



informe

Criterios para la solicitud de proteinograma

Mejora de la adecuación de la práctica asistencial y clínica (MAPAC)



Introducción

Pregunta de investigación

Criterios para la selección de estudios y fuentes de evidencia

Realización de proteinogramas en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O)

Revisión de la evidencia disponible

Conclusiones generales

Recomendaciones y propuesta

Bibliografía

2023

Vol. 4

NÚM. 3

Autores:

Marta Gutiérrez

Leire Leache

Luis Carlos Saiz

Juan Erviti

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el tema objeto del informe

24 de marzo de 2023

Criterios para la solicitud de proteinograma

1. Introducción

El espectro electroforético de proteínas séricas o proteinograma es un método semicuantitativo de análisis de las proteínas^{1,2}. Una de las técnicas disponibles para realizar el proteinograma es la electroforesis capilar². Su fundamento consiste en la migración de las moléculas a través de un capilar, en el cual, por acción de un campo eléctrico, las proteínas se separan de acuerdo con su carga eléctrica y peso molecular². Mediante el proteinograma se discriminan 5 o 6 grandes fracciones proteicas: albúmina, α -1-globulinas, α -2-globulinas, β -globulinas, γ -globulinas; el grupo β -globulinas puede aparecer como dos según el método empleado: β -1-globulinas y β -2-globulinas.

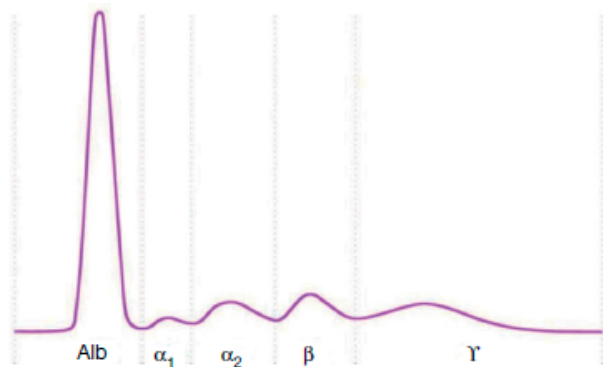


Figura 1. Espectro electroforético normal

Imagen extraída de: Ruiz de Adana R. Indicaciones e interpretación del proteinograma².

El proteinograma proporciona información cuantitativa aproximada de las proteínas mayoritarias de cada banda electroforética, siendo preciso conocer previamente la concentración de proteínas totales de la muestra³. Dado que en una misma fracción migran varias proteínas, la va-

loración cuantitativa de una de ellas de forma específica se debe realizar por otros procedimientos analíticos¹.

La información derivada de la electroforesis de proteínas en el suero ha sido utilizada durante años como signo bioquímico de diferentes entidades clínicas como procesos inflamatorios, síndrome nefrótico, hemólisis intravascular, déficit de hierro e inmunodeficiencias, entre otras. Actualmente, con la posibilidad de cuantificar las proteínas individuales, no se recomienda utilizar el proteinograma para la medición de proteínas específicas ni para el seguimiento de los valores de su magnitud, ni tampoco para la selección de proteínas individuales a cuantificar por otros procedimientos¹.

El proteinograma es un método de análisis con alta sensibilidad clínica para la detección de una gammapatía monoclonal, por lo que la sospecha de una gammapatía monoclonal es, a día de hoy, la principal indicación a la hora de solicitar un proteinograma¹. Las gammapatías monoclonales se caracterizan por la proliferación de un clon de células plasmáticas que producen una proteína M homogénea (componente monoclonal), y la electroforesis de proteínas plasmáticas en el suero suele ser el método de elección inicial para su detección^{3,4}. Las gammapatías monoclonales corresponden a un grupo de enfermedades poco frecuentes, con una incidencia anual en Europa de 45-60 casos por millón de habitantes. La edad media del diagnóstico es de 65 años y menos del 15% de los casos aparecen en pacientes menores de 50 años⁵.

2. Pregunta de investigación

A continuación, se detallan los elementos de la pregunta de investigación establecida.

¿Cuándo está justificado realizar la determinación de proteinograma? ¿Cuál es el intervalo mínimo de repetición?

Tabla 1. Pregunta de investigación:

Criterios PICO de selección	
P (población)	- Pacientes con sospecha de gammapatía monoclonal • Subgrupo: <50 años - Otros perfiles de paciente
I (intervención) y C (comparación)	- I: realización de proteinograma - C: No realización de proteinograma o realización de otras pruebas de laboratorio (p. ej. proteínas séricas específicas, marcadores inflamatorios)
O (outcomes)	- Utilidad y eficiencia diagnóstica - Requerimiento de pruebas alternativas

3. Fuentes de evidencia

En diciembre de 2022 se hizo una búsqueda en la página web de Dianasalud⁶ y en otras fuentes de información para identificar informes de recomendaciones e iniciativas de sociedades científicas e instituciones sanitarias establecidas tanto a nivel nacional como internacional acerca del tema evaluado.

4. Realización de proteinogramas en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea (SNS-O)

A continuación, se resume el número de proteinogramas realizados en el SNS-O en los 3 últimos años, así como el número de pacientes a los que se les ha realizado. Se muestra la información global y desagregada según los principales servicios solicitantes.

Tabla 2. Número de solicitudes de proteinogramas en el SNS-O en los 3 últimos años

	2020		2021		2022	
	Solicitudes	%	Solicitudes	%	Solicitudes	%
Total	15.132	100,0	18.296	100,0	19.841	100,0
Hematología	3.397	22,4	3.922	21,4	4.355	21,9
Medicina Interna	2.887	19,1	3.337	18,2	3.795	19,1
Atención primaria	2.412	15,9	3.034	16,6	3.187	16,1
Reumatología	1.797	11,9	2.320	12,7	2.824	14,2
Nefrología	954	6,3	1.015	5,5	1.135	5,7
Banco de sangre	785	5,2	874	4,8	851	4,3
Digestivo	664	4,4	664	3,6	644	3,2
Traumatología	408	2,7	756	4,1	831	4,2
Neurología	356	2,4	470	2,6	483	2,4
Geriatría	293	1,9	300	1,6	283	1,4
Otros	1.179	7,8	1.604	8,8	1.434	7,2

Fuente: Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Navarra (HUN)

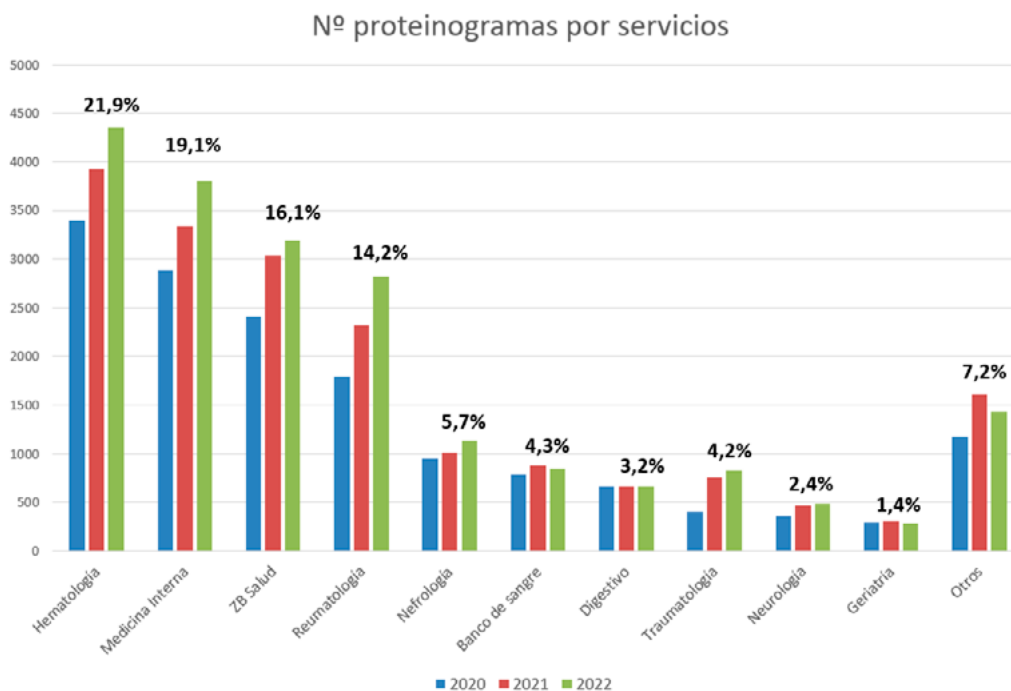


Figura 1. Número de solicitudes de proteinogramas en el SNS-O en los 3 últimos años según servicios solicitantes. El porcentaje se refiere al año 2022.

A continuación se detalla el número de pacientes a los que se les ha realizado un proteinograma entre 2020 y 2022.

Tabla 3. Número de pacientes con solicitud de proteinograma en el SNS-O en los 3 últimos años

	2020		2021		2022	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Total	11.637	100,0	13.971	100,0	14.819	100,0
Hematología	1.531	13,5	1.904	13,6	1.954	13,2
Medicina Interna	2.304	20,3	2.572	18,4	2.916	19,7
Atención primaria	2.201	19,4	2.771	19,8	2.899	19,6
Reumatología	1.566	13,8	2.043	14,6	2.472	16,7
Nefrología	633	5,6	700	5,0	674	4,5
Banco de sangre	737	6,5	812	5,8	782	5,3
Digestivo	543	4,8	550	3,9	554	3,7
Traumatología	336	3,0	639	4,6	737	5,0
Neurología	286	2,5	407	2,9	390	2,6
Geriatría	241	2,1	266	1,9	243	1,6
Otros	989	8,7	1.307	9,4	1.198	8,1

Fuente: Servicio de Análisis Clínicos del (HUN)

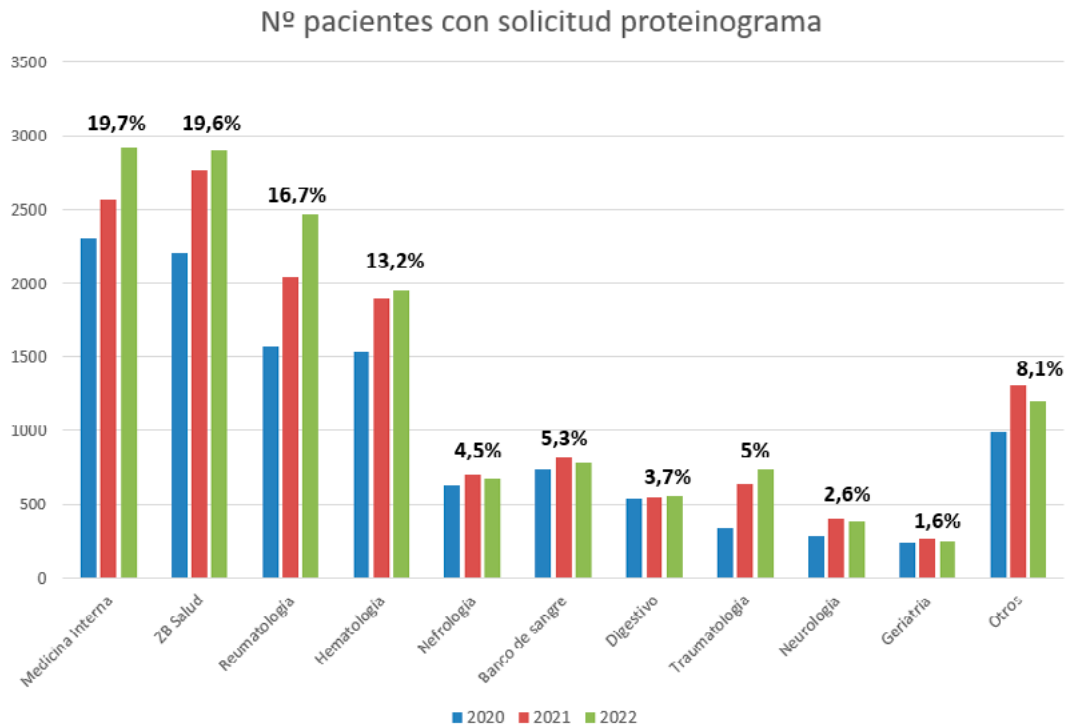


Figura 2. Número de pacientes a los que se ha realizado proteinograma en el SNS-O en los 3 últimos años según servicios solicitantes. El porcentaje se refiere al año 2022.

Desde servicios pediátricos se solicitaron proteinogramas a 58 pacientes en el 2022, lo que supone un 0,4% del total de pacientes a los que se solicitó.

En el año 2022, el 22% del total de proteinogramas (4.312 proteinogramas en 3.632 pacientes) se solicitaron a pacientes menores de 50 años. De éstos el 97% fueron proteinogramas normales. El total de proteinogramas solicitados a pacientes menores de 50 años en el año 2022 en función del servicio solicitante se muestra a continuación:

- Centros de salud: 937
- Medicina interna: 834
- Reumatología: 711
- Hematología: 476
- Banco de Sangre: 399
- Alergología: 105
- Digestivo: 184
- Nefrología: 197
- Neurología: 137
- Rehabilitación: 41
- Pediatría: 47
- Dermatología: 39
- Ginecología: 27
- Traumatología: 24

En un 2,1% fueron solicitados por el servicio de Hematología para el seguimiento de gammopatías ya diagnosticadas.

En el 0,9% de los casos fueron solicitados por otros servicios, no pudiendo conocer si se trata de pacientes previamente conocidos por el servicio de Hematología o no.

De los 1.304 pacientes en los que se encontró una banda monoclonal en 2022, el 4,4% (57 pacientes) tenían menos de 50 años.

En el año 2022 se realizaron 1.154 proteinogramas en un periodo inferior a 3 meses respecto al último proteinograma, en servicios distintos a Hematología, lo que supone un 7,5% de las solicitudes en estos servicios.

Al inicio de este proyecto el proteinograma se encontraba incluido en 6 perfiles de laboratorio del SNS-O:

- 1 perfil vinculado al Banco de sangre y tejidos.
- 2 perfiles vinculados a Cardiología (miocardiopatía restrictiva y dilatada).
- 1 perfil vinculado a Traumatología (cirugía de cadera).
- 1 perfil vinculado a Nefrología (diálisis semestral).
- 1 perfil vinculado a Pediatría (enfermedad inflamatoria intestinal).

5. Revisión de la evidencia disponible

La principal utilidad demostrada del proteinograma es el diagnóstico y seguimiento de las gammopatías mono-



clonales (p. ej. mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis primaria, etc.).

Los signos o síntomas de sospecha podrían incluir, entre otros, uno o más de los siguientes^{4,7}:

- Anemia sin otras causas
- Lesiones osteolíticas o fracturas espontáneas
- Insuficiencia renal
- Hipercalcemia atribuible a una posible malignidad (p. ej. asociado a pérdida de peso, cansancio, dolor óseo, sangrado anormal)
- Neuropatía periférica no explicada

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

Recomendación NO HACER: "la determinación del proteinograma a pacientes menores de 50 años sin sospecha clínica de gammapatía monoclonal, ni utilizar el proteinograma para el estudio de proteínas séricas aisladas" (año 2021)⁵

La AEBM-ML establece lo siguiente:

- No se recomienda la realización del proteinograma en pacientes <50 años si no existe sospecha clínica de gammapatía monoclonal.
- Si el patrón electroforético es informado como normal en un estudio inicial, no es necesaria la repetición del proteinograma antes de un año, salvo que aparezcan cambios clínicos o analíticos que lo justifiquen.

Dado que el proteinograma no proporciona información individualizada sobre ninguna proteína específica, se recomienda que el estudio de la concentración de proteínas aisladas en suero se lleve a cabo mediante la metodología específica de cuantificación de cada proteína.

Como conceptos clave destacan:

No se recomienda la realización del proteinograma en pacientes menores de 50 años. La solicitud del proteinograma debe dirigirse mayoritariamente a situaciones en las que exista sospecha de gammapatía monoclonal en pacientes mayores de 50 años. Desde el punto de vista del coste-efectividad, no debe utilizarse como herramienta de cribado de alteraciones en proteínas específicas, así como no debería repetirse en periodos inferiores a un año si el patrón electroforético en un primer análisis es normal y no han aparecido nuevos signos o síntomas relacionados con el diagnóstico de gammapatía monoclonal.

Además, proponen los siguientes indicadores de control:

Indicadores de estructura:

Indicador 1. ¿Existen perfiles (excluidos los relacionados con diagnóstico o seguimiento del mieloma) que contengan proteinograma?

Objetivo deseable: No

Indicadores de proceso:

Indicador 2. Ratio de solicitudes de proteinograma sin determinadas alteraciones analíticas (valores de calcio, estimación de filtrado glomerular y hemoglobina).

$S([\text{Proteinograma}];[\text{PL}];[\text{año}];[\text{Calcio} < 10 \text{ mg/dL}; \text{EFG normal}; \text{no anemia}]) / S([\text{PL}];[\text{Proteinograma}];[\text{año}];[-])$

PL: Población asistida por el laboratorio; S: Solicitud

Objetivo deseable: <0,45

Nota: la indicación de proteinograma es clara en caso de hipercalcemia, disminución de filtrado glomerular o anemia. El indicador puede tener problemas de recogida si esas pruebas no están incluidas en la misma solicitud que el proteinograma.

Indicador 3. Ratio de solicitudes de proteinograma en pacientes ≥ 50 años respecto del total de solicitudes de proteinogramas.

$S([\text{Proteinograma}];[\text{PL}];[\text{año}];[\geq 50 \text{ años}]) / S([\text{PL}];[\text{Proteinograma}];[\text{año}];[-])$

PL: Población asistida por el laboratorio; S: Solicitud

Objetivo deseable: >0,80

Indicadores de actividad:

Indicador 4. Número de determinaciones informadas de proteinograma en pacientes ≥ 50 años por 1.000 habitantes

$D([\text{Proteinograma}];[\text{PL}];[\text{año}];[\geq 50 \text{ años}]) \times 1.000 / [\text{Hbt}]$

D: determinación; Hbt: Habitantes; PL: Población asistida por el laboratorio

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC-ML)^{3,8}

Establecen que la principal indicación del proteinograma es la detección y seguimiento de gammapatías monoclonales.

La Comisión de Proteínas de la SEQC recomienda que el objeto que persiga la petición de una electroforesis de proteínas en el suero sea únicamente el cribado o seguimiento de una gammapatía monoclonal.

Establecen NO realizar un proteinograma en las siguientes situaciones:

- Población pediátrica.
- Población adulta < 50 años salvo excepciones. Las gammapatías monoclonales con manifestaciones clínicas aparecen en personas de edad avanzada. Su incidencia aumenta con la edad y es excepcional en personas <30 años. Respecto a la gammapatía mo-



noclonal de significado incierto (GMSI), la prevalencia aumenta con la edad; se ha descrito una prevalencia del 3,2% en personas >50 años y del 5,3% en personas >70 años. La mediana de edad de diagnóstico es de 70 años y menos de un 2% de las GMSI se diagnostican en pacientes <40 años.

- No realizar cribado de GMSI en la población general
No hay datos que sustenten que el cribado y el seguimiento mejore los resultados de los pacientes.

Establecen el intervalo mínimo de repetición de la prueba en 12 meses en población general sin diagnóstico previo de gammapatías monoclonales y sin síntomas clínicos de discrasias de células plasmáticas. Los pacientes con GMSI de bajo riesgo deben seguirse con una periodicidad de 12 meses.

También indican que la medida de la concentración de las distintas proteínas plasmáticas presentes en el suero es más útil que el patrón del trazado electroforético para la mayoría de las otras aplicaciones clínicas para las que históricamente se había utilizado este patrón. Por ello, indican que no se justifica la realización de la electroforesis de proteínas en el suero de pacientes en situaciones agudas no hematológicas ni en pacientes con enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas para el seguimiento de sus procesos.

Iniciativa MAPAC del Hospital de Sant Pau:

Se plantean la siguiente pregunta clínica: “¿Cuándo es adecuada la solicitud del estudio de proteínas plasmáticas en suero (proteinograma)?”

Emiten al respecto la siguiente recomendación: “No se recomienda realizar electroforesis de proteínas plasmáticas en suero fuera del contexto del diagnóstico y seguimiento de las enfermedades asociadas a gammapatía monoclonal” (año 2016).⁹

Indican que existen guías de práctica clínica con recomendaciones internacionales para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con sospecha de gammapatía monoclonal que han sido adaptadas a la realidad del estado español por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular en un documento de consenso con la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, en el que se proponen las siguientes recomendaciones:

1. La prueba de electroforesis de proteínas séricas debe ser realizada en pacientes con sospecha de enfermedad hematológica relacionada con la producción de proteína monoclonal y en el seguimiento de estos pacientes.
2. En pacientes sin sospecha clínica de enfermedad hematológica relacionada con la producción de proteína monoclonal, se recomienda solicitar la prueba con una frecuencia máxima de un año.
3. En pacientes en situación clínica aguda, se recomienda solicitar la prueba una vez resuelto el cuadro clínico agudo.

4. La población pediátrica no tiene ninguna característica diferencial que justifique protocolos de estudio de electroforesis de proteínas séricas diferentes a la población adulta.

6. Conclusiones generales

El proteinograma es un método semicuantitativo de análisis que proporciona información correspondiente a la proteína mayoritaria de cada banda electroforética. Sin embargo, no se debe utilizar para la valoración cuantitativa de proteínas específicas. Su principal indicación es el diagnóstico y seguimiento de gammapatías monoclonales, que se caracterizan por la secreción de un componente monoclonal. Para la mayoría de las otras aplicaciones clínicas, resulta más útil la determinación de la concentración de proteínas plasmáticas en suero que el trazado electroforético, por lo que no estaría justificada su realización en el contexto de situaciones agudas no hematológicas ni en pacientes con enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas.

Las gammapatías monoclonales son un grupo de enfermedades poco frecuentes. La edad media del diagnóstico es de 65 años, y menos del 15% de los casos aparecen en pacientes menores de 50 años. Las principales asociaciones y sociedades científicas recomiendan restringir la realización de proteinograma a pacientes con sospecha de gammapatía monoclonal (principalmente >50 años), y no repetir la prueba antes de un año en caso de que el patrón electroforético haya sido informado como normal, salvo que lo justifique un cambio en la situación clínica del paciente.

7. Recomendaciones y propuestas

- Limitar la solicitud de proteinograma a pacientes con sospecha de gammapatía monoclonal, o para su seguimiento.
- No repetir el proteinograma antes de transcurrido un año en caso de ausencia de gammapatía monoclonal en un estudio inicial, salvo que aparezcan cambios clínicos o analíticos que lo justifiquen.
- En pacientes que presenten un proceso agudo, el proteinograma se debe realizar una vez resuelto el cuadro clínico agudo, en situación de estabilidad.

En base a estas recomendaciones, se proponen las siguientes **acciones**:

- Revisar los perfiles de laboratorio que actualmente incluyen proteinograma.
- Añadir un aviso en la solicitud SILNA-HCl y SILNA-ATENEA:

“No se recomienda solicitar proteinograma en pacientes sin sospecha clínica de gammapatía monoclonal”



8. Bibliografía

1. Cidoncha A., Pérez E., Vinuesa A., Zaro M.J., Zafra A, V. C. El proteinograma en la práctica clínica. *Med. Integr.* **38**, 127-132 (2001).
2. Ruiz de Adana Pérez, R. Indicaciones e interpretación del proteinograma. FMC Form. Medica Contin. en *Aten. Primaria* **26**, 263-270 (2019).
3. D. Pérez Surribas, M.C Cárdenas Fernández, E. Z. M. Recomendaciones sobre la separación electroforética de las proteínas plasmáticas en el suero. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. (2015).
4. O'Connell, T. X., Horita, T. J. & Kasravi, B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am. Fam. Physician* **71**, 105-112 (2005).
5. Cámara Hernández, V. & González Pereira, N. Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. 2ª Edición. (2021).
6. Divulgación de Iniciativas para Analizar la Adecuación en Salud (DianaSalud). <http://www.dianasalud.com/>
7. Murray D.L. Laboratory methods for analyzing monoclonal proteins. In: UpToDate, Rajkumar SV (Ed). <https://www.uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/laboratory-methods-for-analyzing-monoclonal-proteins>
8. Cárdenas Fernández M.C., Pérez Surribas D., Zapico Muñoz E. Electroforesis de proteínas séricas. Ficha Interv Rep Proteinograma. Versión 1. Noviembre 2019. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML).
9. Uso adecuado del proteinograma. MAPAC Hospital Sant Pau. http://www.dianasalud.com/docs/MAPAC_Proteinograma.pdf



Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

Sección de Innovación y Organización

ISSN 2695-9135. **Información** Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Calle Tudela 20, planta 1. 31003 Pamplona. **Teléfono** +34 848428176 **E-mail** secinnorg@navarra.es **Web** <https://sio.navarra.es>

Comité editorial **Presidente** Juan Erviti López **Vocales** Javier Agorreta Ruiz, M^a Luisa Antelo Caamaño, Jon Ariceta Iraola, M^a Carmen Bacaicoa Saralegui, Ana Barcos Urtiaga, Federico Bolado Concejo, Bernardo Abel Cedeño Veloz, M^a Concepción Celaya Lecea, Lourdes Dorronsoro Dorronsoro, Victoria Duro Suárez, Arantxa Elizondo Sotro, Susana Fernández Carrasco, Nekane García Alcalde, Inmaculada Gimena Ramos, Helena Gómez Herrero, Francisco Javier González Arteaga, Marta Gutiérrez Valencia, Ainhoa Iceta Lizarraga, Javier Lafita Tejedor, Leire Leache Alegría, Óscar Lecea Juárez, Julián Librero López, Javier Martínez de Morentin Garraza, Ana M^a Mateo Cervera, Iván Méndez López, Ana Otamendi Murillo, Luisa Pérez Ayerra, Marta Ramos Zugasti, Adriana Rivero Marcotegui, Isabel M^a Rodrigo Rincón, María Salinas Muñoz, Maite Sarobe Carricas, Eva Turumbay Ramírez, Francisco Javier Turumbay Ranz. **Editor** Luis Carlos Saiz Fernández.

Agradecimientos a los siguientes colaboradores externos:
Servicio de Análisis Clínicos del HUN (Beatriz Zabalza Olló)