

CAPÍTULO 26 - PRUEBAS DE LABORATORIO EN COT

Autores: Daniel Vicente Velarde Garrido, Julián Alberto Morales Valencia

Coordinador: Rafael Laredo Rivero

Hospital Virgen de la Salud (Toledo)

1.- INTRODUCCIÓN

De sobra es sabido que en nuestra especialidad, la realización de una anamnesis y exploración física completa, acompañada de un soporte de imagen adecuado, suponen los pilares principales de la misma. Sin embargo, no debemos olvidar que las pruebas de laboratorio juegan un papel cada vez más importante durante el proceso diagnóstico de las diferentes patologías así como en el seguimiento de la evolución de las mismas.

En el siguiente capítulo se describen las principales pruebas de laboratorio útiles para los especialistas en C.O.T durante su práctica médica diaria.

2.- PROTEÍNAS DE LA FASE AGUDA DE LA INFLAMACIÓN

La respuesta inflamatoria consiste en la activación del sistema de proteínas de fase aguda en respuesta a un estímulo. Estas actúan sobre las células del sistema retículo-endotelial ocasionando la liberación de citocinas, lo que a su vez provoca en el individuo vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de la temperatura corporal.

Esta respuesta inflamatoria no es específica, pudiendo aparecer en infecciones bacterianas agudas y crónicas, infecciones virales, traumatismos, procesos inmunológicos, quemaduras, neoplasias... o incluso pueden verse alterados los valores normales de algunas de estas proteínas por la edad y el sexo (1).

Los reactantes de fase aguda son componentes del complemento, proteínas y fibrinógeno cuya síntesis esta modulada por citosinas, fundamentalmente interleucina1, interleucina 6, interleucina 8 y factor de necrosis tumoral.

Las principales reactantes de fase aguda son:

- **Proteína C reactiva (PCR):** Su nombre se debe a la capacidad de precipitar el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae* en presencia de calcio y es un marcador muy sensible de inflamación y daño tisular (1). Es sintetizada principalmente en el hígado y tiene un papel importante en la regulación de la intensidad y extensión de la reacción inflamatoria aguda. Se utiliza en tres contextos clínicos: infección, inflamación crónica y riesgo metabólico. Su valor normal en plasma sanguíneo es de 0 - 5 mg/l elevándose rápidamente en las primeras 6 horas después del estímulo, alcanzando su pico máximo 48 horas después (reflejando así la magnitud de la lesión). Una vez desaparece el estímulo, sus niveles descienden rápidamente a su estado basal con una vida media de 18 horas. Una elevación persistente sugiere procesos inflamatorios crónicos o tromboembólicos.
- **Velocidad de sedimentación globular (VSG):** Se define como la velocidad con la que los eritrocitos se precipitan en una hora en una muestra de sangre no coagulada y se expresa en milímetros. Tiene una alta

sensibilidad para detectar inflamación sistémica a expensas de una baja especificidad. El incremento de las proteínas de fase aguda, como el fibrinógeno y las globulinas globulinas α y γ , se traduce en un aumento de la agregación de los eritrocitos formando "pilas de monedas" o Fenómeno de Rouleaux provocando una caída más rápida de éstos (1-2).

La VSG varía con la edad y sus valores normales son: en adultos menores de 50 años 0 - 15 mm/hora, en recién nacidos < 2 mm/hora y en jóvenes < 10 mm/hora. En mayores de 50 años, el valor normal se obtiene dividiendo la edad en años por dos. Se eleva a las 48 horas de iniciarse el proceso inflamatorio y disminuye a la normalidad 10 días después de haber terminado el estímulo.

Si se estima conjuntamente con la PCR, sirve para evaluar la extensión y gravedad de la inflamación, hacer el seguimiento y determinar el pronóstico de los pacientes con infecciones crónicas.

- **Procalcitonina:** Es un marcador de infección sistémica bacteriana. Se produce en las primeras 3 horas del estímulo inflamatorio siendo muy bajos los niveles plasmáticos en personas sanas: < 0,1 ng/dl, pero en pacientes con sepsis se objetiva un aumento significativo correlacionándose con la severidad de la infección y con la mortalidad. La procalcitonina resulta especialmente útil en situaciones en que las manifestaciones clínicas son más inespecíficas como es el caso de pacientes inmunodeprimidos, edades extremas, y pacientes con una respuesta inflamatoria inicial no infecciosa (postquirúrgicos, traumatismos, quemaduras, neoplasias...) Se pueden interpretar los resultados de la procalcitonina de la siguiente manera:
 - a) < 0,5 ng/dl: Pacientes sanos, procesos crónicos, infecciones localizadas. Riesgo improbable de sepsis o shock séptico.
 - b) 0,5 - 2 ng/dl: Infecciones localizadas con riesgo de sepsis.
 - c) 2 - 10 ng/dl: Sepsis con alto riesgo de shock séptico.
 - d) >10 ng/dl: Sepsis severa o shock séptico con riesgo de fallo multiorgánico.

3.- ANÁLISIS DEL LIQUIDO SINOVIAL

El líquido sinovial es un ultrafiltrado del plasma combinado con un glucosaminoglucano pesado como es el ácido hialurónico producido por los sinoviocitos que altera de forma importante la viscosidad del líquido.

Diferentes enfermedades o traumatismos pueden alterar las características macroscópicas normales del líquido sinovial como aumento de volumen, disminución de la viscosidad,

Tabla 1. Características del líquido sinovial normal y patológico

	Normal	Inflamatorio	No inflamatorio	Séptico	Hemorrágico
Aspecto	Transparente	Traslúcido / Opaco	Transparente	Opaco	Variable
Color	Incoloro / amarillo pálido	Amarillo	Pajizo a amarillo	Amarillo o verde	Rosa o rojo
Viscosidad	Alta	Baja	Alta	Baja	Variable
Leucocitos	< 200 / mm ³	2.000 - 75.000 / mm ³	200 - 3.000 / mm ³	> 100.000 / mm ³	Variable
PMN (%)	< 25	> 50	< 25	> 75	Variable
pH	7,2 - 7,8	< 7	7,2 - 7,8	< 7	7,2 - 7,8
Cristales	Ninguno	+ / -	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Proteínas g/dl	< 2,5	2 - 3	< 2,5	> 3	Variable
Glucosa	90 % glucemia	< 75 % glucemia	90 % glucemia	< 50 % glucemia	Variable
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo

capacidad de coagular, menor claridad y alteraciones en el color (3). Conjunto con el examen microscópico, bacteriológico e inmunológico se aumentan las posibilidades de un diagnóstico preciso e inequívoco.

La artrocentesis está indicada ante la sospecha de un proceso inflamatorio agudo o crónico para identificar su etiología o simplemente como tratamiento sintomático. Las características del líquido sinovial normal y anormal se muestran en la Tabla 1.

Una técnica de extracción inadecuada o traumática puede alterar los resultados condicionando el diagnóstico y en consecuencia el tratamiento.

La artrocentesis se debe realizar en condiciones estériles tomando las siguientes muestras(3):

- Tubo estéril con heparina sódica para tinciones y cultivo aerobio, anaerobio, tuberculosis y hongos. Utilizar este mismo medio para hemocultivo.
- Tubo estéril con heparina sódica o ácido etilendiaminotetracético (EDTA) para recuento celular, diferencial, citología y cristales.
- Dos tubos limpios sin anticoagulante para color, viscosidad, inclusiones, cristales, proteínas totales, y factor reumatoide entre otras.
- Tubo limpio con conservante para glucosa.

Las muestras obtenidas deben ser llevadas al laboratorio en el menor tiempo posible para evitar la degeneración celular. La observación microscópica de los cristales debe realizarse a la mayor brevedad tras la artrocentesis y siempre sin anticoagulante para evitar la aparición de artefactos. Si no es posible el transporte inmediato de las muestras al laboratorio, es primordial conservar las muestras a una temperatura entre 2 y 8 ° C para reducir el metabolismo celular, a excepción de las muestras para cultivo que serán transportadas a temperatura ambiente (4).

Los frascos de hemocultivo no deben ser utilizados para el transporte del líquido articular. Estas botellas están diseñados para maximizar la recuperación de bacterias y hongos de la sangre y no están recomendados para el cultivo de líquido sinovial (5). La tinción de Gram puede ser útil pero la sensibilidad es baja.

Después de realizar la interpretación adecuada del análisis del líquido sinovial, los diagnósticos diferenciales más frecuentes según las características del líquido son: (Tabla 2)

Tabla 2. Algunos diagnósticos diferenciales según el tipo de líquido sinovial

Inflamatorio	No inflamatorio
Artritis reumatoide	Traumatismo
Artritis cristalina	Artrosis
Artritis psoriásica	Necrosis aséptica
Artritis juvenil	Osteocondritis disecante
Síndrome de Reiter	Osteocondromatosis
	Trastornos internos
Séptico	Hemorrágico
Infecciones bacterianas	Traumatismos
Artritis tuberculosa	Trombocitopenia
Artritis fúngica	Tratamiento anticoagulante
	Hemofilia
	Sinovitis vellonodular pigmentada
	Hemangioma sinovial
	Neuroartropatías

4.- METABOLISMO ÓSEO

Para la evaluación clínica de los trastornos del hueso y el **metabolismo mineral**, los análisis de laboratorio iniciales deben incluir la determinación de niveles adecuados de calcio (total y libre) así como los de fósforo y magnesio. Asimismo, entendiendo la homeostasis ósea como el equilibrio entre procesos de formación y resorción ósea, encontramos una serie de moléculas -biomarcadores- que reflejan la tendencia predominante en el momento del análisis orientando el diagnóstico o confirmando la efectividad del tratamiento. Destacamos ahora las pruebas más útiles.

4.1. Iones

4.1.1. Calcio

Los niveles de **calcio** están estrechamente regulados por la absorción intestinal de los productos de la dieta, la excreción renal y el almacenamiento en el esqueleto. El calcio circulante se halla en forma ionizada libre y en forma unida a proteínas en cantidades aproximadamente idénticas, siendo la albúmina la principal proteína de unión. Una pequeña porción del calcio total del organismo se encuentra unido a iones como el fosfato. El esqueleto actúa como una reserva de calcio que puede ser metabolizado para mantener las concentraciones circulantes.

Los niveles en sangre normales de calcio oscilan entre 8,5 y 10 mg/dl. Los niños tienen valores fisiológicos más elevados, pudiendo alcanzar los 12 mg/dl. (6 y 7).

4.1.2. Fósforo

El 85% de todo el fósforo está presente en forma cristalina en el esqueleto y el 15% restante está ampliamente presente tanto en el líquido extracelular como en forma de intermediarios fosforilados intracelulares. Las concentraciones séricas de fósforo están estrechamente reguladas entre 2,5 y 4,5 mg/dl en adultos; en el niño son normales valores entre 4 y 6,5 mg/dl. La Vitamina D aumenta su absorción intestinal, la PTH disminuye las pérdidas renales y ambas aumentan su liberación del tejido óseo.

4.2. Hormonas

4.2.1. Hormona paratiroidea

La **Hormona paratiroidea** (PTH) regula los niveles de calcio; la hipocalcemia estimula su síntesis y liberación. Se une a los osteoclastos en los que estimula la formación ósea y la producción de factores (como la interleuquina 6) que estimulan los osteoclastos para la resorción del hueso. El efecto neto de la PTH es el incremento del flujo de calcio hacia el plasma desde el esqueleto fundamentalmente y, por lo tanto, la restauración de su concentración a valores normales. El rango fisiológico es de 11 a 54 pg/dL.

4.2.2. Vitamina D

Es una vitamina liposoluble con funciones hormonales que participa en la regulación de niveles plasmáticos de Calcio y Fosfato. Se ha asociado también a la regulación de la apoptosis. Se obtiene por producción en la piel mediante la exposición a rayos ultravioleta B, o por ingesta dietética (yemas de huevo, peces oleosos, algunas setas).

Existe una clara asociación entre los niveles de **Vitamina D** y el riesgo de fracturas en mayores de 65 años, apreciándose efectos sobre la densidad ósea y la incidencia de caídas. Desafortunadamente no se han establecido con certeza valores de referencia dados la falta de estandarización de los métodos de medición y los diferentes criterios para decidir los niveles "normales" en la población sana. Se aceptan niveles mínimos entre 30 y 50ng/dL . (8)

4.2.3. Calcitonina

Péptido producido por las células parafoliculares del tiroides. Su secreción se estimula por un aumento de la concentración plasmática de calcio. Sus valores séricos de referencia llegan hasta los 18 pg/l. Su efecto neto sobre el metabolismo óseo es promover el depósito de calcio en el hueso.

4.2.4 Esteroides sexuales

No está claro el rol del déficit de testosterona en la homeostasis ósea, en cualquier caso no está justificada la exploración rutinaria de niveles de andrógenos. En el caso de los estrógenos el diagnóstico de menopausia es clínico, lo que hace la analítica redundante.

4.2.5 Hormonas tiroideas

Se ha asociado el hipertiroidismo a osteomalacia, las hormonas T3 y T4 estimulan la resorción y la formación óseas; sin embargo la resorción se produce a un ritmo ligeramente mayor, lo que ocasiona, finalmente, una pérdida de hueso.

Una prueba de función tiroidea (TSH, T3, T4) suele ser diagnóstica.

4.3. Enzimas

4.3.1 Fosfatasa alcalina (ALT)

Enzima presente en tejido hepático y óseo. En nuestro contexto, el nivel sérico se eleva en la Enfermedad de Paget, osteomalacia y neoplasias metastásicas. Puede elevarse fisiológicamente tras una fractura. Se ha sugerido utilizar la presentación conjunta con elevación de la GGT para distinguir las etiologías hepáticas de las óseas. Este método no es sensible ni específico. Los valores fisiológicos en sangre están entre 40 - 120 UI.

Encontramos un resumen de los valores de referencia en la Tabla 3 y un algoritmo de aproximación en la Figura 1.

Tabla 3. Valores de referencia del metabolismo óseo

	Valor de referencia
Calcio	8,5 - 10mg/dL*
Fósforo	2,5 - 4,5mg/dL
PTH	11 - 54 pg/ml
Vitamina D (25(OH)D)	> 30ng/ml**
Fosfatasa alcalina (ALP)	40 - 120 UI

4.4. Biomarcadores

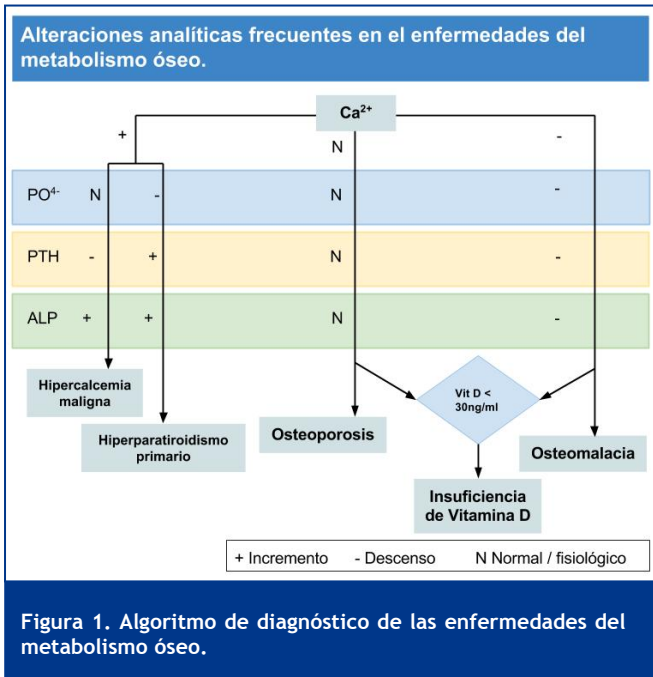
Se han desarrollado principalmente orientados a la osteoporosis. No deben solicitarse para diagnóstico, tienen un rol en la valoración temprana (3-6meses) del cumplimiento y resultado del tratamiento, en contraste con la densitometría ósea que no suele mostrar cambios significativos hasta los 12 o 24 meses.

4.4.1 Telopéptidos de colágeno (s-CTX)

Es el biomarcador de resorción ósea de referencia. Existe una clara asociación entre niveles elevados de esta molécula y el riesgo de fractura por fragilidad. Puede observarse una disminución en sus niveles con respecto a los basales a los 3 meses de tratamiento con bisfosfonatos. Si no se produjera habría que sospechar en primer lugar mal cumplimiento del tratamiento y una vez descartado valorar el uso de otras terapias o replantearse el diagnóstico.

4.4.2. Propéptidos de colágeno (s-PINP)

Es el marcador de osteogénesis de referencia. Sus niveles varían más discretamente que los del s-CTX con el tratamiento basado en bisfosfonatos, se piensa que pueden ser más útiles al aplicar terapias anabólicas (teriparatida). (9)



5.- DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE TUMORES Y METÁSTASIS ÓSEAS

En nuestra especialidad nos enfrentamos a los tumores óseos primarios, a los tumores de partes blandas (sarcomas) y a las metástasis óseas. Desafortunadamente los hallazgos de laboratorio son de poca utilidad a la hora de detectar este tipo de patologías y suelen solicitarse tras observarse en un estudio de imagen guiado por una historia clínica y exploración sugestivas. La velocidad de sedimentación suele estar elevada en el carcinoma metastásico, y los tumores de “células azules” pequeñas como el sarcoma de Ewing, linfoma, leucemia e histiocitosis. En los casos de los tumores óseos de características osteolíticas (sean primarios o metastásicos) podemos esperar una alteración característica de resorción ósea (descenso de PTH, hipercalcemia, aumento de s-CTX, etc.). No hay pruebas específicas relacionadas con los sarcomas.

Incidentalmente se pueden observar cambios en la celularidad sanguínea en casos de Leucemia y Linfomas, que podrían tener manifestaciones óseas. Las neoplasias de células plasmáticas (Mieloma múltiple) producen picos monoclonales en los proteinogramas sanguíneos y urinarios (10).

BIBLIOGRAFÍA

- González Naranjo L.A, Molina Restrepo J.F. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. Rev. Colomb. Reumatol 2010; 17:35-47
- Ballou SP, Kushner I. Laboratory evaluation of inflammation. En: Kelley´s Textbook of Rheumatology. 7ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 720-727.
- Franks A, Mor A. Artritis inflamatoria de la rodilla. En: Insall y Scott Cirugía de la Rodilla. 4ª ed. Elsevier; 2007. p. 989-1001.

- Padrós Soler G, Galán Ortega A, Guillén Campuzano E, Hortas Nieto M.L, Marín Soria J.L, Muñoz Pérez M, Noguera Bennaser A. Recomendaciones para el estudio del líquido sinovial. Química Clínica 2004; 23 (6) 434-438.
- Wilson M, Winn W. Laboratory Diagnosis of Bone, Joint, Soft-Tissue, and Skin Infections. Clin Infect Dis 2008; 46:453-7.
- Penido M, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. Pediatr. Nephrol. Pediatric Nephrology Unit, Clinics Hospital, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.; 2012. p. 2039-48.
- Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. Ann. Lab. Med. Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea.; 2012. p. 105-12.
- Clinical utility of vitamin d testing: an evidence-based analysis. Ont. Health Technol. Assess. Ser. 2010. p. 1-93.
- Mobasheri A. Osteoarthritis year 2012 in review: biomarkers. Osteoarthr. Cartil. / OARS, Osteoarthr. Res. Soc. Musculoskeletal Research Group, School of Veterinary Medicine and Science, Faculty of Medicine and Health Sciences, The University of Nottingham, Sutton Bonington Campus, Sutton Bonington, UK. ali.mobasheri@nottingham.ac.uk; 2012 NaN;20(12):1451-64.
- Hogendoorn PCW, Athanasou N, Bielack S, De Alava E, Dei Tos AP, Ferrari S, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. / ESMO. Department of Pathology, University Medical Center, Leiden, The Netherlands.; 2010. p. v204-v213.