

4. El laboratorio de patología clínica en el estudio del paciente con baja masa ósea y osteoporosis

*Dr. Guillermo Latorre Sierra
Médico Internista y Endocrinólogo, Profesor Titular
y Jefe de la Sección Académica Endocrinología y
Diabetes de la Universidad de Antioquia. Miembro
Honorario de la Asociación Colombiana de
Endocrinología, Medellín.*

Introducción

El laboratorio de patología clínica (LPC) es útil en el estudio del paciente con osteoporosis primaria y, particularmente, en el que se sospecha osteoporosis secundaria. En los pacientes con osteoporosis primaria, son útiles los estudios que evalúan el calcio, el fósforo, el magnesio, la vitamina D y la paratormona; además de lo que se ha denominado marcadores bioquímicos del recambio o remodelación ósea (MBRO), cuyas técnicas de medición han sido perfeccionadas en los últimos 25-30 años. En el presente capítulo se presenta la utilidad del laboratorio de patología clínica en el estudio del paciente con osteoporosis primaria y secundaria; y desde el punto de vista pedagógico se ha organizado en tres secciones: pruebas de laboratorio de patología clínica básicas en todo paciente con osteoporosis, marcadores bioquímicos de remodelación ósea, y pruebas de laboratorio de patología clínica en pacientes con osteoporosis secundaria.

En general, se puede afirmar que la utilidad del LPC en el estudio del paciente con riesgo de osteoporosis se puede sintetizar en los siguientes cuatro puntos que definió la *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* (ESCEO), en 2008:

1. Para excluir una enfermedad que puede imitar la osteoporosis (por ejemplo, osteomalacia, mielomatosis) en un estudio densitométrico óseo.

2. Para esclarecer las causas de la osteoporosis y los factores contributivos.
 3. Para evaluar la severidad de la osteoporosis y así determinar el pronóstico de la enfermedad, es decir, el riesgo de posteriores fracturas.
 4. Para seleccionar la forma más apropiada de tratamiento.
- Advirtiendo que, de estos numerales, los dos primeros son en los que más colabora el LPC en el paciente con osteoporosis.

Pruebas de laboratorio de patología clínica básicas en todo paciente con osteoporosis

En esta sección se utilizan las recomendaciones que existen de las diferentes asociaciones para el estudio y manejo de la osteoporosis. Específicamente, las guías de las siguientes sociedades:

1. Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral (ACOMM): *Conferencia de Consenso: Diagnóstico y manejo de la osteoporosis, 2001*⁽³¹⁾.
2. *Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada, 2002*; con la adherencia de las siguientes sociedades: *Canadian Association on Gerontology, Canadian Society of Endocrinology and Metabolism, Canadian Society for Exercise Physiology, Canadian Orthopaedic Association y Dietitians of Canada*)⁽³⁴⁾.
3. *Osteoporosis Australian Medical Scientific Committee, 2002 y 2004*⁽⁵⁵⁾.
4. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis: a national clinical guideline, 2003*⁽⁶²⁾.
5. Guías de diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis, de la Sociedad Chilena de Reumatología y de la Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral, 2006⁽³³⁾.
6. Consenso de la Asociación Argentina de Osteoporosis y de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Óseo, 2007⁽⁶¹⁾.
7. *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women, 2008*⁽⁴⁶⁾.

8. *National Osteoporosis Foundation*, 2008 y 2010⁽⁶⁴⁾; con la adherencia de las siguientes sociedades: *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*, *American Association of Clinical Endocrinologists*, *American College of Obstetricians and Gynecologists*, *American College of Radiology*, *American College of Rheumatology*, *American Geriatrics Society*, *American Orthopaedic Association*, *American Osteopathic Association*, *American Society for Bone and Mineral Research*, *International Society for Clinical Densitometry*, *International Society of Physical and Rehabilitation Medicine*, y *The Endocrine Society*.
9. *National Osteoporosis Guideline Group*, 2008^(35,58) con la adherencia de las siguientes sociedades: *Bone Research Society*, *British Geriatrics Society*, *British Orthopaedic Association*, *British Society of Rheumatology*, *National Osteoporosis Society*, *Osteoporosis 2000*, *Osteoporosis Dorset*, *Primary Care Rheumatology Society*, *Royal College of Physicians* y *Society for Endocrinology*.
10. *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)*, *Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (Sixth Edition September)*, 2008^(43,44).
11. *American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis*, 2001, 2003 y 2010^(41,67).

En la **tabla 5**, se presenta una condensación de las recomendaciones de las anteriores sociedades, sobre los estudios básicos que deben ser solicitados a todo paciente con diagnóstico por Densidad Mineral Ósea (DMO) baja para la edad, osteopenia y osteoporosis; haciendo énfasis en que su solicitud debe ser un paso posterior a una anamnesis que incluya la evaluación de los factores de riesgo para osteoporosis y para fractura ósea osteoporótica y un examen físico completo. En relación con el LPC, debe tenerse presente que en mujeres con osteoporosis involucional tipo I, en la perimenopausia, hasta el 50% tienen concomitantemente una causa secundaria de osteoporosis y este porcentaje disminuye de 20 a 30% después de la menopausia⁽⁶³⁾; y en hombres con

baja masa ósea para la edad y osteoporosis, entre 30-64% también tienen causas secundarias^(53,63). La investigación de causas secundarias de osteoporosis tiene importancia clínica, particularmente en la terapia, para evitar fallas terapéuticas y manejos inapropiados^(40, 42, 49, 50, 60, 63-65).

TABLA 5. ESTUDIOS BÁSICOS DEL LABORATORIO DE PATOLOGÍA CLÍNICA EN PACIENTES CON MASA ÓSEA BAJA PARA LA EDAD, OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS.

Prueba de laboratorio de patología clínica	Observaciones y justificación
ESTUDIOS BÁSICOS: Cuando el valor de Z está por encima de -1.0	Poca probabilidad de tener una causa de osteoporosis secundaria
Marcadores bioquímicos de remodelación ósea	Ver sección Marcadores bioquímicos de remodelación ósea, de este capítulo.
Función renal: Creatinina sérica y nitrógeno ureico	La insuficiencia renal se asocia a hiperparatiroidismo secundario
Pruebas de función hepática: aminotransferasas, fosfatasa alcalinas totales, gammaglutamil transferasa	Especialmente útil, en la diferenciación de la causa de elevaciones de la fosfatasa alcalina total, cuando no se dispone de la medición del isotipo específico de hueso. La fosfatasa alcalina se eleva en la enfermedad de Paget, en los estados de inmovilización, en la fase temprana de las fracturas óseas y en otros trastornos del metabolismo del hueso. Además, las enfermedades intrínsecas de hígado y los trastornos colestásicos se asocian con causas multifactoriales de aumento de riesgo de osteoporosis.
Calcio sérico en ayunas sin torniquete	El calcio sérico puede ser total corregido a la albúmina o ionizado. Se encuentra aumentado en pacientes con hiperparatiroidismo, y disminuido en los síndromes de malabsorción y de deficiencia de vitamina D.

Prueba de laboratorio de patología clínica	Observaciones y justificación
Calcio en orina de 24 horas en dieta alta en calcio	La calciuria en 24 horas debe ser corregida a la excreción de creatinina (creatinuria), para garantizar que hubo una recolección adecuada de la orina. Útil para estudios de malabsorción e hipercalciurias familiares. La excreción baja de calcio sugiere deficiencia de vitamina D, osteomalacia, malabsorción asociada a enfermedades del intestino delgado, como la enfermedad celíaca.
Fósforo y magnesio sérico, magnesio en orina de 24 horas	Son complementarios de las evaluaciones del calcio y particularmente el fósforo está disminuido en los pacientes con osteomalacia.
Hormona paratiroidea sérica	Se recomienda que sea una prueba que mida la molécula intacta y no sus péptidos. La evaluación de la función paratiroidea debe correlacionarse siempre con la función renal, con la calcemia y la fosfatemia; y es la prueba confirmatoria de los estados de hiperparatiroidismo.
25 hidroxivitamina D sérica total	La medición de la $1\alpha, 25$ dihidroxivitamina D sérica, no tiene utilidad, por la vida media corta de esta hormona. La medición de la 25 hidroxivitamina D sérica total es la prueba confirmatoria de la deficiencia de esta vitamina.
Hemograma completo y una deshidrogenasa láctica	Útil para la pesquisa de causas hematológicas malignas, compromiso maligno de la médula ósea, procesos infiltrativos (anemia, leucopenia y trombocitopenia), o malabsortivos (anemia, micro y macrocitosis).

Prueba de laboratorio de patología clínica	Observaciones y justificación
Velocidad de eritrosedimentación globular y proteína C reactiva cuantitativa	Puede dar luces sobre procesos inflamatorios o gammopatías monoclonales, asociadas a pérdida ósea. Sin embargo, la utilidad de su solicitud no ha sido probada mediante medicina basada en la evidencia.
Pruebas de función tiroidea, mínimo una TSH sérica	Debe evaluarse cuando el paciente recibe levotiroxina. Su solicitud es más útil en la búsqueda de causas secundarias de osteoporosis, cuando el fenotipo lo indica y cuando el valor de Z en la BMD, está por debajo de -1 y especialmente -2.

Tomado con modificaciones de: 31, 33-35, 43, 44, 46, 54, 55, 58, 61, 62, 67.

Marcadores bioquímicos de remodelación ósea

Desde el punto de vista clínico, los MBRO se han clasificado arbitrariamente en marcadores de formación y en los de resorción ósea; pero su denominación correcta debe ser marcadores de actividad osteoblástica (MAOB) y marcadores de actividad osteoclástica (MAOC). Ahora, muchos de estos marcadores no son específicos del tejido óseo y de ahí que su especificidad no siempre es reproducible de un estudio a otro; esto significa que su medición puede estar modificada por procesos metabólicos de tejidos no óseos^(32,37,39,51,52). Además, debe tenerse en cuenta que los MBRO tampoco son enfermedad-específicos, ya que diferentes enfermedades metabólicas del hueso, pueden conducir a resultados similares^(32,37,39, 51,52).

Los MBRO proporcionan una información global del estado de remodelamiento óseo, sin poder discriminar entre la remodelación cortical y trabecular. No evalúan la densidad de masa ósea, no permiten definir qué huesos están comprometidos. Por lo tanto, no permiten diferenciar qué tipo de tejido está más metabólicamente activo o comprometido, el tejido vertebral o el de las extremidades^(32,37,39,51,52). De ahí que rápidamente en el desarrollo histórico de los MBRO se haya abandonado

la denominación de “densitometría bioquímica”, para ellos. En la **tabla 6**, se presenta una clasificación de los MBRO, según el tipo de célula ósea que los genere, en MAOB y MAOC^(9, 21).

TABLA 6. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE RECAMBIO O REMODELACIÓN ÓSEA.

Marcadores de actividad osteoblástica (denominados de formación ósea)	Marcadores de actividad osteoclástica (denominados de resorción ósea)	
Plasmáticos/Séricos	Urinarios	Plasmáticos/Séricos
Osteocalcina (OC) o proteína Gla-ósea	Hidroxiprolina (HYP)	
Fosfatasa alcalina total (ALP)	Glucósidos de la hidroxilisina	
Fosfatasa alcalina específica de hueso (BALP)	Piridinolina total (Pyr)	
Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (PICP)	Desoxipiridinolina total (dPyr)	
Propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (PINP)	Piridinolina libre (f-Pyr)	Piridinolina libre (f-Pyr)
	Desoxipiridinolina libre (f-dPyr)	Desoxipiridinolina libre (f-dPyr)
	Entrecruzamientos N- telopéptidicos del colágeno tipo I (NTx)	Entrecruzamientos N- telopéptidicos del colágeno tipo I (NTx)
	Entrecruzamientos C- telopéptidicos del colágeno tipo I (CTx)	Entrecruzamientos C- telopéptidicos del colágeno tipo I sérico (ICTP)
		Fosfatasa ácida resistente al tartrato

Tomado con modificaciones de las referencias: 39, 51.

En cuanto a la utilidad que se le ha dado a los MBRO en el paciente con osteoporosis, se puede mencionar:

1. Evaluación del estado global y no específico del metabolismo de todas las células de las unidades de remodelación ósea (osteonas), del organismo; es decir la sumatoria de la actividad de todas las osteonas del organismo^(32,37,39,51,52). Bajo este concepto, no se debe entender que, si están elevados, se puede hacer un diagnóstico bioquímico de osteoporosis; ya que es bien conocido que hasta el 60-70% de las mujeres con osteoporosis involucional tipo 1 (postmenopáusica), tienen una tasa de remodelación ósea normal o disminuida (denominadas perdedoras lentas)^(36,56).
2. Estudios epidemiológicos^(32,38):
 - a. Estimación del riesgo de fractura ósea por osteoporosis
 - b. Predicción de respuesta a intervenciones farmacológicas para la osteoporosis
 - c. Evaluación de la efectividad de las intervenciones farmacológicas para la osteoporosis, mirando los desenlaces:
 - I. *Desenlace débil*: disminución o normalización de los MBRO no siempre se correlaciona con la disminución del riesgo de fractura ósea por osteoporosis.
 - II. *Desenlace moderado*: predicción de la disminución de la pérdida ósea, lo que puede correlacionarse con disminución del riesgo de fractura ósea por osteoporosis; pero que no siempre coincide, como lo enseñaron los trabajos con fluoruros.
 - III. *Desenlace fuerte*: disminución del riesgo de fractura ósea por osteoporosis.
3. Evaluación de la calidad ósea⁽³²⁾: se refiere a la resistencia del hueso a fracturarse. Esto es debido a que las altas tasas de recambio óseo (medidas por MBRO) pueden estar asociadas no sólo con el grado de pérdida ósea total, sino también con defectos en la red trabecular del hueso; que es la que le confiere a éste su integridad estructural y la

resistencia a fracturarse. En apoyo a esta utilidad, se sabe que la pérdida de conectividad trabecular no siempre se refleja en los estudios de DMO y, por ello, los MBRO pudieran ser predictores independientes de la calidad del hueso.

En relación con la medición de los MBRO, debe conocerse que ellos tienen variaciones biológicas que pueden o no ser controlables^(32,37,39,51,52):

A. *Factores controlables*

1. Dependencia de los ritmos circadianos.
2. En la mujer, dependencia del momento del ciclo menstrual, de si se está en gestación o no, y del uso de anovulatorios orales.
3. Dependencia de las estaciones climáticas, en las zonas geográficas que las tienen.
4. Dependencia del tipo de dieta que tenga el paciente.
5. Dependencia del grado de inmovilidad y de ejercicio de los pacientes.
6. Dependencia de los desarrollos tecnológicos de los LPC y que aún hoy en día tienen un alto error de precisión. Y que algunos tienen una gran inestabilidad bioquímica, como la medición de la piridinolina. Además, la mayoría tienen una gran variabilidad intra-ensayo e inter-ensayo (7-28%).
7. Dependencia de medicamentos que modifican la remodelación ósea.

B. *Factores no controlables*

1. No son específicos de la osteoporosis, lo que puede hacer que cambien con patologías metabólicas óseas no osteoporóticas y no óseas, asociadas.
2. Son dependientes de la edad y del sexo de los pacientes. Con relación a esto, las tasas de pérdida ósea son mayores al comienzo de la menopausia y por esto la clasificación de “perdedoras rápidas” y “perdedoras lentas” pudiera estar en función del intervalo de tiempo que transcurre desde el inicio de la menopausia y el momento en que se realizan las mediciones de los MBRO. Sin embargo, es significativo que luego de 20

años de haberse encontrado este hallazgo, aún no está bien establecido si las “perdedoras rápidas” seguirán siéndolo años más tarde; y su relación con la DMO y el riesgo de fractura ósea por osteoporosis.

3. Son dependientes de la etnicidad de los pacientes.
4. Son dependientes del estado funcional hepático y renal, ya que pueden modificar su metabolismo y excreción urinaria.

En estudios realizados en la última década^(32,38) se ha encontrado que los MBRO pueden predecir el riesgo de fractura, independientemente de la DMO con un riesgo relativo que está en el orden de 1,5 – 3,6 (± 1 DS), cuando ocurre un cambio entre el 10 y el 20% en el MBRO. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en un sujeto individual hay MBRO que sin ninguna intervención tienen coeficientes de variación hasta del 40%. Por esto, cuando se decide utilizar un MBRO con este fin, debe conocerse previamente el coeficiente de variación individual, antes de asignarle este efecto a una intervención farmacológica.

Como recomendación final, con base en estudios costo-beneficio, se sugiere conocer el valor de un MBRO de MAOB y otro de MAOC, antes del inicio de una terapia farmacológica y a los 3-6 meses de su inicio, para verificar el efecto del fármaco sobre el MBRO^(32,37,39,51,52). Y, para ello, se sugiere que se elijan los MBRO que se van a utilizar, con base en:

1. Disponibilidad en los laboratorios de patología clínica del lugar donde viva el paciente.
2. Control de calidad de los laboratorios de patología clínica del lugar donde viva el paciente.
3. Coeficiente de variabilidad intraindividual, del MBRO, en ausencia del fármaco a iniciar.
4. Estudios epidemiológicos que existan para cada fármaco y su relación con los MBRO.

En relación con este último punto, es significativo que hace tan solo una década se demostró que la tasa de modificación de los MBRO tiene fármaco-especificidad; esto es, que los fármacos de una misma familia pueden tener tasas de modi-

ficación de los MBRO, que son diferentes para cada uno de los miembros de la familia terapéutica⁽³²⁾. Además, debe tenerse en cuenta que la relación entre la tasa de modificación de los MBRO y el riesgo de fractura ósea osteoporótica no es lineal⁽³⁷⁾, ya que la reducción de más del 60% de los MBRO, específicamente de los de MAOC, no se asocia con ninguna disminución adicional de riesgo de fractura. Además, existe la sospecha de que reducciones más allá del 50-60% de estos MBRO, pueden asociarse con la formación de un hueso con una estructura trabecular anormal, lo que puede traducirse en nuevas formas de fractura ósea osteoporótica, como se ha reportado en los últimos cinco años⁽³⁷⁾. Por último, debe señalarse que ninguna de las recomendaciones actuales o guías clínicas, de las diferentes sociedades que estudian el metabolismo óseo y mineral, incluyen los MBRO en el cálculo del riesgo de fractura ósea por osteoporosis, ni en la selección de un fármaco específico^(31,33,34,35,43-47,54,55,51,52,57,58).

Pruebas de laboratorio de patología clínica en pacientes con osteoporosis secundaria

Las patologías asociadas a la osteoporosis secundaria constituyen una extensa lista de entidades con muy diversos y a veces confluyentes mecanismos fisiopatológicos. En la **tabla 7** se presenta una clasificación etiológica útil, condensada, de las recomendaciones de las diferentes sociedades que se enumeraron en la primera sección de este capítulo (Pruebas de laboratorio de patología clínica básicas en todo paciente con osteoporosis)^(31,33-35,43,44,46,54,55,58,61, 62,67). Esta extensa lista no pretende ser completa, ni permite definir mecanismos fisiopatológicos; sólo es una guía clínica de las pruebas que son necesarias cuando se sospecha o se diagnostica una etiología específica^(40,42,48,49,50,59,60,63-65).

TABLA 7. ESTUDIOS EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS SECUNDARIA.

Entidad	Prueba de laboratorio de patología clínica y observaciones
Endocrinopatías y metabopatías	
Acromegalia	Fenotipo, IGF I sérico (somatomedina C) y prueba de freno con 75 g de glucosa oral, con muestras cada 30 minutos, hasta los 150 minutos
Deficiencia de la hormona del crecimiento	Fenotipo, IGF I sérico (somatomedina C) y prueba de hipoglucemia inducida con insulina regular humana (0.1 u/kg), con muestras cada 30 minutos, hasta los 150 minutos
Diabetes mellitus tipos 1 y 2	Glucemia al azar ≥ 200 mg/dL, Prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral, con muestra en ayunas y a las dos horas; hemoglobina glicosilada A1c $\geq 6.5\%$ por HPLC; y MBRO
Embarazo	Subunidad β de la gonadotropina coriónica
Hipercortisolismo	Fenotipo, cortisol urinario libre con creatinuria, en orina de 24 horas y prueba de supresión con 1 mg de dexametasona; y MBRO
Hiperparatiroidismo primario y secundario	Se recomienda que sea una prueba que mida la molécula intacta y no sus péptidos. La evaluación de la función paratiroidea debe correlacionarse siempre con la función renal, calcemia ionizada o total sin torniquete (corregida a la albúmina), la fosfatemia, la 25-hidroxivitamina D sérica total; y los MBRO
Hiperprolactinemia	Prolactina <i>pool</i> y, si es mayor de 200 ng/dL, realizar diluciones
Hipogonadismo: incluye insensibilidad a los andrógenos, anorexia nervosa/ bulimia nervosa, atletas femeninas, hiperprolactinemia, panhipopituitarismo, menopausia prematura, síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter	Fenotipo, testosterona total o libre, gonadotropinas y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), prolactina sérica, cariotipo

Entidad	Prueba de laboratorio de patología clínica y observaciones
Hipofosfatasa en adultos	Disminución de la fosfatasa alcalina sérica total, aumento en la concentración urinaria de la fosfoetanolamina (PEA), aumento de piridoxal 5'-fosfato (PLP) sérico y de las concentraciones urinarias del pirofosfato inorgánico (PPi)
Osteomalacia	Paratohormona sérica (molécula intacta), función renal (nitrógeno ureico y creatinina sérica), calcemia ionizada o total sin torniquete (corregida a la albúmina), fosfatemia, 25 hidroxivitamina D sérica total; calciuria en 24 horas, corregida a la excreción de creatinina (creatinuria); y los MBRO. Anamnesis: uso de inhibidores de la absorción intestinal del fosfato, por uso crónico de sales de aluminio y otros antiácidos; altas dosis de fluoruros, etidronato y anticonvulsivantes
Porfiria intermitente aguda	Historia clínica, porfobilinógeno y ácido delta aminolevulínico en orina
Tirotoxicosis	Historia clínica, TSH, T4 libre y opcionalmente T3 libre, MBRO
Condiciones nutricionales y de estilo de vida	
Alcoholismo	Anamnesis
Anorexia nervosa	Anamnesis y pruebas específicas de acuerdo a los síntomas
Cirugías gastrointestinales: incluye la cirugía bariátrica	Vitamina B12, 25 hidroxivitamina D sérica total, ferritina sérica, hierro sérico, capacidad de fijación de la transferrina, calcemia ionizada o total sin torniquete (corregida a la albúmina), fósforo sérico, magnesio sérico, tiempo de protrombina, albúmina sérica, paratohormona sérica (molécula intacta)
Excesiva ingestión de proteínas	Calciuria en 24 horas, corregida a la excreción de creatinina (creatinuria)
Déficit de ingestión de proteínas	Albúmina y osteocalcina sérica
Deficiencia de calcio	Calcemia ionizada o total sin torniquete (corregida con la albúmina), paratohormona sérica (molécula intacta), 25 hidroxivitamina D sérica total
Deficiencia de vitamina D	Calcemia ionizada o total sin torniquete (corregida con la albúmina), fósforo sérico, paratohormona sérica (molécula intacta), 25 hidroxivitamina D sérica total

Entidad	Prueba de laboratorio de patología clínica y observaciones
Deficiencia autoinmune de vitamina B12	Vitamina B12 sérica, homocisteína sérica, anticuerpos anticélulas parietales, anticuerpos antifactor intrínseco, gastrina sérica
Enfermedades hepáticas crónicas	Aminotransferasas, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltransferasa, tiempo de protrombina
Síndromes de malabsorción y malnutrición	Vitamina B12, 25 hidroxivitamina D sérica total, ferritina sérica, hierro sérico, capacidad de fijación de la transferrina, calcemia ionizada o total sin torniquete (corregida a la albúmina), fósforo sérico, magnesio sérico, tiempo de protrombina, albúmina sérica
Enfermedad celíaca	Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (tTGA), y/o anticuerpos antigliadina, y/o anticuerpos antiendomiso (EMA)
Enfermedad de Crohn	Su diagnóstico es clínico, imaginológico, endoscópico y por anatomía patológica. Para evaluar las consecuencias se puede solicitar: albúmina, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, cuantificación de la grasa fecal, hemograma completo, pruebas de la función hepática (ver enfermedades hepáticas crónicas)
Cirugías gástricas, incluyendo las bariátricas	Vitamina B12, 25 hidroxivitamina D sérica total, ferritina sérica, hierro sérico, capacidad de fijación de la transferrina, calcemia ionizada o total sin torniquete (corregida a la albúmina), fósforo sérico, magnesio sérico, tiempo de protrombina, albúmina sérica
Nutrición parenteral total	Vitamina B12, 25 hidroxivitamina D sérica total, ferritina sérica, hierro sérico, capacidad de fijación de la transferrina, calcemia ionizada o total sin torniquete (corregida a la albúmina), fósforo sérico, magnesio sérico, tiempo de protrombina, albúmina sérica
Tabaquismo	Anamnesis
Medicamentos	
Acetato de medroxiprogesterona	Progesterona sérica

Entidad	Prueba de laboratorio de patología clínica y observaciones
Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas: como en la terapia de deprivación androgénica, en la pubertad precoz verdadera y en la endometriosis	LH y FSH séricas, estradiol / testosterona libre y total séricas; y MBRO
Antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona y valproato de sodio	Medición de los compuestos en suero
Carbonato de litio	Litemia
Diuréticos como la furosemida	Calcio en orina de 24 horas, corregido a la creatinuria
Glucocorticoides	Anamnesis y Cortisol sérico matutino <5 µg/dL (siempre que el glucocorticoide no sea cortisona o hidrocortisona, en que los valores se elevan)
Heparina	Anamnesis y tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, por su sigla en inglés)
Hormonas tiroideas en exceso	TSH sérica, T4 libre, T3 libre, tiroglobulina sérica y sus anticuerpos; y MBRO
Inhibidores de la aromatasa	Estradiol / testosterona libre y total séricas; y MBRO
Inhibidores de bomba de protones	Vitamina B12, 25 hidroxivitamina D sérica total, ferritina sérica, hierro sérico, capacidad de fijación de la transferrina, calcemia ionizada o total sin torniquete (corregida a la albúmina), fósforo sérico, magnesio sérico
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Anamnesis
Quimioterapéuticos e inmunosopresores: especialmente el metotrexate, los agentes alquilantes y la ciclosporina A, tacrolimus	Anamnesis

Entidad	Prueba de laboratorio de patología clínica y observaciones
Tiazolidinedionas	Anamnesis
Warfarina	Tiempo de protrombina y su relación normalizada internacional (INR, por su sigla en inglés).
Trastornos del metabolismo del colágeno	
Homocistinuria debido a la deficiencia de cistationina β -sintasa	Homocistinuria, hiperhomocistinemia, hipermetionemia e hipocistinemia con hipocistationinemia
Síndrome de Ehlers-Danlos	Fenotipo y estudio del ADN para detectar mutaciones en proteínas fibrosas (COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, y TNXB) o enzimáticas (ADAMTS2, PLOD1)
Síndrome de Marfan	Fenotipo
Osteogénesis imperfecta	Fenotipo, biopsia de piel y estudios de ADN para mutaciones del gen que produce el colágeno tipo 1
Misceláneas y enfermedades sistémicas	
Acidosis tubular renal	pH en orina y en plasma, prueba de carga de bicarbonato, calcemia corregida a la albúmina, fósforo sérico, cloro sérico, paratohormona sérica, creatinina sérica; y en orina de 24 horas: calciuria, fosfaturia, creatinuria, gases venosos
Artritis reumatoide	Anamnesis, examen físico y estudios séricos: anticuerpos anti-péptido citrulinado, factor reumatoide y proteína C reactiva cuantitativa
Depresión mayor	Anamnesis
Distrofia simpático -refleja	Anamnesis y examen físico; se asocia a osteoporosis regional
Enfermedad de Gaucher	Pruebas genéticas con secuenciación del gen β -glucocerebrosidasa, para detectar las múltiples mutaciones (http://www.gaucherdisease.org/Lab List.pdf : N370S, c.84insG, L444P, IVS2+1g>a, V394L, y R496H). Medición de la actividad de la glucocerebrosidasa en leucocitos de sangre periférica. Elevación en las concentraciones séricas de la fosfatasa alcalina, de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la ferritina; también por la evaluación de enzimas lisosomales elevadas (fosfatasa ácida resistente al tartrato, hexosaminidasa y la citotriosida)
Enfermedad de Parkinson	Anamnesis y examen físico

Entidad	Prueba de laboratorio de patología clínica y observaciones
Enfermedad hepática colestásica, incluyendo la cirrosis biliar primaria	Elevación de las aminotransferasas, de la fosfatasa alcalina, de la gammaglutamil transpeptidasa, de las inmunoglobulinas (especialmente IgM), del colesterol total, HDL y LDL, de la velocidad de eritrosedimentación y, finalmente, de las bilirrubinas. Además hay una prolongación del tiempo de protrombina y positividad de los anticuerpos antimitocondriales (AMAs, por su sigla en inglés). Esto en presencia de una cirrosis biliar primaria
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Anamnesis, examen físico, pruebas de función pulmonar, pH y gases arteriales; radiografía de tórax
Espondilitis anquilosante	Anamnesis, examen físico y radiología, ya que no tiene pruebas específicas; puede conocerse si es portador del gen HLA-B27, aunque su negatividad no excluye el diagnóstico. Puede haber elevación de los marcadores inespecíficos de inflamación: proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación y ferritina sérica
Fibrosis quística del páncreas	Mutaciones en el gen "regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística" (CFTR, por su sigla en inglés). Aumento en las concentraciones de sodio y cloro en el sudor, mediante iontoforesis. Disminución de tiocianato e hipotiocianito en saliva y moco. Aumento de la inmunorreactividad del tripsinógeno en sangre
Hemocromatosis	Índice o porcentaje de saturación de transferrina en ayunas > 45% (o por encima de 35% en mujeres premenopáusicas), ferritina (elevada o normal). Estudio genético para las mutaciones del gen HFE (C282Y, H63D y S65C), del gen del receptor 2 de la transferrina (TfR2), del gen HJV y del gen de la hepcidina (HAMP). Biopsia del hígado (índice de hierro hepático central: periportal >1,9)
Hemofilia	Aumento del tiempo parcial de tromboplastina activado, con unos tiempos de protrombina y de sangría normales. Menos de 10 UI de factor VIII sérico en hemofilia A y disminución del factor IX en hemofilias B y C
Hipercalcemia idiomática	Calcemia en 24 horas, corregida a la excreción de creatinina (creatinuria), función renal (nitrógeno ureico y creatinina sérica), paratohormona sérica (molécula intacta), calcemia ionizada o total sin torniquete (corregida a la albúmina) y la fosfatemia

Entidad	Prueba de laboratorio de patología clínica y observaciones
Inmovilización: incluyendo la distrofia muscular, los síndromes parapléjicos y cuadripléjicos, y las miopatías proximales	Anamnesis, elevación de las concentraciones séricas de las creatinofosfocinasas (CPK3), de la aldolasa y de las aminotransferasas; además, biopsia muscular
Insuficiencia renal crónica	Nitrógeno ureico, creatinina sérica, depuración endógena de creatinina
Mastocitosis sistémica	Triptasa sérica, N-metilhistamina urinaria
Mieloma múltiple y algunos cánceres	Electroforesis de proteínas séricas, cadenas ligeras κ y λ libres en orina, proteína de Bence-Jones en orina, biopsia y aspirado de médula ósea. Péptido relacionado con la PTH (PTH-like) sérico, calcemia ionizada o total sin torniquete (corregida a la albúmina), y la fosfatemia. Función renal (nitrógeno ureico y creatinina sérica)
Psoriasis	Anamnesis, examen físico y a veces biopsia de piel
Síndrome de inmunodeficiencia adquirido/HIV	Anticuerpos antiHIV, cuantificación de subpoblaciones de leucocitos
Talasemia	Electroforesis de hemoglobina
Trasplante de órganos	Anamnesis

Tomado con modificaciones de: 41, 43, 44, 46, 50, 53, 57, 60, 64, 66, 67

Otro enfoque que puede ser útil en la selección de los estudios fue presentado por el *Institute For Clinical Systems Improvement* (ICSI), en sus guías de 2005 (pero no en las del 2008)^(43,44), que se presenta en la **tabla 8**.

TABLA 8. ESTUDIOS DE SEGUNDA LÍNEA DEL LABORATORIO DE PATOLOGÍA CLÍNICA EN PACIENTES CON MASA ÓSEA BAJA PARA LA EDAD, OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS.

Prueba de laboratorio de patología clínica	Observaciones y justificación
Estudios guiados por la densidad de masa ósea y el fenotipo: valor de Z por debajo de -1.0 (especialmente si es -2.0) o con fractura osteoporótica prematura	Alta probabilidad de tener una causa de osteoporosis secundaria
Todos los estudios básicos	Ver tabla 5

Prueba de laboratorio de patología clínica	Observaciones y justificación
Testosterona total o libre, gonadotrofinas y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), prolactina sérica	Útil en la búsqueda de causas secundarias de osteoporosis, cuando el fenotipo lo indica; tiene más valor en los hombres jóvenes con masa ósea baja para la edad. Normalmente se recomienda solicitar primero las testosteronas y si son anormalmente bajas, solicitar luego las gonadotrofinas (LH y FSH), para la clasificación etiológica del hipogonadismo
Estradiol sérico	Útil en la búsqueda de hipogonadismos femeninos premenopáusicos y, si son anormalmente bajas, solicitar luego las gonadotrofinas (LH y FSH), para la clasificación etiológica del hipogonadismo
Electroforesis de proteínas séricas y/o urinarias	Útil en la búsqueda de causas secundarias de osteoporosis, en presencia de gammopatías monoclonales
Cortisol urinario libre con creatinuria, en orina de 24 horas y freno con un miligramo de dexametasona	Útil en la búsqueda de causas secundarias de osteoporosis, cuando se sospecha un síndrome de Cushing
Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (tTGA), y/o anticuerpos antigliadina, y/o anticuerpos anti-endomisio (EMA)	Útil en la búsqueda de causas secundarias de osteoporosis, cuando se sospecha una enfermedad celíaca
Biopsia ósea transiliaca, para análisis de hueso descalcificado y marcado con tetraciclina doble	Es una prueba para el laboratorio de anatomía patológica: solo cuando hay una osteoporosis sin causa aparente o no responde a la terapia. Es útil cuando se sospecha osteomalacia o mastocitosis y el laboratorio no es concluyente; cuando hay fracturas sin traumas mayores, con densidad de masa ósea normal o alta; en osteomalacia resistencia a la vitamina D, para evaluar la respuesta al tratamiento; cuando hay signos clínicos inusuales que sugieren una rara enfermedad ósea metabólica; diagnóstico de la enfermedad ósea renal

Tomado con modificaciones de: 43, 67.