea en pacientes diagnosticados de NBCDP. En los pacientes en remisión tras la primera línea de quimioterapia hay que considerar el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH), ya que ofrece una mayor tasa de supervivencia a largo plazo.

El pronóstico de esta enfermedad sigue siendo desfavorable. La media de supervivencia ronda entre los 8 y los 12 meses después del tratamiento con quimioterapia, mientras que tras el tratamiento con tagraxofusp se ha visto que la supervivencia oscila entre los 14 y los 15 meses aproximadamente.

PUNTOS A RECORDAR

- La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides (NBCDP) es un tipo de leucemia aguda poco frecuente que puede llegar a compartir características morfológicas y genotípicas con otros linfomas o leucemias, como la leucemia mieloide aguda monocítica.
- El adecuado diagnóstico de esta neoplasia permitirá una adecuada implantación del tratamiento, lo que permite una mejoría en la tasa de remisión y de supervivencia.
- La interacción entre el laboratorio clínico y los clínicos es de vital importancia para la toma conjunta de decisiones y el aporte de información adicional.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Khoury JD. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Curr Hematol Malig Rep* 2018;13(6):477-83. DOI: 10.1007/s11899-018-0489-z
2. Riaz W, Zhang L, Horna P, Sokol L. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: update on molecular biology, diagnosis, and therapy. *Cancer Control* 2014;21(4):279-89. DOI: 10.1177/107327481402100404



Caso Clínico

Fiebre y mialgias de larga evolución

Long evolution episodes of fever and myalgia

Cristina Urrutia González

Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Recibido: 19/02/2024
Aceptado: 28/04/2024

Correspondencia: Cristina Urrutia González. Hospital Universitario de Navarra.
C/ de Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona
e-mail: cristinaurrutiaglez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de un paciente varón de 42 años que es derivado a Medicina Interna desde su médico de Atención Primaria por una elevación mantenida de transaminasas con valores en torno a 100 U/L para la aspartato-aminotransferasa (AST) y 250 para la alanina-aminotransferasa (ALT) y creatina-cinasa en 2000 U/L en la analítica, junto con un cuadro de mialgias y febrícula de 10 años de evolución.

El paciente refiere que en 2008 comenzó un cuadro de mialgias de siete días de duración con predominio en los gemelos, la espalda y los muslos de carácter recurrente cada 15 días.

Asocia lesiones cutáneas en forma de roncha en la cara dorsal de la mano izquierda y artralgias generalizadas en hombros, codos, rodillas y muñecas, así como fatiga de predominio en bíceps y muslos. También presenta un cuadro mantenido de febrícula de hasta 38 °C.

CASO CLÍNICO

A la vista de los síntomas se lleva a cabo una biopsia muscular en bíceps braquial que no presenta alteraciones, así como una resonancia magnética para descartar enfermedad de Pompe. Se lleva a cabo también un TAC abdominotorácico y un estudio genético para descartar fiebres periódicas y enfermedad de Gaucher.

Con el diagnóstico de presunción de espondiloartropatía se inicia tratamiento con prednisona de 30 mg, 5-ASA y metotrexato. Ante la falta de respuesta se incrementa la dosis.

Sin embargo, el informe de Genética en el estudio de fiebres periódicas recurrentes indica el hallazgo de una variante de significado incierto que merece especial mención: la variante p.(Arg92Gln) del gen *TNFRSF1A*. Esta variante se ha descrito en la literatura médica como una variante de baja penetrancia causante de un síndrome autoinflamatorio asociado al factor de necrosis tu-

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de interés.

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00209

Urrutia González C. Fiebre y mialgias de larga evolución. Rev Med Lab 2024;5(2):66-68

moral. Conlleva la existencia de un fenotipo más leve en los pacientes portadores con respecto a los portadores de otras mutaciones y la ausencia de segregación intrafamiliar de esta variante de la enfermedad.

Gracias a este hallazgo el paciente es diagnosticado de síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS, del inglés *Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic Syndrome*), refractario a tratamiento con esteroides. Por ello se comienza con un tratamiento de segunda línea con anakinra, tocilizumab y etanercept, todos ellos con baja respuesta. Finalmente se le pauta canakinumab, al que tiene buena tolerancia. Tras el diagnóstico y el tratamiento las analíticas mejoran de forma parcial: disminuyen la aldolasa, de valores de 25 a 12 U/L; la CK, de 2000 a 1000 U/L; la ALT, a 149, y la AST, a 75 U/L.

DISCUSIÓN

El síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral es un síndrome autoinflamatorio que forma parte de los trastornos autoinflamatorios, un grupo distinto de los trastornos reumáticos que cursa con la desregulación del sistema inmune innato.

Hasta su descripción como entidad propia, solo se conocían trastornos autoinflamatorios como la fiebre mediterránea familiar (FMF) y el síndrome TRAPS de herencia dominante. En la actualidad se conocen más de 30 genes que originan enfermedades autoinflamatorias de herencia mendeliana.

Los pacientes presentan inflamación sistémica crónica o recurrente que afecta a distintos órganos y tejidos, como la piel, las articulaciones y los huesos, el tracto gastrointestinal, el hígado o los ojos.

El cuadro de presentación más habitual se caracteriza por episodios prolongados y recurrentes de fiebre, dolor abdominal o en el pecho, artralgias, mialgias y eritemas. La complicación más grave es el desarrollo de amiloidosis sistémica, que se manifiesta por síndrome nefrótico y proteinuria, que puede desembocar en un fallo renal.

Está causado por variantes en el gen *TNFRSF1A*, localizado en el cromosoma 12, que codifica al receptor 1 del factor de necrosis tumoral. Este gen comprende 10 exones codificantes que dan como resultado una proteína transmembrana de tipo II que, por procesamiento proteolítico, puede extinguirse y formar moléculas solubles similares a citoquinas.

Aunque el mecanismo causante de la enfermedad no está completamente claro se cree que se debe a la acumulación de proteínas mutantes, que conlleva un estrés del retículo endoplásmico y un aumento de la

respuesta inflamatoria que llevan a la activación de distintos mecanismos inmunes.

Los nuevos criterios para el diagnóstico de este síndrome incluyen la confirmación de mutación en *TNFRSF1A* y al menos uno de los siguientes criterios: episodio de más de siete días de duración de mialgia, *rush* migratorio o edema periorbital. Sin embargo, también se han dado casos de TRAPS en los que no se ha confirmado la presencia de una mutación que lo cause.

Antiguamente este síndrome se trataba con inmunomoduladores como colchicina (efectiva en el caso de FMF), metotrexato o ciclosporina, con mínimos beneficios.

Los corticoesteroides a muy altas dosis consiguen reducir la inflamación; sin embargo, no son efectivos para prevenir el desarrollo de amiloidosis o para reducir la intensidad y la frecuencia de los ataques.

El primer inhibidor de TNF-alfa utilizado fue etanercept, que produce una disminución significativa de los síntomas, así como de la frecuencia y de la duración de los ataques. Además, también ha demostrado su eficacia en la prevención de amiloidosis en algunos pacientes. También se han utilizado otros, como adalimumab o infliximab, que, paradójicamente, han causado el empeoramiento en algunos pacientes.

Tocilizumab, un inhibidor de IL-6, también ha demostrado su eficacia en algunos pacientes no respondedores a inhibidores de TNF-alfa o IL-1. Anakinra, un antagonista recombinante del receptor de la interleucina 1, también ha demostrado la disminución de los marcadores de inflamación, así como de las complicaciones asociadas a la enfermedad.

Finalmente, canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL1beta, ha demostrado ser el tratamiento más eficaz para el síndrome TRAPS, al reducir la actividad inflamatoria, prevenir la aparición de amiloidosis y frenar la progresión del daño orgánico.

PUNTOS A RECORDAR

- Las alteraciones analíticas que cursan con aumentos de CK y transaminasas deben estudiarse hasta llegar a un diagnóstico etiológico, ya que su demora puede disminuir la calidad y la esperanza de vida de los pacientes al no tener un diagnóstico y un tratamiento adecuados.
- En estas alteraciones (mialgias, febrícula o aumento de CK) se establece un diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Pompe, la enfermedad de Gaucher y las fiebres periódicas, para lo que el estudio genético constituye una herramienta fundamental.
- El TRAPS es una de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas más comunes y es

importante su diagnóstico para evitar y prevenir la progresión del daño orgánico o la amiloidosis.

- Los fármacos biológicos que bloqueen mediadores inmunespecíficos, como el TNF-alfa o la IL-1beta, son efectivos. El canakinumab es el que mejor respuesta presenta.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I. Revisiting TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Current Perspectives. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3263. DOI: 10.3390/ijms21093263
2. Pettersson T, Kantonen J, Matikainen S, Repo H. Setting up TRAPS. *Ann Med* 2012;44(2):109-18. DOI: 10.3109/07853890.2010.548399

Imagen/Infografía**Cristales de nitrofuratoína en orina***Nitrofurantoin crystals in urine**Esperanza Lepe-Balsalobre, Sandra Fuentes-Cantero, Marta Rico-Rodríguez*

Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital de Riotinto. Minas de Riotinto, Huelva

Recibido: 27/03/2023
Aceptado: 14/06/2023**Correspondencia:** Sandra Fuentes Cantero. Laboratorio Clínico. Planta baja.
Hospital de Riotinto. Avda. de la Esquila, 5. 21660 Minas de Riotinto, Huelva
e-mail: sanfuca@gmail.com

Se presenta el caso de una paciente de 21 años de edad, sin antecedentes personales de interés, en tratamiento con nitrofurantoína durante 5 días por disuria. Acude al servicio de urgencias por presentar persistencia del dolor a pesar del tratamiento antibiótico. Se solicitan estudios analíticos, entre los que se encuentra el uroanálisis. La visualización microscópica del sedimento urinario revela la presencia de múltiples cristales incoloros en forma de pinzas con distribución aleatoria y con elevada birrefringencia (Fig. 1). Esta apariencia está descrita en la literatura y es sugestiva de cristaluria de origen medicamentoso. Posteriormente se confirma su origen por cromatografía líquida de intercambio catiónico (1,2).

En concreto, la nitrofurantoína es un antiinfeccioso que actúa inhibiendo varios sistemas enzimáticos en bacterias gramnegativas. Se excreta principalmente por vía renal (filtrado por túbulos proximales), lo que implica que factores como dosis altas, diuresis disminuidas o alcalosis urinaria puedan provocar una reducción en la solubilidad de este tipo de fármacos en la orina (3).

La cristaluria de etiología medicamentosa no es un hallazgo frecuente en el estudio del sedimento urinario y puede llegar a originar fracaso renal agudo debido al daño tubular provocado por la precipitación de estos cristales. Este caso ilustra la importancia de la identificación del origen de la cristaluria, lo que permite una

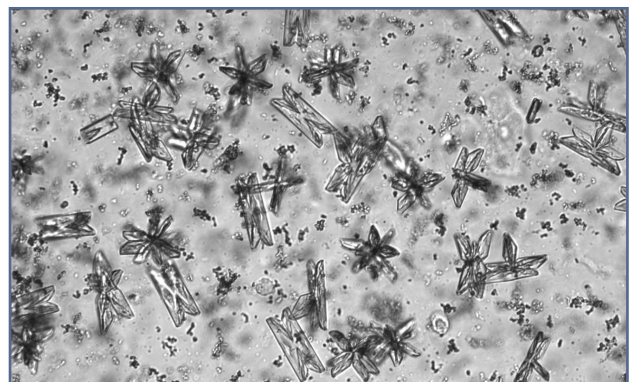


Figura 1 – Estudio del sedimento urinario con un microscopio óptico.

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

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00179

Lepe-Balsalobre E, Fuentes-Cantero S, Rico-Rodríguez M. Cristales de nitrofuratoína en orina. Rev Med Lab 2024;5(2):69-70

modificación de la posología o del tratamiento antibiótico empleado, evitando posibles complicaciones derivadas de ello (4).

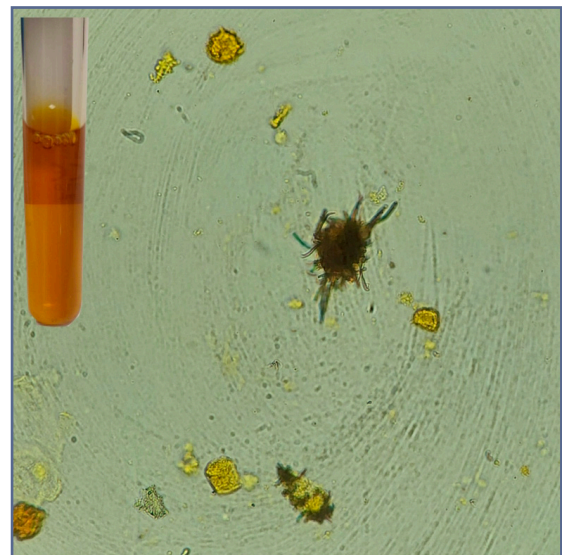
BIBLIOGRAFÍA

1. Henschkowski J, Vogt B. Crystalluria. *Ther Umsch* 2006;63:591-4. DOI: 10.1024/0040-5930.63.9.591
2. Couto J, Pontes Dos Santos L, Alves JC, López R, Maldonado C. Amoxicillin Crystalluria: A Rare Side-Effect of a Commonly Prescribed Antibiotic. *Eur J Case Rep Intern Med* 2017;4(10):000736. DOI: 10.12890/2017_000736
3. Kavanagh ON. Alkalisising agents in urinary tract infections: theoretical contraindications, interactions and synergy. *Ther Adv Drug Saf* 2022;13:20420986221080794. DOI: 10.1177/20420986221080794
4. Boffa JJ, de Preneuf H, Bouadma L, Daudon M, Pallot JL. Acute renal failure after amoxicillin crystallization. *Presse Med* 2000;8;29:699-701.

Imagen/Infografía**Cristales de bilirrubina en orina en un caso de síndrome de Stauffer***Bilirubin crystals in urine in a case of Stauffer's syndrome**Carmen María Reillo Sánchez¹, Víctor Mínguez-Velasco²*¹Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca. ²Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid**Recibido:** 22/08/2023
Aceptado: 25/09/2023**Correspondencia:** Carmen María Reillo Sánchez. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente, 182. 37007 Salamanca
e-mail: cmreillo@saludcastillayleon.es**CASO CLÍNICO**

Se presenta el caso de una mujer de 23 años diagnosticada a los 2 años de inmunodeficiencia común variable asociada a ataxia-telangiectasia que acude a Urgencias por ictericia en la piel y mucosas y dolor abdominal posprandial. La analítica muestra hiperbilirrubinemia de 35 mg/dL con elevaciones significativas de fosfatasa alcalina y enzimas hepáticas. La orina presenta un color amarillo y en el sedimento se aprecian moderados cristales de bilirrubina (Fig. 1) de aspecto pequeño, granular y de color amarillo que aparecen en orinas ácidas con pH < 7.

Tras la ecografía y la biopsia se descartan alteraciones en el hígado y en la vía biliar. La tomografía computarizada (TC) abdominal identificó varias adenopatías, que, tras su estudio por Anatomía Patológica, se diagnosticaron como linfoma de Hodgkin clásico de estadio II, por lo que la hiperbilirrubinemia se interpreta en el contexto de un síndrome paraneoplásico (síndrome de Stauffer).

**Figura 1 –***Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.**Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.*

DOI: 10.20960/revmedlab.00195

Reillo Sánchez CM, Mínguez-Velasco V. Cristales de bilirrubina en orina en un caso de síndrome de Stauffer. Rev Med Lab 2024;5(2):71-72

DISCUSIÓN

El síndrome de Stauffer es un síndrome paraneoplásico raro, que se manifiesta con afectación hepática, con o sin ictericia, sin evidencia obstructiva de la vía biliar, etiología infecciosa o neoplásica del hígado o los conductos biliares. Tradicionalmente se ha asociado con carcinoma de células renales, pero también con enfermedades linfoproliferativas malignas (1). La producción de citocinas y sobreexpresión de IL-6 por parte del tumor podría producir una respuesta inflamatoria en el hígado con la subsiguiente lesión hepatocelular (2).

La incidencia de cáncer en pacientes con ataxia-telangiectasia es mayor que la esperada para la población general. El reconocimiento de la hiperbilirrubinemia

como causa de una posible colestasis hepática paraneoplásica es primordial para dar un enfoque adecuado a estos pacientes, ya que permite un reconocimiento temprano de las patologías malignas causantes de esta identidad y para brindar un tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santandreu-Morales I, Redondo-Cerezo E, Martín-Enguix D. Ictericia no obstructiva como síndrome paraneoplásico del carcinoma de próstata: revisión sistemática de casos publicados. *Med Clin* 2023;160:206-12. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.11.001
2. León Rivera LA, González Hernández AT, Buitrago Bohórquez JF, et al. Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation (A rare variant of Stauffer syndrome: On the subject of a case report and literature review). *South Fla J Dev* 2022;3:499-509.