

# Detección de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial en la práctica clínica: barreras y oportunidades

Mary Carmen Amigo Castañeda,\* Juan J Canoso\*\*

## RESUMEN

**Introducción:** Los nuevos criterios clínicos para clasificar a un paciente como gotoso se basan en la presencia de inflamación en una o más articulaciones o bursas, más el hallazgo de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial o material tofáceo. En ausencia de este último criterio, llamado «de suficiencia» y que es en realidad «de certeza», existen datos adicionales clínicos o imagenológicos que permiten clasificarlo. **Objetivos:** Determinar, en el medio privado, si existen barreras para el diagnóstico de gota por el hallazgo de cristales de urato monosódico. **Métodos:** (1) Se encuestaron telefónicamente nueve laboratorios clínicos prominentes de la Ciudad de México, preguntando si examinaban líquido sinovial, si buscaban cristales, y cuál era el menor volumen de líquido sinovial que aceptaban. (2) Se revisaron los expedientes clínicos de individuos valorados por los autores entre 1995 y 2004, y se identificaron aquéllos en quienes personalmente diagnosticaron gota por hallazgo de cristales de urato monosódico en líquido sinovial. **Resultados:** Los nueve laboratorios estudiaban líquido sinovial, cinco buscaban cristales rutinariamente y cuatro a solicitud, y el volumen mínimo de líquido sinovial aceptado era de dos mililitros. Entre 7,200 sujetos valorados por los autores, se diagnosticó gota por examen de líquido sinovial en 110. De éstos, en 10 no se consignó el volumen, en 28 fue  $\geq 2$  mL, y en 72 fue  $< 2$  mL. **Conclusiones:** Este estudio, efectuado en el medio privado de la Ciudad de México, indica que la mayoría de las muestras (de líquido sinovial, aspirado de tofos) examinadas por los autores que fueron positivas para cristales de urato monosódico hubieran sido rechazadas como insuficientes por los laboratorios clínicos encuestados. Queda mucho por hacer para mejorar el diagnóstico de las artropatías microcristalinas en nuestro medio.

**Palabras clave:** Líquido sinovial, cristales de urato monosódico, diagnóstico de gota.

**Nivel de evidencia:** III

*Detection of monosodium urate crystals in synovial fluid: barriers and opportunities in clinical practice*

## ABSTRACT

**Introduction:** New clinical criteria for classifying a patient as having gout are based on the presence of swelling in one or more joints or bursae, plus the finding of monosodium urate crystals in synovial fluid or tophus. In the absence of the latter, a criterion called «of sufficiency» and that is actually «of certainty», there are additional clinical or imaging data for confirming the diagnosis.

**Objectives:** To determine, in the private medical environment of Mexico City, if there are barriers to a diagnosis of gout based on the identification of monosodium urate crystals in synovial fluid.

**Methods:** Telephone survey: nine well-known clinical pathology laboratories in Mexico City were surveyed. They were asked if they studied synovial fluid, if they look specifically for crystals in synovial fluid samples, and what the smallest volume of synovial fluid that they accept for a study was. Patient identification: the clinical records of gout patients seen by the authors from 1995 to 2014, and among them, those who were diagnosed by finding monosodium urate crystals in synovial fluid, were reviewed. **Results:** All nine laboratories studied synovial fluid. In five laboratories, the crystal search was routine. The smallest volume accepted for analysis was two mL. During the study period, 7,200 individuals were seen by the authors. In 110 a diagnosis of gout was made by identification of monosodium urate crystals in synovial fluid. In 10 of these subjects, synovial fluid volume was not recorded. Of the remaining 100, synovial fluid volume was  $\geq 2$  mL in 28, and  $< 2$  mL in 72.

**Conclusions:** The study shows that the majority of monosodium urate crystals-positive synovial fluid samples would have been rejected by clinical laboratories due to insufficient volume. Operational manuals should be modified to accept small samples that are earmarked for crystal search. Also, all laboratories should be encouraged to acquire expertise in the synovial fluid analysis.

**Key words:** Synovial fluid, monosodium urate crystals, gout diagnosis.

**Level of evidence:** III

**Correspondencia:** Dr. Juan J Canoso

Torre Donald Mackenzie, consultorio 417. Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120, Del. Álvaro Obregón, Ciudad de México, México. Teléfono: (55)55 15 99 82  
E-mail: jcanoso@gmail.com

## Abreviaturas:

UMS = Urato monosódico.

LS = Líquido sinovial.

CDMX = Ciudad de México.

\* Coordinadora de Reumatología. Centro Médico ABC. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Maestra de la Reumatología Mexicana. Máster del American College of Rheumatology.

\*\* Reumatólogo. Centro Médico ABC. Tufts University, Boston, MA, USA.

Recibido para publicación: 06/06/2016. Aceptado: 10/07/2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:  
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

## INTRODUCCIÓN

Existen nuevos criterios clínicos para clasificar a un paciente como gotoso.<sup>1</sup> Éstos se basan en la presencia de inflamación en una o más articulaciones o bursas, más el hallazgo de cristales de urato monosódico (UMS) en el líquido sinovial (LS) o material tofáceo. En ausencia de este último criterio, llamado «de suficiencia» y que en realidad es «de certeza», existen datos adicionales clínicos o imagenológicos que permiten realizar la clasificación. El presente estudio tuvo dos objetivos. El primero fue determinar, por una encuesta telefónica, el tipo de estudio de LS que efectúan laboratorios clínicos destacados de la Ciudad de México (CDMX). El segundo fue revisar, en los sujetos en quienes los autores personalmente encontraron cristales de UMS en LS o material tofáceo, los volúmenes aspirados, para saber si estas muestras hubieran sido aceptadas para su estudio por los citados laboratorios clínicos.

## MÉTODOS

La encuesta se efectuó en nueve laboratorios clínicos a los cuales nuestros pacientes generalmente acuden. Tres de ellos corresponden a hospitales privados y seis son laboratorios clínicos independientes. Uno de los autores contactó a la persona encargada de cada uno de estos establecimientos y le hizo las siguientes preguntas: (a) si efectuaban el estudio citoquímico de LS; (b) si el estudio incluía la identificación de cristales, en particular de ácido úrico, y (c) qué volumen de LS requerían para dicho estudio (*Cuadro I*).

### Diagnóstico de gota por microscopia polarizante, casuística personal

Se revisaron los volúmenes de LS aspirados en 110 individuos en quienes los autores encontraron cristales de UMS examinando personalmente las muestras. Los sujetos se identificaron con el buscador de Windows utilizando como reactivos las palabras *UMS, urato y cristales*, entre 7,200 expedientes clínicos de personas evaluadas de 1995 a 2014. La aspiración articular se efectuó con las técnicas estándar para articulaciones grandes como la rodilla o el tobillo. El procedimiento fue más difícil, por lo inusual y el conocimiento anatómico que requiere, en articulaciones pequeñas como las del pie o la muñeca. En seis pacientes se aspiraron tofos (nódulos formados por acumulos de cristales de UMS). En estos casos, el material obtenido fue una pasta y no LS en sentido

estricto. Sin embargo, la identificación de cristales fue igual al estudio de líquido sinovial.

Vale la pena describir la aspiración de los tofos, ya que está al alcance de cualquier clínico. El equipo requerido consiste en una aguja número 21, una jeringa de 10 mL, una laminilla y un cubreobjetos. El procedimiento, que es virtualmente indoloro, se muestra en el *cuadro II*. La identificación de cristales se efectuó con un microscopio Zeiss Standard 1960 adaptado para polarización. La adaptación consistió en colocar una lente polarizante (polarizador) sobre la fuente de luz y otra (analizador) dentro del tubo del microscopio. La birrefringencia positiva o negativa de los cristales se determinó ubicando un compensador rojo de primer orden (o placa  $\lambda$  de 550 nm) sobre el polarizador. Con este sistema, un cristal de forma acicular que alineado con el eje del compensador aparece amarillo (birrefringencia negativa) es característico de UMS. Los autores tienen amplia experiencia en la búsqueda de cristales, incluyendo publicaciones internacionales sobre el tema.<sup>2-6</sup>

## RESULTADOS

**Encuesta.** Los resultados de la encuesta efectuada en nueve laboratorios se muestran en el *cuadro I*. Todos los establecimientos estudiaban el LS. Ocho incluían en el estudio la búsqueda de cristales: cuatro rutinariamente, cuatro si se solicitaba específicamente, y uno manifestó reportar «todo lo que se encuentra». El volumen de la muestra de LS requerida varió entre un máximo de 10 mL y un mínimo de dos mL en dos de los laboratorios.

**Experiencia de los autores.** De los 110 individuos en quienes en el estudio del LS se encontraron cris-

**Cuadro I.** Encuesta telefónica sobre el estudio de líquido sinovial en nueve laboratorios clínicos de la Ciudad de México.

Laboratorio	¿Estudian el LS?	¿Buscan cristales?	Volumen mínimo, mL
1	Sí	Sí	3
2	Sí	Sí	2
3	Sí	No	5
4	Sí	«Lo que haya»	5
5	Sí	Sí	5
6	Sí	Si se solicita	3
7	Sí	Si se solicita	3
8	Sí	Si se solicita	10
9	Sí	Sí	2

Líquido sinovial (LS).

tales de UMS (*Cuadro III*), el volumen de la muestra no fue consignado en 10. Volúmenes mayores a dos mL, que representan el mínimo requerido por los laboratorios encuestados, se obtuvieron en sólo 28 sujetos. En las 72 personas restantes no se alcanzó el volumen requerido. El *cuadro III* muestra las articulaciones, bursas o tofos donde los aspirados fueron menores a dos mL. En 40 casos, se trataba de articulaciones o bursas del pie, donde los procedimientos son notoriamente difíciles y las muestras necesariamente pequeñas, o tofos donde la cantidad de material extraído es el contenido en la aguja, «trazas». Aun si los volúmenes de LS en los 10 pacientes donde el dato no fue consignado hubieran sido mayores de dos mL, sólo 65 de las muestras hubieran sido aceptadas.

## DISCUSIÓN

Anton van Leeuwenhoek en el siglo XVII,<sup>7</sup> y Archibald Garrod en 1848,<sup>8</sup> describieron cristales característicos de UMS en material tofáceo. Hollander y McCarty, reumatólogos en la Universidad de Pennsylvania, identificaron cristales de UMS en LS por microscopia polarizante en individuos con gota en 1961.<sup>9</sup> Desde entonces, un diagnóstico irrefutable de gota ha requerido la presencia de estos cristales en LS o tofos, aunque recientemente se han observado cambios ultrasonográficos característicos, tales como un doble contorno en cartílago hialino, que pudieran ser útiles en el diagnóstico inequívoco de gota.

La importancia del hallazgo de cristales de UMS queda demostrada por la complejidad y el número de criterios adicionales que, en su ausencia, deben estar presentes. Sin embargo, aun para observadores bien entrenados, la sensibilidad (número de muestras

positivas/número total de muestras en sujetos con gota inequívoca) del hallazgo de cristales en LS es de alrededor de un 90%. Las razones de los falsos negativos no son bien comprendidas. En un estudio de 113 casos de gota diagnosticados por la identificación de cristales en LS publicado en 1978, tres pacientes tuvieron un estudio inicial negativo.<sup>2</sup> Punciones adicionales o sucesivas en estas personas mostraron cristales de UMS. En algunos casos, los resultados negativos se explican por el pequeño tamaño de los cristales, por debajo del límite de resolución del microscopio de luz.<sup>10</sup> En estas situaciones, los autores han aspirado otras articulaciones inflamadas, y en ocasiones, una rodilla asintomática, ya que en un 50% de éstas, con una observación acuciosa, se encuentran cristales.<sup>11</sup> Un resultado falsamente negativo se puede también explicar, entre otras razones, por una escasa experiencia en la búsqueda de cristales, un examen apresurado de la muestra, el atrapamiento de cristales en grumos fibrino/leucocitarios, o una iluminación excesiva del cuarto.

Sin embargo, el objetivo del presente estudio fue eminentemente práctico. Por un lado, la encuesta de nueve laboratorios de renombre de la CDMX reveló que las muestras de LS, para ser aceptadas, debían ser de dos mL o mayores. Examinando nuestra casuística, sólo el 65% de las muestras positivas hubiera sido aceptado, privándose de un diagnóstico definitivo de gota a la mayoría de nuestros pacientes gotosos. Esta discrepancia subraya un área de oportunidades en la interacción de los laboratorios clínicos con los profesionales que envían muestras de LS.

**Cuadro III.** Aspirados de líquido sinovial que permitieron la identificación de cristales de urato monosódico y un diagnóstico inequívoco en 110 pacientes con gota.

Volumen de LS	Número de aspirados
No registrado	10
> 2 mL	28
≤ de 2 mL	72
Trazas	51
0.3 mL	4
0.5 mL	6
1.0 mL	8
1.5 mL	4
Total	110

MTF1 = Metatarsofalángica; IFD = Interfalángica distal.

**Cuadro II.** Técnica para la aspiración de tofos.

- 1 Esterilizar la piel con alcohol y/o iodopovidona.
- 2 Insertar la aguja en el centro del nódulo, manteniendo la máxima presión negativa posible por 30 segundos.
- 3 Suspender la succión.
- 4 Retira la aguja todavía conectada a la jeringa, sin tocar el émbolo.
- 5 Desconectar la aguja procurando no succionar o expulsar inadvertidamente su contenido.
- 6 Colocar dos mL de aire en la jeringa, conectar la aguja y expulsar con el aire su contenido sobre la laminilla.
- 7 Cubrir la muestra con un cubreobjeto y ejercer presión para dispersarlo.
- 8 Examinar la muestra en fresco en el microscopio polarizador.

LS = Líquido sinovial; UMS = Urato monosódico; MTF = Metatarsofalángica; IFD = Interfalángica distal.

Desde que el Programa Único para la Formación de Especialistas en Reumatología de la Universidad Nacional Autónoma de México requiere experiencia en la identificación de cristales en líquido sinovial, una posible solución sería que la búsqueda de cristales en muestras pequeñas fuera efectuada inmediatamente por el reumatólogo en su consultorio si dispusiera de un microscopio, o por el reumatólogo en el laboratorio clínico, previo permiso de sus autoridades. Esta segunda opción sería preferible, pues podría extenderse un reporte oficial aceptable por las compañías de seguro. Sin embargo, no todos los reumatólogos son idóneos en la búsqueda de cristales. Uno de los autores efectuó una encuesta informal durante un encuentro de residentes de reumatología de México en 2014, y un 30% manifestó no tener experiencia personal en dicha búsqueda. Por otro lado, en una presentación ante patólogos clínicos en el mismo año, quedó claro que en algunos laboratorios no se cuenta con la experiencia requerida para la búsqueda de cristales en LS.

## CONCLUSIÓN

Por las razones citadas, y sin el menor deseo de desatar una controversia, consideramos que tanto los patólogos clínicos como los reumatólogos deberían optimizar su competencia en la identificación de cristales en LS, y que los laboratorios deberían aceptar muestras pequeñas (que son las más frecuentemen-

te obtenidas en pacientes con gota), específicamente para la identificación de cristales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (10): 1789-1798.
2. Romanoff NR, Canoso JJ, Rubinow A, Spark EC. Gout without crystals on initial synovial fluid analysis. *Postgrad Med J.* 1978; 54 (628): 95-97.
3. Egan MW, Canoso JJ. Relative frequency of gout and pseudogout. *Arthritis Rheum.* 1979; 22 (4): 428-429.
4. Canoso JJ, Yood RA. Acute gouty bursitis: report of 15 cases. *Ann Rheum Dis.* 1979; 38 (4): 326-328.
5. Vázquez-Mellado J, Rull-Gabayet M. Enfermedad por depósito de cristales. En: Amigo MC, Abud C. *Atlas de reumatología.* México: Medicina & Mercadotecnia, SA de CV; 2004. pp. 53-63.
6. Canoso JJ. Bursal membrane and bursal fluid. En: Cohen AS, editor. *Laboratory diagnostic procedures in the rheumatic diseases.* 3rd ed. Orlando: Grune and Stratton; 1985. pp. 55-76.
7. Paul Moya H, Herrera JA, Millán A. Estudio del líquido sinovial. Caracas, Venezuela; 2000. Citado e ilustrado en: p. VIII 3.
8. Garrod AB. Observations on certain pathological conditions of the blood and urine, in gout, rheumatism, and Bright's disease. *Med Chir Trans.* 1848; 31: 83-97.
9. McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med.* 1961; 54: 452-460.
10. Honig S, Gorevic P, Hoffstein S, Weissmann G. Crystal deposition disease. Diagnosis by electron microscopy. *Am J Med.* 1977; 63 (1): 161-164.
11. Bomalaski JS, Lluberas G, Schumacher HR Jr. Monosodium urate crystals in the knee joints of patients with asymptomatic nontophaceous gout. *Arthritis Rheum.* 1986; 29 (12): 1480-1484.