

Análisis bioquímicos aplicados a enfermedades respiratorias

J. García Vera, J.G. Soto Campos, D. del Castillo Otero, S. Navas Vázquez

INTRODUCCIÓN

El presente capítulo pretende ser un compendio de las pruebas solicitadas habitualmente en neumología y aquellas recientemente introducidas en nuestra práctica clínica señalando la evidencia existente hasta la fecha. En una obra de estas características, es obligada la simplificación. Los valores normales son cifras estadísticas, es decir, valores de referencia en gran medida, que dependen del método utilizado en su determinación. La valoración de muchos datos puede ser problemática y no es infrecuente que el analista pueda exponer los resultados con más amplitud de la que permite un libro como éste.

GASOMETRÍA ARTERIAL

La gasometría arterial constituye en la práctica clínica diaria la técnica más importante para valorar el intercambio pulmonar de gases y el equilibrio ácido-base. Además, la gran expansión adquirida por la oxigenoterapia en los últimos tiempos ha consolidado la incorporación de esta técnica como instrumento de trabajo indispensable para la labor clínica y para optimizar la atención a pacientes neumológicos.

Técnica de obtención y manipulación de la muestra

Las principales recomendaciones recogidas en la normativa sobre gasometría arterial de la SEPAR⁽¹⁾ son las siguientes:

- Realizar la punción en la arteria radial de la mano no dominante. Como alternativas posteriores pueden utilizarse la arteria radial contralateral, la humeral en la fosa antecubital o, en casos excepcionales, la arteria femoral.
- Debe limpiarse la piel con alcohol e inyectar a nivel subcutáneo 0,3 ml de anestésico local sin vasoconstrictor, utilizando jeringuillas de insulina con aguja fina (inferior a 25 G). La anestesia local es muy importante ya que evita el dolor, disminuye la ansiedad y la hiperventilación.
- Se aconseja el empleo de jeringas de vidrio, o de plástico especialmente diseñadas para la práctica de gasometría.
- Ha de comprimirse vigorosamente la zona de punción durante 2-3 minutos (15-20 minutos en pacientes con diátesis hemorrágica) para prevenir la aparición de hematoma.
- Es imprescindible la anticoagulación de la muestra con heparina sódica, evitando cantidades excesivas que pueden alterar los resultados.
- Entre la extracción y el análisis no deben pasar más de 10-15 minutos. La muestra sanguínea debe mantenerse absolutamente hermética, evitando el contacto con el aire ambiente. Se conservará en hielo triturado si se prevé que el intervalo de tiempo hasta el análisis va a ser mayor.

Tabla I. Grados de hipoxemia*

Severidad	Valores (mmHg)
Ligera	71-80
Moderada	61-70
Grave	45-60
Muy grave	Menor de 45

*Tomada de referencia 1.

Interpretación y aplicación clínica

Las variables que se determinan en sangre arterial son la presión parcial de oxígeno (PaO₂), presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) y el pH. El resto de parámetros (saturación de oxihemoglobina, bicarbonato y exceso de base) se derivan de los anteriores⁽²⁾.

En la práctica clínica diaria se consideran normales, a nivel del mar, todos aquellos valores de PaO₂ superiores a 80 mmHg, con cifras de PaCO₂ entre 35 y 45 mmHg y de pH entre 7,35 y 7,45. Cuando la PaO₂ está por debajo de 80 mmHg hablamos de hipoxemia (Tabla I). La gasometría también permite detectar hipercapnia (PaCO₂ mayor de 45 mmHg) e hipocapnia (PaCO₂ menor de 35 mmHg), así como acidosis (pH inferior a 7,3) o alcalosis (pH mayor de 7,45).

Se entiende por *insuficiencia respiratoria* el estado caracterizado por la existencia de un valor de PaO₂ inferior a 60 mmHg o de PaCO₂ igual o superior a 50 mmHg (en situación de reposo y a nivel del mar), siempre que previamente se hayan excluido la hipoxemia secundaria a comunicaciones intracardiacas derecha-izquierda y la hipercapnia secundaria a alcalosis metabólica.

La saturación arterial de la oxihemoglobina (SatO₂) depende de la cantidad de oxígeno disuelta en plasma, es decir, de la PaO₂. La relación entre ambas está representada por la curva de disociación de la oxihemoglobina, la cual tiene forma sigmoidea. Cuando el valor de PaO₂ se sitúa entre 60 y 100 mmHg, grandes variaciones en éste dan lugar a cambios pequeños en la SatO₂, por lo que en la práctica clínica es aconsejable valorar la eficacia del intercambio de gases mediante gasometría arterial.

Una variable de gran utilidad es el gradiente alveolo-arterial de oxígeno (AaPO₂), que corresponde a la diferencia entre la presión parcial de oxígeno a nivel alveolar (PAO₂) y arterial (PaO₂). Se calcula mediante la ecuación del gas alveolar, cuya forma abreviada es:

$$PAO_2 = [FiO_2 \times (PB - PH_2O)] - PaCO_2/R$$

donde FiO₂ es la fracción inspirada de oxígeno; PB, la presión atmosférica; PH₂O, la presión de vapor de agua saturada al 100% (47 mmHg) y R, el cociente respiratorio (VCO₂/VO₂). Si el paciente respira aire ambiente (FiO₂ = 0,21), asumimos una presión atmosférica de 760 mmHg, y se toma el valor de R como 1 (su valor es 0,8), la fórmula anterior queda simplificada en:

$$PAO_2 = [0,21 \times (760 - 47)] - PaCO_2$$

$$PAO_2 = 150 - PaCO_2$$

Si de este valor de PAO₂ restamos la PaO₂ se obtiene el valor aproximado del AaPO₂, el cual en el individuo sano no supera los 10-15 mmHg. Este parámetro es muy útil para clasificar el origen de la insuficiencia respiratoria: un valor superior a 20 indica enfermedad intrapulmonar que modifica el intercambio gaseoso; valores inferiores a 15-20 mmHg indican insuficiencia respiratoria de origen extrapulmonar (enfermedad de caja torácica, neuromuscular, sedantes, etc.).

PULSIOXIMETRÍA

Constituye una técnica no invasiva para medir la saturación arterial de oxihemoglobina (porcentaje de hemoglobina estructuralmente capaz de unirse al oxígeno). El método utiliza dos haces luminosos, uno rojo y otro infrarrojo, que pasan a través del tejido que contenga sangre arterial. En situación opuesta a los emisores de luz se encuentran los detectores luminosos. Los detectores realizan el reconocimiento y análisis de sangre arterial exclusivamente mediante transmisión luminosa con respecto a los tejidos avasculares y aquellos vasculares no arteriales.

La saturación de oxígeno es medida en el vaso pulsátil basándose en el hecho de que cambios en el contenido de oxígeno tienen un efecto signifi-

cativo en la absorción de la luz roja. La cantidad de luz roja absorbida (transmisión) es comparada con la luz infrarroja que se afecta mucho menos.

La pulsioximetría es muy útil cuando se requiere una monitorización continua de la SatO_2 , como en la realización de pruebas de esfuerzo, estudios de sueño, evaluación de oxigenoterapia domiciliaria, así como en áreas quirúrgicas y de medicina intensiva. Sin embargo, es poco específica para valorar de forma adecuada la eficacia del intercambio gaseoso: en primer lugar, dada la morfología de la curva de disociación de la oxihemoglobina, cambios en las cifras de PO_2 por encima de 60 mmHg influyen poco sobre el valor de SatO_2 ; por otra parte, no informa sobre los valores de PO_2 , PCO_2 y pH arterial. Debe tenerse en cuenta además que la presencia de ictericia, grosor excesivo de piel, pigmentación cutánea, perfusión sanguínea reducida o concentraciones de carboxihemoglobina superiores al 3% pueden interferir en los resultados de la pulsioximetría. La exactitud de los pulsioxímetros disminuye con SatO_2 menor de 75%, existiendo tendencia a sobreestimar la saturación real⁽¹⁾.

DÍMERO-D

El dímero-D es un péptido producido por la acción de la plasmina sobre la fibrina durante el fenómeno de la fibrinólisis. La ausencia de valores elevados de dímero-D en plasma teóricamente sugiere que la trombosis no se ha producido. De este concepto deriva su aplicación como método de cribaje de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Como cualquier otra prueba de cribado, de la determinación de esta sustancia debe esperarse una elevada sensibilidad, aunque su especificidad sea menor. Su utilidad radica, por tanto, en su alto valor predictivo negativo (VPN), es decir, en su capacidad para excluir la enfermedad. De hecho, las concentraciones de dímero-D pueden incrementarse en una serie de situaciones clínicas, algunas de ellas de presentación similar a la ETV (Tabla II).

Métodos de determinación del dímero-D en plasma

Se han comercializado una amplia variedad de métodos, tanto cualitativos como semicuantitativos,

Tabla II. Situaciones en las que la concentración plasmática de dímero-D suele estar elevada

Embolia pulmonar	Cirrosis hepática
Trombosis venosa profunda	Insuficiencia renal
Sepsis	Gestación
Neoplasia	Ictus cerebral isquémico
Cirugía reciente periférica	Isquemia arterial
Politraumatismo	Edad avanzada
Insuficiencia cardíaca	Crisis drepanocíticas
Síndrome coronario agudo	

para determinar los valores plasmáticos del dímero-D. Entre las técnicas empleadas figuran un ELISA estándar⁽³⁾ y técnicas de aglutinación en partículas de látex. La primera se ha convertido en el patrón oro, pero su aplicación clínica se ve limitada por la imposibilidad para realizarla de forma rápida. Las técnicas de látex, a pesar de que el resultado se obtiene en minutos, son criticadas por una sensibilidad insuficiente para su aplicación como método de cribado. En los últimos años han surgido nuevas técnicas que intentan superar las limitaciones clásicas. Entre éstas, el método de aglutinación de hematíes (SimpliRED) y el ELISA rápido (VIDAS) han sido las más utilizadas y ampliamente valoradas en diversos estudios clínicos. En la Tabla III se exponen las diversas técnicas.

Aplicación clínica de la determinación de dímero-D

En once estudios prospectivos se ha evaluado a 7.091 pacientes y se ha valorado el papel del dímero-D en la ETV⁽⁴⁾. Los diferentes estudios apoyan la aplicación de esta sustancia dentro de un algoritmo diagnóstico basado en la estratificación clínica y en pruebas de imagen no cruentas (Figura 1).

De todos los métodos, VIDAS y SimpliRED han demostrado su utilidad en la aplicación clínica. Así, Perrier et al.⁽⁵⁾ analizaron prospectivamente una serie de 918 pacientes con sospecha clínica de ETV, en los que se determinó la concentración plasmática de dímero-D mediante VIDAS, como primer

Tabla III. Métodos de determinación del dímero-D

Técnica	Sensibilidad	Especificidad	Características
ELISA convencional	Alta	Baja	Considerada prueba de referencia
VIDAS ELISA	Alta	Baja	Técnica rápida. Sensibilidad similar al ELISA convencional
Inmunofiltración	Alta	Intermedia-baja	Técnica rápida. Sensibilidad alta
Agglutinación de partículas de látex	Intermedia	Intermedia	Técnica rápida. Sensibilidad insuficiente
Agglutinación de hemáties	Alta (intermedia en algunos estudios)	Intermedia	Técnica rápida. Sensibilidad alta en pacientes con baja probabilidad clínica
Inmunoturbimétrica	Alta	Intermedia	Técnica rápida. Sensibilidad similar a ELISA convencional

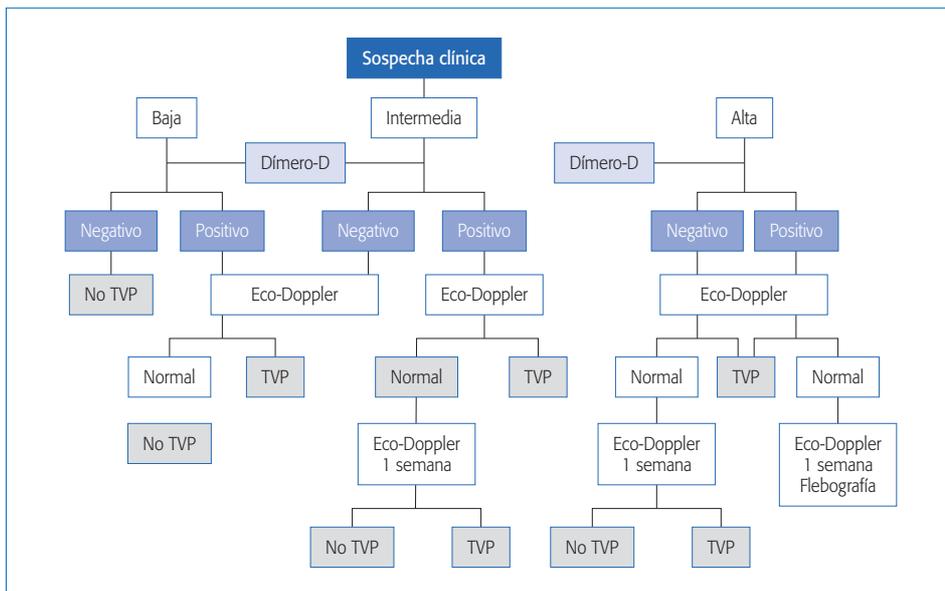


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la trombosis venosa profunda.

escalón diagnóstico. Doscientos ochenta y tres pacientes (31%) presentaron un valor negativo y en ellos no se realizó ninguna prueba diagnóstica adicional. Durante el seguimiento de tres meses el riesgo de ETV fue de 1,8%. El valor predictivo negativo calculado fue del 99,3%. Se sugiere que en pacientes con baja probabilidad clínica y valores de dímero-D normales se puede excluir el diagnóstico sin otras pruebas complementarias.

Conclusiones y recomendaciones

El alto valor predictivo negativo ha conducido a la incorporación de las concentraciones plasmáticas de dímero-D en el algoritmo diagnóstico de ETV, unido a la estratificación clínica y/o a la práctica de pruebas diagnósticas no invasivas. Los servicios de urgencias quizá sea el lugar donde su rentabilidad diagnóstica sea mayor. Sin embargo, existen discrepancias sobre su utilidad como método

Tabla IV. Factores que influyen en la determinación de niveles plasmáticos de dímero-D

- Características intrínsecas de la técnica
- Anticuerpos monoclonales utilizados
- Punto de corte para exclusión de trombosis
- Localización del trombo^a
- Anticoagulación^b
- Edad^c
- Duración de la clínica^d
- Población con alta comorbilidad^e

^aLa TVP distal comprende el 20% de los casos. En este subgrupo la sensibilidad es menor.

^bLa sensibilidad del test puede estar disminuida en pacientes anticoagulados. Se recomienda realizar la determinación antes de comenzar a tratar.

^cLos pacientes de edad avanzada presentan con mayor frecuencia valores elevados de dímero D. Este hecho se podría explicar porque en este grupo la comorbilidad también es mayor.

^dEl tiempo de evolución clínica influye en el resultado de la prueba, y a partir de 7-15 días después del inicio de los síntomas disminuye la sensibilidad del test.

^eEn una población con alta morbilidad (hospitalizados, postquirúrgicos, etc.) existe mayor prevalencia de niveles de dímero D elevados en plasma, y en estos subgrupos se discute la utilidad de su medición como método de cribado.

de cribado en poblaciones con alta prevalencia de ETV y comorbilidad asociada (hospitalizados, cáncer, sepsis). Hay una serie de factores que influyen en el resultado de las pruebas y se describen en la Tabla IV.

Ante lo expuesto, podemos concluir:

1. La determinación plasmática del dímero-D como método de cribado de ETV tiene su mayor aplicación en la valoración inicial de los pacientes con baja probabilidad clínica. En ellos, unos dímeros-D negativos permitirán excluir la enfermedad sin necesidad de otras pruebas complementarias.
2. En enfermos con probabilidad clínica moderada o alta de ETV, una determinación de dímero-D normal no permite excluir el diagnóstico, de ahí que no debemos dejar de practicar otras exploraciones que confirmen o excluyan la enfermedad.

3. Respecto a las distintas técnicas disponibles, se recomiendan aquellas con sensibilidad y VPN elevados. Por tanto, es aconsejable conocer el tipo y características de la técnica disponible en cada centro en cuestión para poder incorporarlas a la estrategia diagnóstica y reducir así la realización de exploraciones innecesarias, con un elevado margen de seguridad.

proBNP

El péptido natriurético cerebral (BNP) es producido por el ventrículo cardiaco como un precursor de 108 aminoácidos (aa), proBNP; cuando se secreta es desdoblado al BNP biológicamente activo (77-100 aa) y al fragmento N-terminal, NT-proBNP, el cual es biológicamente inactivo. Este último fragmento se puede valorar cuantitativamente debido a su mayor estabilidad en suero.

En los últimos años, varios estudios han demostrado incrementos de la concentración del BNP proporcionales al grado de severidad del fallo cardiaco y disfunción ventricular. Por este motivo la determinación de BNP parece un método excelente en el cribado de la determinación de disfunción ventricular izquierda y para el pronóstico de pacientes con fallo cardiaco. Existe una relación entre la clasificación de disnea de insuficiencia cardiaca de NYHA y los valores de NT-proBNP.

Aplicación clínica

Diversos estudios han demostrado que la determinación del NT-proBNP puede ayudar a diferenciar entre enfermos con disnea de origen cardiaco de aquellos de origen pulmonar. Así, la concentración por debajo de 100 pcg/ml excluiría virtualmente el diagnóstico de fallo cardiaco, mientras valores muy elevados, por ejemplo, > 400 pcg/ml, diagnosticarían esta patología. Valores intermedios requerirían confirmación por ecocardiografía. Hay que destacar que algunos tipos de patología pulmonar, como el carcinoma pulmonar o la embolia pulmonar, pueden cursar con niveles elevados de NT-proBNP (> 80 pcg/ml), pero nunca tan elevados como los observados en la insuficiencia cardiaca⁽⁶⁾.

Tabla V. Relación de procesos que pueden alterar los niveles sanguíneos de ECA***Aumento**

- Sarcoidosis
- Enfermedad de Gaucher
- TBC miliar
- Lepra
- Silicosis
- Hepatitis aguda
- Amiloidosis
- Cirrosis alcohólica
- Cirrosis biliar primaria
- Hipertiroidismo
- Diabetes mellitus
- Histoplasmosis
- Enfermedad de Hodgkin
- Mieloma
- Esclerodermia
- Embolismo pulmonar
- Fibrosis pulmonar idiopática
- Hiperparatiroidismo
- Hipercalcemia tumoral
- Bronquitis aguda o crónica

Disminución

- Tratamiento con esteroides
- Tratamiento con captopril y derivados

La hemólisis o lipemia de la muestra pueden hacer bajar los resultados. Los anticoagulantes también pueden alterar el resultado.

ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (ECA)

También conocida como angioconvertasa, es sintetizada por el endotelio capilar pulmonar y el glomérulo renal, ejerciendo su acción sobre la angiotensina I, a la que transforma en angiotensina II (eje renina-angiotensina-aldosterona), y sobre la bradiquinina. Un aumento de sus niveles en suero en un contexto clínico-radiológico compatible sugiere el diagnóstico de sarcoidosis y constituye un marcador de actividad de la enfermedad. En este caso la enzima es segregada por las células epitelioides y gigantes que forman el granuloma sarcoideo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el aumento de la ECA nunca es diagnóstico de sarcoidosis, ya que puede elevarse también en múltiples enti-

Tabla VI. Interpretación de resultados: procalcitonina

Valores de referencia	Fiebre de origen bacteriano
< 0,5 ng/ml	Poco probable
0,5 a 2 ng/ml	Confirmar a las 6 a 24 h
> 2 ng/ml	Alta probabilidad

dades (Tabla V). Su principal utilidad consiste en evaluar el curso de la enfermedad mediante determinaciones seriadas y monitorizar la respuesta al tratamiento.

PROCALCITONINA (PCT)

Es la prohormona de la calcitonina (polipéptido de 116 aminoácidos). Se eleva rápidamente en las infecciones bacterianas graves, permitiendo distinguirlo de los procesos virales. Desde el año 2.000 comienzan a publicarse datos de nuevo método semicuantitativo que permite la determinación de PCT por un proceso de cromatografía que se puede llevar a cabo en pocos minutos utilizando sólo unas gotas de plasma (Tabla VI).

La procalcitonina no sólo es útil para distinguir las infecciones bacterianas de las que no lo son, sino que también tiene valor evolutivo, siendo útil incluso en si el antibiótico elegido es el adecuado para el germen responsable de la infección.

PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda sintetizada por los hepatocitos. La síntesis es rápidamente estimulada en respuesta a una infección por interleuquinas y el factor de necrosis tumoral.

En neumología hace años que comenzó a observarse que se elevaba considerablemente en pacientes con neumonías. En estudios realizados se comprueba que el 100% de pacientes con neumonía la PCR se eleva por encima de 50 mg/L y en el 75% por encima de 100. La PCR es más sensible que la VSG o la fiebre en los pacientes que no han recibido antibióticos. Asimismo, se comprueba que las neumonías neumocócicas producen una PCR más elevada que las producidas por

Tabla VII. Frecuencia de los principales ANA en diferentes conectivopatías

Proceso	Porcentaje de sueros positivos para cada tipo de ANA											
	ANA	Patrón	Centrom	Histona	DNA	Sm	RNP/U1	SSA (Ro)	SSB (La)	Scl70	PM/Mi	Jo1
Artritis reumatoide	30	H o M	–	10	2	–	1	4	1	–	–	–
Sjögren	70	M (N)	–	–	5	0	20	50/70	40/60	–	–	–
Poliartritis juvenil	55		–	5	0	3	0	0	–	–	–	–
LES	95	H o P	2	50	50/80	20	40	35	5	–	–	–
Lupus inducido												
• Penicilina	99	H	–	95	0	0	–	–	–	–	–	–
• Procainamida	99	H	–	70	0/20	–	–	–	–	–	–	–
EMTC	100	M	–	10	5	5	100	–	–	–	–	–
Esclerodermia												
• Difusa	60	M o N	10	–	5	0	10/25	5	2	25	–	–
• Síndrome de CREST	100	M	80	–	0	0	0	0	10	–	–	–
Polimiositis y dermatomiositis	70	M	2	–	–	–	10	–	–	–	25/50	25

Patrones de fluorescencia: H: homogéneo; M: moteado; P: periférico; N: nucleolar.

micoplasmas o virus. Los niveles seriados de PCR pueden predecir la respuesta al tratamiento. Los valores muy elevados pueden predecir sepsis.

UTILIDAD CLÍNICA DE AUTOANTICUERPOS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES CON AFECTACIÓN RESPIRATORIA

Existe un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias autoinmunes de etiología desconocida, entre las que se incluyen las conectivopatías y vasculitis sistémicas, en las que el aparato respiratorio se afecta con frecuencia. Tanto para el diagnóstico como para monitorizar la evolución de estos procesos, es importante la determinación en sangre de diversos autoanticuerpos.

Anticuerpos antinucleares (ANA)

Son autoanticuerpos circulantes que se dirigen contra una gran variedad de constituyentes del núcleo celular: ADN, desoxirribonucleoproteínas, ribonucleoproteínas, etc. Su determinación por inmunofluorescencia indirecta es una de las pruebas más útiles para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), aunque pueden estar presentes en

otras colagenosis, como esclerodermia, artritis reumatoide, enfermedad de Sjögren, dermatomiositis, conectivopatía mixta o poliarteritis (Tabla VII). Se distinguen diferentes patrones de fluorescencia⁽⁷⁾:

- Periférico (reacción frente al DNA de doble cadena): asociado a lupus.
- Homogéneo (reacción frente al DNA-histona): asociado a LES y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).
- Nucleolar (reacción frente a RNA de nucleolos): se asocia a esclerodermia.
- Moteado (anti-SSA, SSB, Jo-1, RNP, Sm): asociados a LES, esclerodermia, Sjögren, CREST, artritis reumatoide.

Se consideran positivos títulos superiores a 1:40 ó 1:80, pudiendo aparecer títulos bajos en personas sanas. Algunos fármacos, como procainamida e hidralazina, pueden ser causa de falsos positivos.

Anticuerpos anti-DNA

Se determinan mediante ELISA y se consideran positivos valores mayores de 31 UI. Diferencian anticuerpos frente a DNA nativo (de doble cadena), presentes en el 40-60% de pacientes con LES

en fase activa, de otros anticuerpos anti-DNA que pueden encontrarse en otras conectivopatías.

Su positividad apoya el diagnóstico de LES, y permite monitorizar la actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

Anticuerpos anticentrómero

Aparecen en aproximadamente el 90% de pacientes con síndrome de CREST, una variante de esclerodermia. Este autoAc es detectado mediante inmunofluorescencia indirecta utilizando células Hep-2 en varios estadios de división. El centrómero del cromosoma celular se teñirá ante la presencia de Ac anticentrómero.

Anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles (ENAs)

Son autoanticuerpos específicos dirigidos contra antígenos nucleares compuestos por proteínas no histonas. Estos antígenos se denominan así por su presencia en extractos de solución salina de algunas células animales. Los anticuerpos anti-ENAs más comunes son:

- **Ac antirribonucleoproteína (anti-RNP):** presentes en título elevado en la EMTC. Pueden presentarse con menos frecuencia en el LES.
- **Ac anti-Smith (Sm):** altamente específicos en el diagnóstico de LES.
- **Ac anti-síndrome de Sjögren (SSA, SSB):** los anti-SSA/Ro pueden encontrarse en pacientes con síndrome de Sjögren solo o asociado a LES. Pacientes con artritis reumatoide y síndrome de Sjögren pueden presentar tanto anti-SSA como anti-SSB/La.
- **Anticuerpos antiesclerodermia (Scl-70):** se encuentran en más del 60% de pacientes afectados de esclerodermia difusa, con enfermedad cutánea extensa y fibrosis pulmonar intersticial. Raramente pueden detectarse en otras colagenosis (LES, artritis reumatoide, Sjögren).

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)

Se distinguen dos tipos en función del patrón de inmunofluorescencia indirecta sobre neutrófilos humanos:

- **Citoplásmico (cANCA):** dan lugar a tinción difusa del citoplasma de neutrófilos y monocitos y son específicos para anti-proteasa 3. Se encuentran en el suero de pacientes con granulomatosis de Wegener (alrededor del 85% de casos); una determinación negativa no excluye la enfermedad, pero son raros los falsos positivos. También son útiles en el seguimiento de estos pacientes, ya que la elevación de títulos sugiere recaída y la disminución, una respuesta adecuada al tratamiento.
- **Perinuclear (pANCA):** producen tinción perinuclear de los neutrófilos, siendo específicos para mieloperoxidasa (MPO), elastasa y lactoferrina. Los pANCA específicos anti-MPO suelen encontrarse en pacientes con vasculitis sistémicas, la mayoría de los cuales presentan afectación renal caracterizada por glomerulonefritis necrotizante pauci-inmune (vasculitis de pequeño vaso, enfermedad de Churg-Strauss)⁽⁶⁾. Los resultados deben valorarse en conjunción con datos clínicos, de laboratorio e histopatológicos, a la hora de establecer el diagnóstico de granulomatosis de Wegener o vasculitis sistémica. Hay que tener en cuenta que pueden obtenerse valores positivos (pANCA y raras veces cANCA) en pacientes con otras patologías, como síndrome de Goodpasture o LES.

Anticuerpos anti-cardiolipina (ACC)

Son anticuerpos anti-fosfolípidos, detectados en un 90% de casos de LES. Tienen actividad trombogénica ligada a su interacción con los fosfolípidos de las plaquetas y de las células endoteliales, y su presencia se asocia a manifestaciones tromboembólicas, abortos repetidos, trombocitopenia y afectación neurológica (síndrome antifosfolípido). Pueden encontrarse también en el síndrome de Sjögren y artritis reumatoide.

Anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG)

Presentes en el síndrome de Goodpasture (100% de casos) y en otros síndromes neuromrenales (15-20%). Se detectan por inmunofluorescencia (IFI) o ELISA.

EXAMEN DEL LÍQUIDO PLEURAL

La patología pleural es un capítulo importante en la neumología y la mayor parte de las veces se acompaña de la producción de líquido en menor o mayor cuantía en esta cavidad virtual. El estudio de este líquido pleural (LP) es fundamental para llegar a un diagnóstico.

Lo primero que deberá hacer el clínico es diferenciar entre *exudado* y *trasudado*, ya que si se trata de un trasudado no habrá que hacer más maniobras, puesto que es una patología extrapleural la que lo provoca. Si es un exudado, en cambio, deberemos agotar todos los procedimientos diagnósticos. Clásicamente se vienen utilizando los criterios de Light para realizar esta diferenciación, de forma que los trasudados no cumplirían ninguno de estos criterios:

1. Cociente proteínas en LP/proteínas en suero > 0,5.
2. LDH en LP/LDH en suero > 0,6.
3. LDH en LP mayor a los 2/3 del valor máximo de la normalidad para LDH del suero.

Pero aún puede ocurrir que clínicamente estemos ante un trasudado y los datos analíticos no lo corroboren (por ejemplo, derrames pleurales en insuficiencia cardíaca tratada con diuréticos). En estos casos se dispone de otros marcadores que pueden ser útiles para clasificar el derrame como trasudado: colesterol en LP < 50 mg/dl, diferencia entre albúmina en suero y albúmina en LP < 1,2 y bilirrubina en LP/bilirrubina en suero < 0,6⁽⁹⁾.

Otros hallazgos característicos en los trasudados serían los siguientes:

- Recuento bajo de hematíes.
- La mayoría tienen menos de 1.000 leucocitos/mm³.
- Concentración de glucosa similar a la glucemia.
- Amilasa del LP inferior a la amilasemia.
- El pH del trasudado es mayor que el pH arterial, posiblemente por transporte activo de bicarbonato desde la sangre al espacio pleural.

Determinaciones de utilidad en el estudio del exudado

- **Recuento y fórmula leucocitaria.** En general, en estadios iniciales el exudado inflamatorio muestra predominio de polinucleares y en los

estados crónicos o subagudos existen menos células de predominio mononuclear, sobre todo linfocitos. Pueden encontrarse más de 10.000 leucocitos/mm³ en derrames paraneumónicos, tromboembolismo pulmonar, tras pericardiectomía o en el LES. La neutrofilia es típica en procesos inflamatorios agudos (paraneumónico, pancreatitis, embolismo, absceso subfrénico). Una linfocitosis del 85-90% sugiere tuberculosis, linfoma, sarcoidosis o artritis reumatoide. La eosinofilia (> 10% de eosinófilos), aunque no específica de ningún diagnóstico, puede sugerir: neumotórax, hemotórax, embolismo pulmonar, derrame pleural asbestósico benigno, parasitosis, infecciones fúngicas, reacciones a fármacos, síndrome de Churg-Strauss o toracocentesis repetidas.

- **Hematíes.** Un recuento superior a 100.000 eritrocitos/mm³ debe hacer pensar en derrame pleural maligno, traumatismo o tromboembolismo. En los derrames hemáticos estaría indicado determinar el hematocrito del LP, el cual en los hemotórax es superior al 50% del hematocrito de la sangre.
- **pH.** Debe determinarse en un analizador de gases. El pH puede ser inferior a 7,20 en las siguientes condiciones: derrame pleural paraneumónico complicado, empiema, ruptura esofágica, pleuritis reumatoide, TBC, neoplasia o hemotórax. En caso de derrame pleural paraneumónico un pH menor de 7,20 indica la necesidad de colocación de un tubo de drenaje. En derrames neoplásicos, los valores bajos de pH se asocian a un mayor rendimiento de la citología del LP (por afectación pleural extensa) y predicen peores resultados en la pleurodesis⁽¹⁰⁾.
- **Glucosa.** Un valor menor a 60 orienta a estos diagnósticos más frecuentes: artritis reumatoide, DP paraneumónico complicado, derrame pleural maligno, pleuritis TBC, LES y rotura esofágica. Además en los derrames neoplásicos, al igual que el pH, una glucosa baja probablemente indica mayor afectación tumoral de la pleura, aumentando la rentabilidad de la citología, la posibilidad de fracaso de la pleurodesis y la mortalidad.

- **Proteínas.** Ya se ha señalado la utilidad de las proteínas en la diferenciación entre trasudado y exudado. Ante concentraciones de proteínas muy elevadas (7-8 g/dl) se deben considerar la macroglobulinemia de Waldenström y mieloma múltiple.
- **Amilasa.** No se recomienda su determinación sistemática ya que, aunque puede aumentar en el 10% de derrames neoplásicos, sobre todo gastrointestinales y pulmonares, también se eleva en aquellos de etiología benigna. Entre éstos se encuentran la pancreatitis crónica o aguda, rotura esofágica y, con menor frecuencia, tuberculosis, hidronefrosis, neumonía o cirrosis hepática⁽¹¹⁾.
- **LDH.** Es un marcador inespecífico de inflamación pleural, útil para diferenciar exudado de trasudado. Los niveles elevados de LDH se correlacionan con la formación de adherencias pleurales, lo cual en derrames neoplásicos tendrá implicaciones terapéuticas a la hora de realizar una toracoscopia o pleurodesis.
- **Marcadores tumorales.** Su determinación en LP presenta una alta especificidad, pero sensibilidad baja. Los mejores resultados se han obtenido con CEA, CA 15.3, CA 72.4 y CA 549. No se considera indicada su realización sistemática, pero pueden ser útiles en pacientes concretos.
- **ADA (adenosín deaminasa).** Tiene especial interés en el derrame tuberculoso atribuible a la activación de linfocitos T. También puede elevarse en empiemas, artritis reumatoide o linfoma.
- **Lisozima.** Esta enzima ha sido identificada histoquímicamente en las células epitelioides de la tuberculosis y suele elevarse en enfermedades granulomatosas. Una razón lisozima pleural/lisozima sérica mayor de 1,2 tiene una sensibilidad del 100% y especificidad mayor del 94% en pleuritis TBC.
- **Interferón gamma.** Su determinación en LP proporciona alta rentabilidad en las pleuritis tuberculosas, con sensibilidad del 99% y especificidad del 98%.
- **Colesterol.** Puede ayudar a diferenciar entre trasudados y exudados, principalmente en pacientes con trasudado en tratamiento diurético. Por otra parte, una concentración de colesterol mayor de 200-250 mg/dl en LP suele corresponder a un pseudoquilotórax; sus causas más frecuentes son la TBC y artritis reumatoide.
- **Triglicéridos.** De utilidad en el diagnóstico del quilotórax, de forma que valores superiores a 110 mg/dl son diagnósticos y niveles inferiores a 50 mg/dl lo descartan. Si el valor se encuentra entre ambos, el diagnóstico se realiza por presencia de quilomicrones.
- **Estudios inmunológicos.** Títulos de factor reumatoide superiores a 1:320 o mayores a los del suero son sugestivos de pleuritis reumatoide. Asimismo, un título de anticuerpos antinucleares en LP mayor de 1:160 sugiere pleuritis lúpica. La determinación de niveles de complemento (C3, C4 y CH50) y de células LE y RA tienen menor utilidad que los anteriores.
- **NT-proBNP.** Su determinación en líquido pleural, junto con el suero, puede colaborar en la identificación de derrames pleurales trasudados cardiológicos. El punto de corte parece ser > 4.000 (en esto no están de acuerdo los distintos autores)⁽¹²⁾.

MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales (MT) son sustancias biológicas producidas por las células tumorales o liberadas por el organismo y que pueden ser detectadas y cuantificadas en el suero del paciente por diversas técnicas. Ningún MT de los que se dispone puede ser calificado de marcador ideal ya que tienen baja especificidad en el diagnóstico de neoplasia. El desarrollo fundamental ha sido su uso en la monitorización del curso de la enfermedad neoplásica. La medición del nivel de los marcadores tumorales puede ser útil cuando se utiliza junto con técnicas de imagen y otras pruebas, pero por sí sola no es suficiente para el diagnóstico por varias razones: en primer lugar, el nivel de un marcador puede elevarse en personas normales; segundo, el marcador no se eleva en todas las personas con cáncer, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad; y, por último, los marcadores tumorales no son específicos de un tipo particular de cáncer.

- El **antígeno carcinoembrionario (CEA)** es una glucoproteína de la superficie celular, secretada por las células del epitelio glandular secretor de moco en el feto. Su uso fundamental es la monitorización del tratamiento del cáncer de colon. La incidencia de positividad del CEA en pacientes con carcinoma de pulmón en todos los estadios varía entre el 52 al 77%, y de un 44 a un 50% en los tumores resecables. En algunos estudios el valor inicial del CEA se considera de gran utilidad para predecir la supervivencia y la respuesta al tratamiento, quizás más acusada en el microcítico, en que los individuos con mal curso de la enfermedad y con baja tasa de respuesta al tratamiento tenían valores del 50% o más.
- El **antígeno polipeptídico tisular (TPA)** se localiza en la membrana de células tumorales, tejidos fetales y placenta. El TPA es un marcador poco útil en el diagnóstico del cáncer de pulmón, a pesar de encontrarse positividad incluso en estadios iniciales. En estadios avanzados escapan al diagnóstico un 30% y hay falsos negativos en presencia de metástasis.
- El **CYFRA 21.1** constituye una combinación de dos anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente frente a la citoqueratina 19, que se libera tras la necrosis celular. La sensibilidad de CYFRA es mayor en los cánceres de células escamosas y muy pequeña en las células pequeñas. Es excepcionalmente específico, llegando al 95%.
- El **CA 125** es un antígeno carbohidratado descubierto en 1981, utilizando anticuerpos monoclonales murinos, desarrollados como respuesta inmunológica a una línea celular de carcinoma de ovario. En el cáncer de pulmón (fundamentalmente en el adenocarcinoma) el incremento de CA 125 se asocia a enfermedad avanzada, habitualmente irreseccable.
- La **enolasa neuronal específica (NSE)** es una isoenzima de la enolasa que se encuentra en el cerebro y tejidos neuronales. Se ha empleado fundamentalmente en el cáncer de pulmón de células pequeñas, siendo útil en la monitorización de la enfermedad.
- **SCC (antígeno del carcinoma de células escamosas)** es un marcador de las neoplasias epidermoides, siendo de interés, como indicador pronóstico, en la detección precoz de la recidiva y en la monitorización terapéutica.
En el cáncer de pulmón, los MT han venido a sumarse a una batería de métodos diagnósticos y en los últimos años se ha observado un creciente interés por dos motivos: pueden ser analizados en diferentes fluidos orgánicos (suero, lavado broncoalveolar y líquido pleural) y, además, actualmente se dispone de anticuerpos monoclonales para su valoración⁽¹³⁾.

MARCADORES SEROLÓGICOS EN LAS ENFERMEDADES FÚNGICAS INVASORAS

Tradicionalmente el diagnóstico de infección fúngica invasora (FI) ha requerido la realización de procedimientos diagnósticos agresivos (obtención de tejidos profundos para realizar estudios combinados de histopatología y cultivos). En el tipo de paciente en que esta patología es frecuente como inmunodeprimidos, con hipoxia y problemas de hemostasia, es imposible recurrir a estas técnicas. En las últimas dos décadas se han ido desarrollando procedimientos diagnósticos menos invasivos con finalidad de mejorar el diagnóstico y reducir la mortalidad.

Galactomanano

El galactomanano (GM) es un antígeno del género *Aspergillus* que se encuentra en la pared celular y puede detectarse en sangre. Se utiliza una técnica ELISA de doble *sandwich*, siendo reproducible entre laboratorios. Se utiliza como:

- Técnica diagnóstica adyuvante para confirmar la AI.
- Herramienta diagnóstica prospectiva para detectar anticipadamente la aspergilosis antes de que se presenten síntomas clínicos.
- Herramienta para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Cuando se introduce el GM en Europa la casa comercial aconsejaba un punto de corte de 1,5 (en dos sueros distintos), mientras que en EE.UU. la misma casa aconsejaba un 0,5. Actualmente el punto de corte que se debe elegir es de 0,5.

Tabla VIII. Resumen de los marcadores más frecuentes con relación al tipo histológico, sensibilidad y utilidad en el seguimiento

MT	Histol.	Sensibilidad	Seguimiento
CEA	Adeno	30-60	En CPCP
CYFRA	Escamoso	40-85	Sí
CA 125	C. grandes	40	Sí
TPA	Todas	51-61	Sí
NSE	CPCP	40-100	Sí

CPCP: carcinoma pulmonar de células pequeñas.

Limitaciones del GM en el diagnóstico de AI

Los resultados falsos positivos pueden aparecer como consecuencia del tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam y amoxicilina-clavulánico. Otra causa puede ser la alimentación parenteral (proteína de soja). Otra fuente de falsos positivos es la ingestión de cereales y derivados en galactofuranosa y leches maternizadas.

β -glucano

El (1-3)- β -D glucano (BG) es un polisacárido de la pared celular de los hongos excepto de *Cryptococcus neoformans* y los mucorales. La presencia en suero y otros líquidos corporales de BG indica la existencia de IFI. El BG es un marcador panfúngico y puede detectar la presencia de IFI causada por *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium*, *Pneumocystis jirovecii*, etc. Hay que resaltar que la molécula de BG es ubicua en el entorno, por lo que las contaminaciones en el laboratorio son frecuentes. Hay que tener en cuenta que es necesario utilizar material libre de BG, que pueden dar lugar a falsos positivos.

Limitaciones del BG

Los falsos positivos pueden aparecer en enfermos en hemodiálisis con membrana de celulosa, o tratados con inmunoglobulinas humanas intravenosas. Asimismo los enfermos con bacteriemias y los tratados con amoxicilina-clavulánico pueden dar falsos positivos.

Ambas pruebas diagnósticas tienen limitaciones y discrepancias cuando se comparan entre sí, y por ello es útil emplear conjuntamente el GM y BG en el diagnóstico de AI para intentar superar las limitaciones inherentes de cada prueba diagnóstica⁽¹⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Normativa sobre gasometría arterial. Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Ed Doyma; 1987.
2. Shapiro BA, Peruzzi WT, Templin R. Clinical application of blood gases. 5ª ed. St Louis: Mosby; 1994.
3. Brown MD, Rowe BH, Reeves MJ, Birmingham JM, Goldhaber SZ. The accuracy of the enzyme-linked immunosorbent assay D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 133-44.
4. Frost SD, Brotman DJ, Michota FA. Rational use of D-dimer measurement to exclude acute venous thromboembolic disease. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1385-91.
5. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, De Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
6. Collins SP, Roman-Bentle S, Strrow AB. Diagnostic and prognostic usefulness of natriuretic peptides in emergency department patients with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 532-45.
7. Bartolomé A. Anticuerpos antinucleares. En: Manual de diagnóstico y laboratorio. Madrid: Aventis Pharma; 2000.
8. Hewins P, Savage CO. ANCA and neutrophil biology. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26: 221-5.
9. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997; 111: 970-80.
10. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstrawz P, Hott J et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001; 18: 402-19.
11. Villena V, Pérez V, Pozo F, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Arenas A et al. Amylase levels in pleural effusions. A consecutive unselected series of 841 patients. *Chest* 2002; 121: 470-4.
12. Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS et al. *Eur Respir J* 2006; 28: 144-50.
13. Hernández JR. Importancia y significado de los marcadores tumorales en neumología. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 485-7.
14. Del Palacio A, Alhambra A, Cuétara MS, Pontón J. Estado Actual del diagnóstico precoz de las infecciones invasoras causadas por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos emergentes. *Rev Iberam Micol* 2007; 24: 187-97.