

PRUEBAS DE LABORATORIO EN NEFROLOGÍA

DR. CESAR AUGUSTO RESTREPO VALENCIA
MEDICO INTERNISTA NEFROLOGO
PROFESOR TITULAR UNIVERSIDAD DE CALDAS

El diagnóstico de las diversas enfermedades que afectan los riñones requiere primero un diagnóstico sindrómico, el cual se logra gracias a la recopilación de una completa historia clínica, y posterior examen físico. Las pruebas de laboratorio que luego se solicitan ayudan a confirmar la sospecha clínica, siendo por lo tanto importante conocer cuales se deben solicitar, y su adecuada interpretación.

1- TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (TFG):

También conocida con GFR por sus siglas en inglés: Glomerular Filtration Rate. Nos proporciona una medida de la función renal, y está directamente relacionada con la masa de tejido renal funcional y por lo tanto por el número de nefronas funcionales.

La TFG representa el volumen de plasma ultrafiltrado por las nefronas en los glomérulos hacia el espacio de Bowman y túbulos renales, por unidad de tiempo en el proceso de formación de la orina. Su valor es aproximadamente 120 ml/min.

Hay varias formas para obtenerla. La primera utiliza en concepto de depuración, e implica la recolección de orina de 24 horas. La segunda se basa en la utilización de creatinina plasmática, y otras variables para incorporarlas a formulas validadas permitiendo rápidamente un estimativo de su valor.

La depuración es un concepto creado para indicar la capacidad renal de limpiar o aclarar el plasma por filtración glomerular de un marcador en la unidad de tiempo. Se toma del inglés *clearance*. El marcador debe de tener las características de ser producido a una tasa fija horaria, no fijarse a las proteínas plasmáticas, y ser solo eliminado por filtración glomerular. Se considera que la depuración del marcador será equivalente a la TFG. La inulina es un polisacárido compuesto de cadenas moleculares de fructosa, el cual cumple con las características del marcador, pero tiene el problema de que debe ser infundido en forma intravenosa a una tasa fija horaria para ser luego cuantificado en la orina

Depuración Plasmática de Inulina a nivel renal:

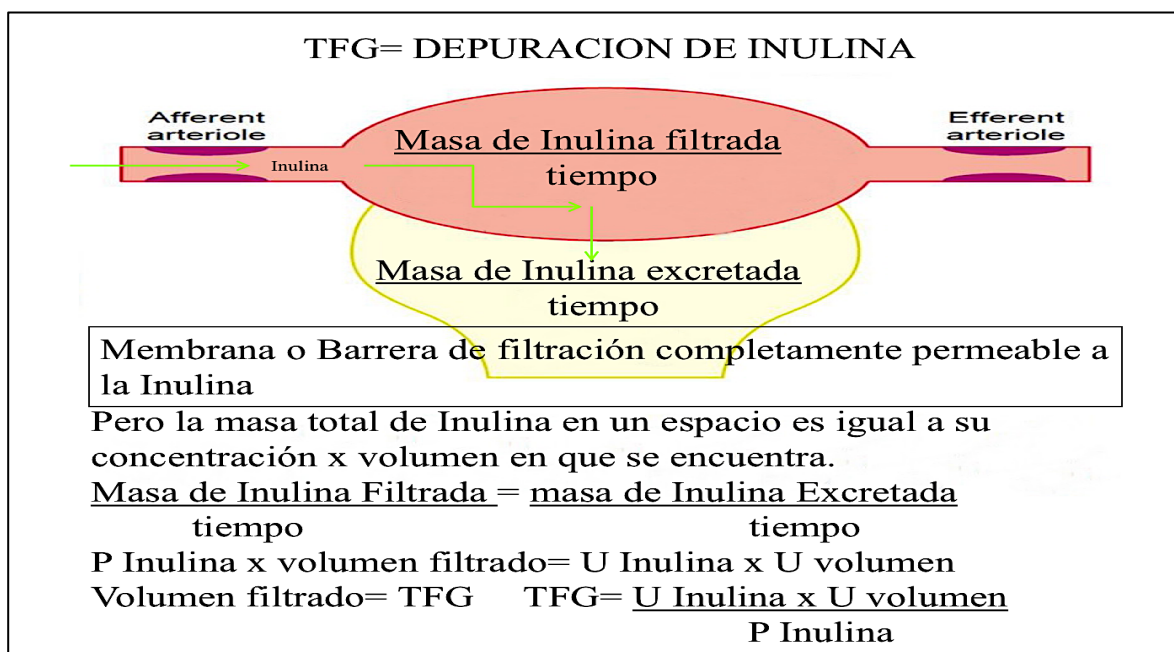
Si asumimos que los glomérulos ó su barrera de filtración son libremente permeables a la inulina, y esta no se reabsorbe ni se secreta a nivel tubular tendríamos que la masa de la inulina excretada en la orina seria igual a su masa filtrada por unidad de tiempo. Asi tenemos que:

$$\frac{\text{Masa de Inulina Filtrada}}{\text{Tiempo}} = \frac{\text{Masa de Inulina excretada}}{\text{Tiempo}}$$

Puesto que la masa de cualquier soluto es igual a su concentración plasmática por el volumen del solvente, y si la masa filtrada es igual a su concentración plasmática (puesto que el soluto es libremente filtrado), y el volumen plasmático filtrado por unidad de tiempo a la TFG, la ecuación anterior se transforma en:

$$\frac{\text{Inulina Plasmatica} \times \text{Volumen filtrado}}{\text{Tiempo}} = \frac{\text{Inulina Urinaria} \times \text{Volumen urinario}}{\text{Tiempo}}$$

De ahí que $\text{TFG} = \frac{\text{Urinaria Inulina} \times \text{Volumen urinario (en mililitros/minuto)}}{\text{Plasmatica Inulina}}$



Marcadores más usados para el calculo de la TFG:

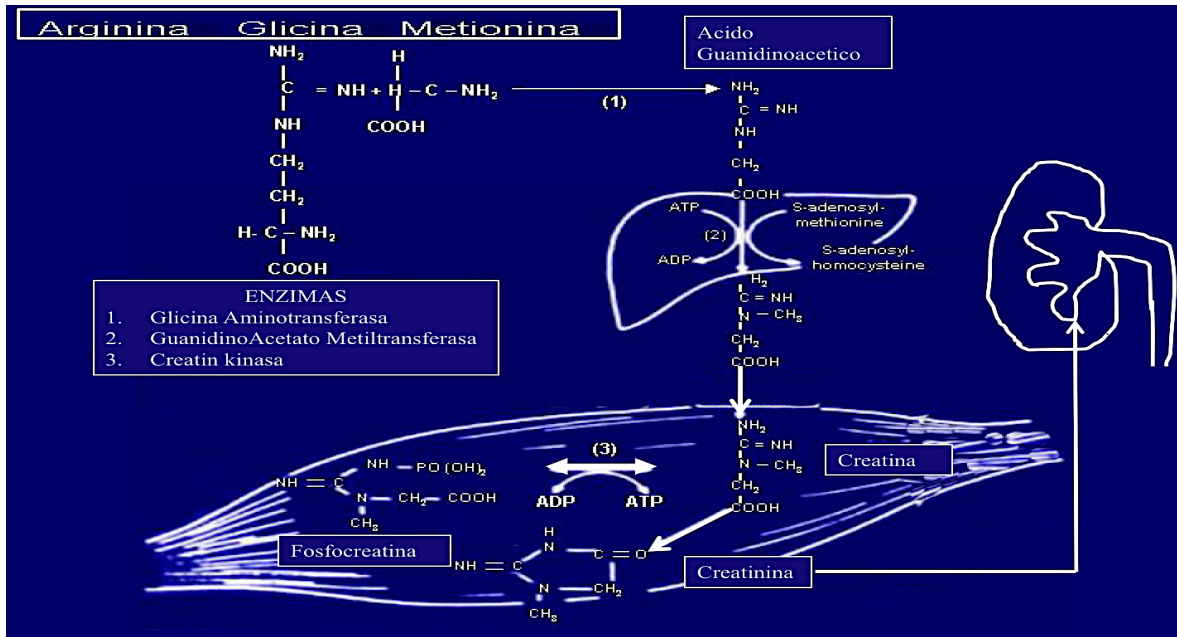
A- Marcadores Exógenos: tienen en común que deben de ser administrados por infusión para lograr niveles sericos adecuados, y luego ser valorados en orina ó plasma, la mayoría son costosos y se utilizan principalmente con fines de investigación. Los mas conocidos son la Inulina, Iotalamato Sodico, Iohexol y el Acido Tetra-acetico- etilenediamina (EDTA)

B- Marcadores Endógenos: son los mas comúnmente empleados debido a que no requieren su administración, evitando los riesgos de alergia, exposición a radiación y otras desventajas que poseen los exógenos. Los mas conocidos son la creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y la Cistatina C, a continuación se pasara a revisar las limitaciones y ventajas de cada uno de ellos.

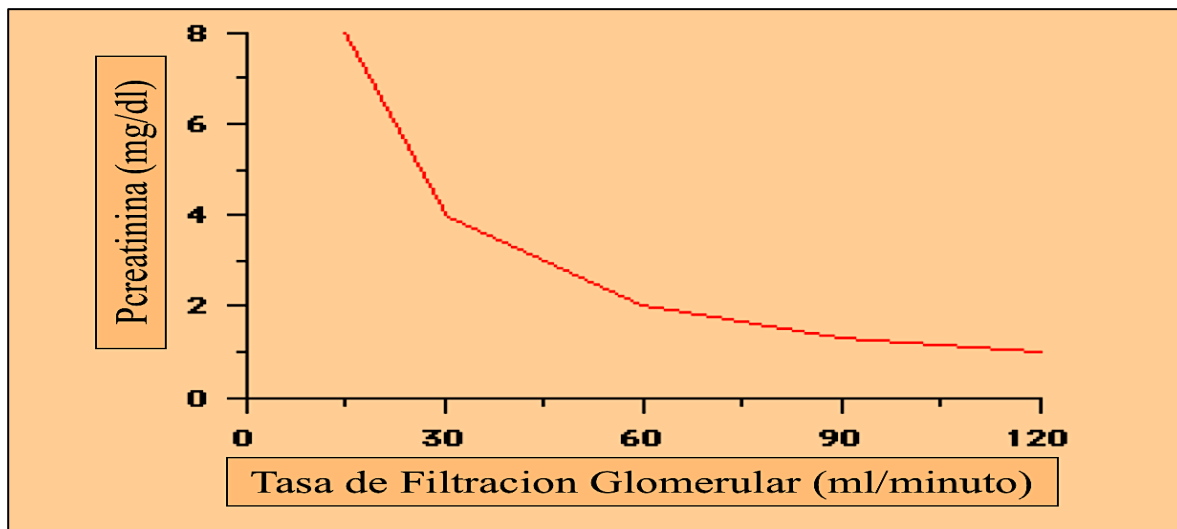
1 A. CREATININA:

La Creatinina un compuesto organico (base nitrogenada), con un peso molecular de 113 Dalton, derivado de la fosfocreatina y creatina. La creatina proviene de los alimentos ricos en proteínas como las carnes, también puede sintetizarse a nivel hepático a partir de los aminoácidos arginina, glicina y metionina. La fosfocreatina es un fosfato de alta energia, utilizado principalmente en los musculos como fuente de energía. Los dos sustratos dan

lugar a creatinina a una tasa de producción diaria de aproximadamente 20 mgs/Kg/día en hombres y 15 mgs/Kg/día en mujeres.

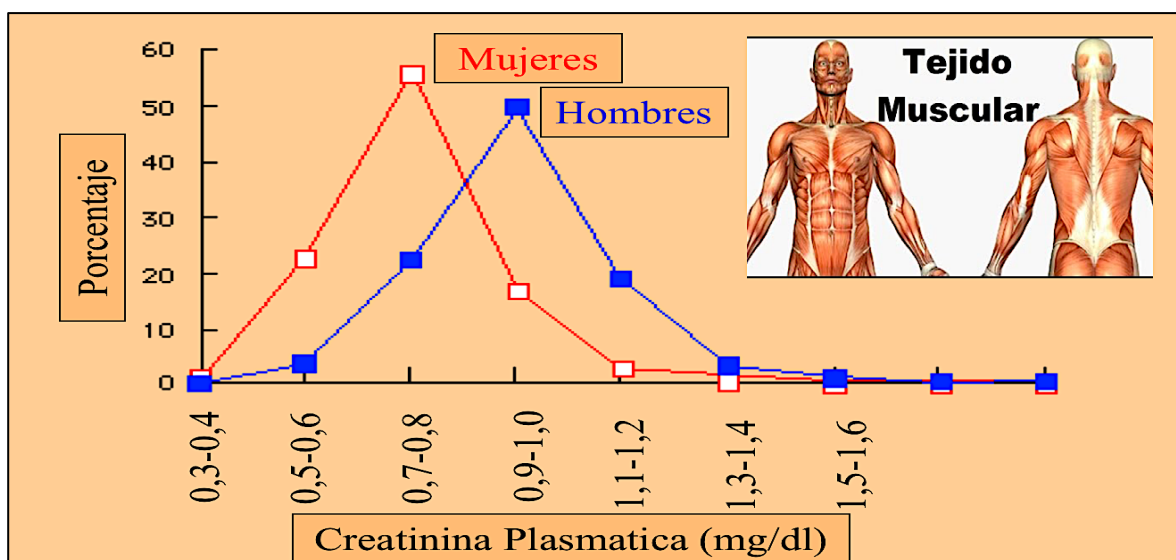


La creatinina producida diariamente se elimina principalmente por filtración glomerular, gracias a su bajo peso molecular y ausencia de fijación a las proteínas plasmáticas. La excreción de creatinina es igual a su producción, de tal manera que la concentración plasmática de creatinina (Pcr) varía inversamente con la tasa de filtración glomerular. A manera de ejemplo si la tasa de filtración glomerular cae en un 50%, la Pcr se eleva al doble. Cambios pequeños en la Pcr son importantes cuando su valor es bajo, pero cuando la tasa de filtración glomerular es muy baja, modificaciones pequeñas en la Pcr no son importantes ya que indican poco cambio de la función renal residual.



Los valores normales de Pcr fluctúan entre 0,7 mgs/ 100cc a 1,4 mgs/100cc, sin embargo al obtener un resultado se deben tener en cuenta algunos factores que pueden alterar sus valores, y darle diferentes interpretaciones:

- La masa muscular total es uno de los más importantes. Factores que pueden afectar la masa muscular, y los cuales impactan en el valor de Pcr, siendo común en estas situaciones detectar valores mas bajos de los normal son: envejecimiento, genero femenino, raza asiática e hispana, obesidad, dieta vegetariana, y enfermedad crónica.



- El tipo de dieta que lleva el individuo, ya que aportes altos en proteínas, principalmente en forma de carne cocinada (la cocción favorece la conversión de creatina a creatinina que se absorbe rápidamente en el tubo digestivo), genera grandes cargas de creatinina con un aumento transitorio de la creatinina plasmática y de su eliminación urinaria. Se calcula que un 30% de la bolsa de creatinina diaria deriva de la ingesta de carne, la cual contiene entre 35-50 mgs de creatinina / gr consumido. Pacientes con alto consumo proteico presentan niveles séricos mas altos de creatinina que la población normal. Lo contrario ocurre en dietas bajas en proteínas, siendo común observar en vegetarianos valores bajos de creatinina.

En pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) se deben tener en cuenta los siguientes factores al interpretar la creatinina plasmatica:

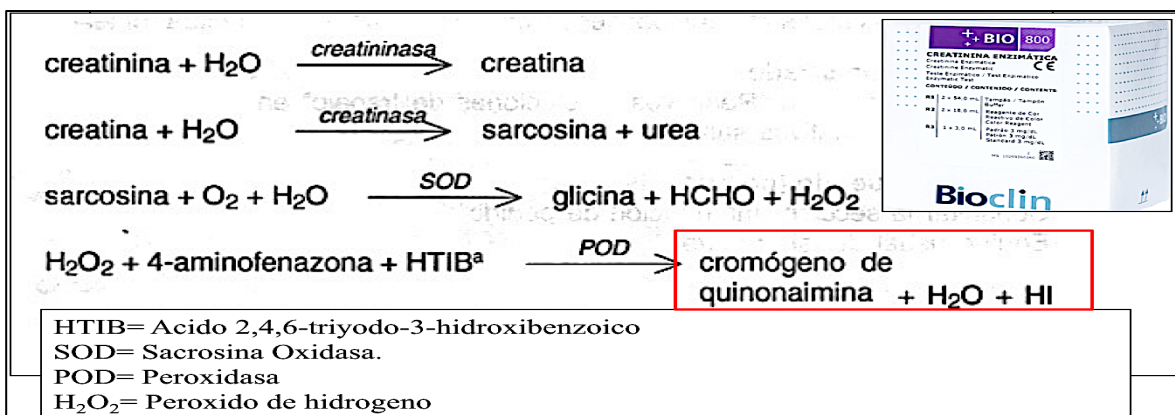
- Los mecanismos de excreción adicionales de la creatinina, si bien es cierto que la secreción tubular proximal de la creatinina (por un proceso activo transportador de cationes orgánicos de las vasas rectas peri tubulares a la luz tubular) es considerada poco importante en sujetos normales (menor del 20%), puede llegar a alcanzar valores tan altos como el 30% de la eliminación renal en individuos con TFG menor al 20 ml/minuto. Drogas que compiten con la creatinina en su eliminación tubular por medio de la proteína tubular proximal transportadora de cationes orgánicos, pueden elevar la creatinina plasmática en sujetos que dependen en forma importante de la secreción tubular para eliminar la creatinina. Cimetidina,

trimetoprim, probenecid, amiloride, fenofibrato y dapsona son un ejemplo, la ranitidina, famotidina, y otros bloqueadores H2 interfieren en menor proporción con la secreción de creatinina.

.- **Eliminación extrarenal de creatinina** ocurre cuando alcanza la luz intestinal al ser secretada por el epitelio intestinal y siendo posteriormente degradada por la flora bacteriana intestinal hacia dióxido de carbono y metilamina mediante una creatininasas intestinal. Normalmente contribuye solo con el 1.8% de la excreción de creatinina. Puede concluirse entonces que la creatinina plasmática es un parámetro útil en la determinación de la función renal, si se consideran sus limitaciones y variaciones al interpretar los valores obtenidos.

Con respecto a los métodos de laboratorio utilizados para determinar la creatinina, el más antiguo es de Jaffe, descrito en el año 1886 por el bioquímico Alemán Max Jaffe, quien describió las propiedades de la creatinina de formar un compuesto coloreado cuando se expone al ácido picrico en una solución alcalina. El valor de la creatinina se obtiene luego por espectrofotometría. La técnica tiene el inconveniente de detectar algunos cromógenos como creatinina generándose falsos valores altos con sobreestimaciones de hasta un 20%. Cromógenos no-creatinina son por ejemplo: Glucosa, fructosa, proteínas, ácido úrico, ácido ascórbico, acetoacetato (en cetoacidosis), también muchas cefalosporinas principalmente cefalotina, cefazolina, cefoxitin y cefamandol, y otras sustancias como el metanol e isopropilalcohol y la flucitosina. Falsos valores bajos de creatinina plasmática por el método de Jaffe se presentan en hiperbilirrubinemias, hiperlipidemias y cuando se utilizan dosis muy altas de furosemida, en estas situaciones la bilirrubina, lípidos y furosemida interfieren con la formación del complejo creatinina-ácido picrico. Diversas técnicas pueden remover algunos de los cromógenos nombrados (método de Jaffe modificado), y separan la creatinina de otros cromógenos no-creatinina por la tasa de desarrollo de colores, haciendo su resultado más confiable.

Nuevos métodos para medir la creatinina tienen la ventaja de no presentar las interferencias previamente descritas. Se conocen como métodos enzimáticos, y se basan en la conversión enzimática de creatinina a otros productos como el cromógeno de quinonaimina, el cual por espectrofotometría informa el valor de la creatinina. Estos métodos deben de tener trazabilidad lo cual significa que han sido estandarizados frente a ID/MS (espectrofotometría de masa con dilución isotópica), para poder que sus resultados se consideren confiables.



Para poder calcular la depuración plasmática de creatinina y la TFG debemos además recolectar la orina de 24 horas. Lo anterior implica que el procedimiento solo es aplicable a pacientes con diuresis normal.

La fórmula a aplicar es la misma que para la depuración de inulina, cambiando la variable inulina por creatinina: TFG=Depuración de Creatinina

$$\text{TFG} = \frac{\text{Urinaria Creatinina (mgs/dl)} \times \text{Volumen urinario (en mililitros/minuto)}}{\text{Plasmática Creatinina (mgs/dl)}}$$

Para obtener el volumen de orina en ml/minuto tomamos el total de la orina en mililitros recolectado en 24 horas en mililitros, lo dividimos por 24, y luego por 60.

El método anterior de recolección de orina resulta molesto y poco práctico para la gran mayoría de los pacientes, lo cual estimuló a la generación de fórmulas, las cuales se basan en la relación previamente anotada entre los valores de la TFG y la creatinina plasmática, incorporando también algunas variables, las cuales afinan los resultados. Todos estos métodos son aplicables solo a pacientes con valores estables de creatinina, y con fines prácticos se acepta que pacientes con elevación diaria de la creatinina tienen valores de TFG inferiores a 10 ml/minuto, independientemente del volumen de su diuresis.

La más antigua de las fórmulas es la de Cockcroft DW y Gault MH, publicada en el año 1976, e incorpora la edad, peso, sexo y creatinina plasmática del paciente para determinar la depuración de creatinina (Dcr) de la siguiente manera:

$$\text{Dcr (en ml/minuto)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{Peso del paciente (en Kgs)}}{72 \times \text{creatinina plasmática (mg/dl)}} \times 0,85 \text{ en mujeres}$$

Es un método fácil y frecuentemente utilizado para determinar la función renal, y solo requiere una calculadora simple sin funciones especiales, sin embargo es importante anotar que no se diseñó para utilizar en niños, ni muy ancianos (edad ideal entre 18 a 92 años), y con TFG promedio cercanas a 72 ml/minuto. Sobreestima la TFG en pacientes obesos, y aquellos que consumen dietas bajas en proteínas.

La siguiente fórmula es la conocida como MDRD, derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease Study Equation (MDRD), diseñada por Levey AS y colaboradores en el año 1999 (incluía edad, raza, sexo, creatinina, BUN y albumina sérica), y ajustada a 4 variables en el 2006, incorporando edad, sexo y raza para obtener la TFG. Esta fórmula tiene el inconveniente de la población a partir de la cual fue creada fueron individuos de raza blanca, sin diabetes mellitus, y con TFG menor a 60 ml/minuto (pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)).

$$\text{TFG por MDRD en ml/minuto} / 1,73 \text{ m}^2 = 186 \times (\text{PCr (mg/dl)})^{(-1,154)} \times (\text{edad(años)})^{(-0,203)} \times (0,742 \text{ en mujeres}) \times (1,210 \text{ en afrodescendientes}).$$

Las limitaciones de la fórmula anterior llevaron al mismo grupo a crear una nueva fórmula en el año 2009, derivada del estudio CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology

Collaboration) en el cual participaron 8254 individuos, 60% de raza blanca, edad promedio 47 años, 71% de alto riesgo para ERC , y 29% diabéticos. Se incluyeron finalmente las variables edad, genero, raza y creatinina por técnica estandarizada (método enzimático con trazabilidad).

TFG por CKD-EPI:

The CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale*			
Race and Sex	Serum Creatinine $\mu\text{mol/L}$ (mg/ dL) Equation		
Black	Female	≤ 62 (≤ 0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		> 62 (> 0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	Male	≤ 80 (≤ 0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		> 80 (> 0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
White or other	Female	≤ 62 (≤ 0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		> 62 (> 0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	Male	≤ 80 (≤ 0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		> 80 (> 0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; GFR = glomerular filtration rate.

* Expressed for specified race, sex, and serum creatinine level. To convert GFR from mL/min per 1.73 m² to mL/s per 1.73 m², multiply by 0.0167. We derived equation coefficients from pooled development and internal validation data sets.

The CKD-EPI equation, expressed as a single equation, is $\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018$ [if female] $\times 1.159$ [if black], where Scr is serum creatinine, κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/ κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/ κ or 1. In this table, the multiplication factors for race and sex are incorporated into the intercept, which results in different intercepts for age and sex combinations.

En niños la formula de Schwartz actualizada para el año 2009 se utiliza para calcular la TFG. Requiere la utilización también de creatinina por técnica estandarizada, y la constante es de 0,413, no hay valores de K para menores de 1 año, y no hay valores diferentes para adolescentes según sexo.

$$\text{Dcr en ml/minuto} = 0,413 \times \text{longitud (en centímetros)} / \text{creatinina plasmática}$$

La depuración de creatinina medida en orina de 24 horas y estimada por fórmulas se ha comparado con métodos en los cuales la TFG es obtenida por isótopos. Los resultados sugieren que la Dcr puede sobreestimar la TFG cuando su valor es inferior a 20 ml/minuto. Lo anterior es el resultado de la secreción de creatinina por el túbulo contorneado proximal en forma tal que de la creatinina detectada en orina 80% proviene del filtrado glomerular y 20% de secreción tubular, de ahí que se recomienda en pacientes en los cuales el cálculo ó medición de la depuración de creatinina arroja un valor inferior a 20 ml/minuto restarles un 20% para obtener la real TFG.

1B.- UREA, NITRÓGENO UREICO SANGUÍNEO (BUN: Blood Urea Nitrogen)

La urea (= 2 BUN) es sintetizada en el hígado, representa el producto final del metabolismo hepático de los aminoácidos no utilizados para la síntesis proteica de las proteínas ingeridas

en la dieta, su excreción es principalmente por el riñón, por su bajo peso molecular y ausencia de carga es libremente filtrada en el glomérulo.

Se reabsorbe en un 40–50% en el túbulo proximal independientemente del estado de hidratación del paciente. En el túbulo colector su reabsorción si depende del estado de hidratación, allí un aumento en los niveles circulantes de la hormona antidiurética (ADH) aumenta la permeabilidad al agua arrastrándose urea de tal manera que solo un 30-40% de la urea filtrada es excretada; a la inversa, en ausencia de ADH se elimina un 55-65% de la urea filtrada.

La urea y BUN se pueden elevar en situaciones no relacionadas con patologías renales. A manera de ejemplo: dietas altas en proteínas, infusión parenteral de aminoácidos, sangrado gastrointestinal, ruptura tisular, y supresión del anabolismo (por esteroides y tetraciclinas con desviación del metabolismo de proteínas y aminoácidos ingeridos hacia la vía catabólica). Estados de disminución del volumen intravascular tanto real (deshidratación) como efectivo (falla cardiaca), situaciones en las que se aumenta la secreción de ADH aumentan la reabsorción distal de urea elevando sus niveles sericos. Por otro lado en las enfermedades hepáticas severas, abuso de alcohol, hipotiroidismo, y baja ingesta de proteínas en la dieta, se detectan con frecuencia **bajos niveles de urea plasmática**.

Es importante también resaltar que algunas sustancias interfieren con la determinación de la urea en el laboratorio generándose:

Falsos valores altos: por acetohexamida, alantoína, ácido aminosalicílico, bilirrubina, hidrato de cloral, dextrán, hemoglobina libre, derivados de hidantoína, lípidos, sulfonamidas, tiourea y ácido úrico.

Falsos valore bajos: por ácido ascórbico, levodopa, estreptomina.

Es claro por lo tanto que el BUN se puede modificar fácilmente por gran cantidad de variables, de ahí que la depuración de urea no se utilice como un indicador confiable de la tasa de filtración glomerular.

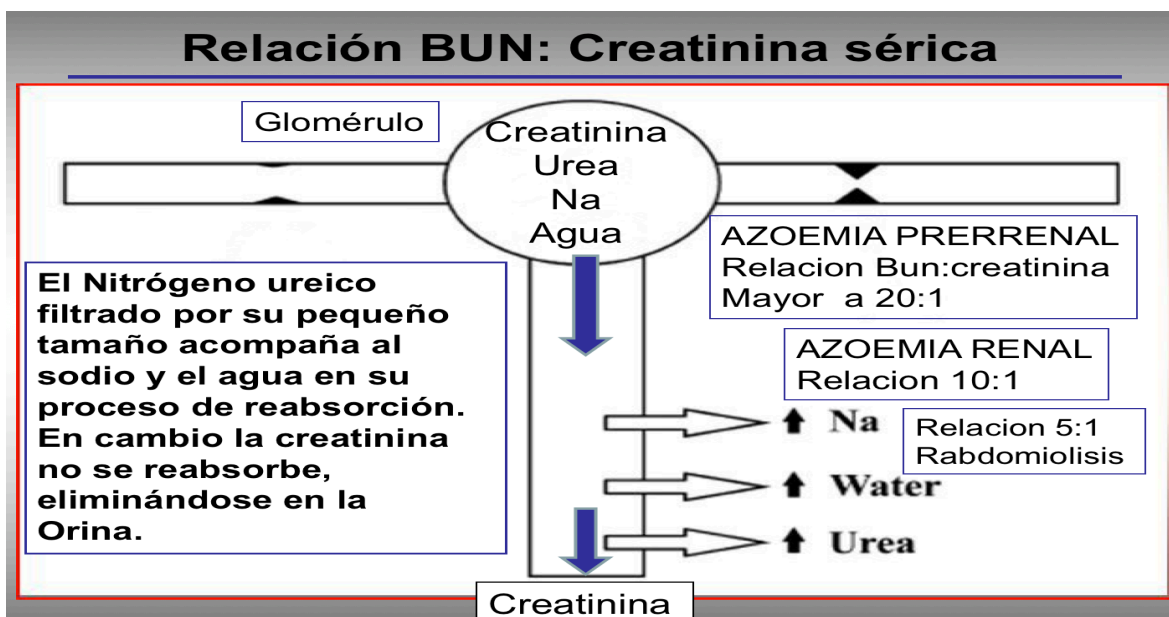
En vista de que la depuración de creatinina tiende a sobrestimar la tasa de filtración glomerular, y la urea a subestimarla se a recomendado promediar entre las dos depuraciones para obtener un valor mas confiable de la TFG en pacientes con enfermedad renal crónica.

1C.- RELACION BUN-CREATININA:

Una disminución en la TFG independientemente de su causa, eleva el BUN y la creatinina, manteniendo la relación BUN-Creatinina (BUN: Cr) en valores normales de 10:1. Sin embargo, si factores adicionales como los estados prerrenales están operando (disminución del volumen intravascular real o efectivo) se generan aumento en la reabsorción proximal y distal de sodio y agua, con reabsorción pasiva asociada de urea sin modificarse la de la creatinina, dándose elevación del BUN fuera de proporción a la caída de la TFG, siendo el resultado final una relación BUN: Cr mayor de 20:1. Este último valor puede también presentarse en casos de aumento en la producción de urea, como en el sangrado digestivo, daño tisular y altas dosis de tetraciclinas y esteroides. La relación BUN:Cr puede también

exceder el valor 20:1 cuando hay pérdida de la masa muscular como en pacientes ancianos y crónicamente enfermos, situaciones en las que se disminuye la producción de creatinina.

Una relación BUN-Cr normal de 10:1 es característica de la falla renal aguda por necrosis tubular aguda, pero puede observarse en estados prerrenales si la ingesta de proteínas es baja o si hay daño hepático importante. Por otro lado situaciones en las cuales la producción de creatinina a partir de creatina o la tasa de liberación de creatinina de los músculos es exageradamente alta como en la rabdomiolisis lleva a que la relación se disminuye a 5:1 o menor.



1D.- CISTATINA C:

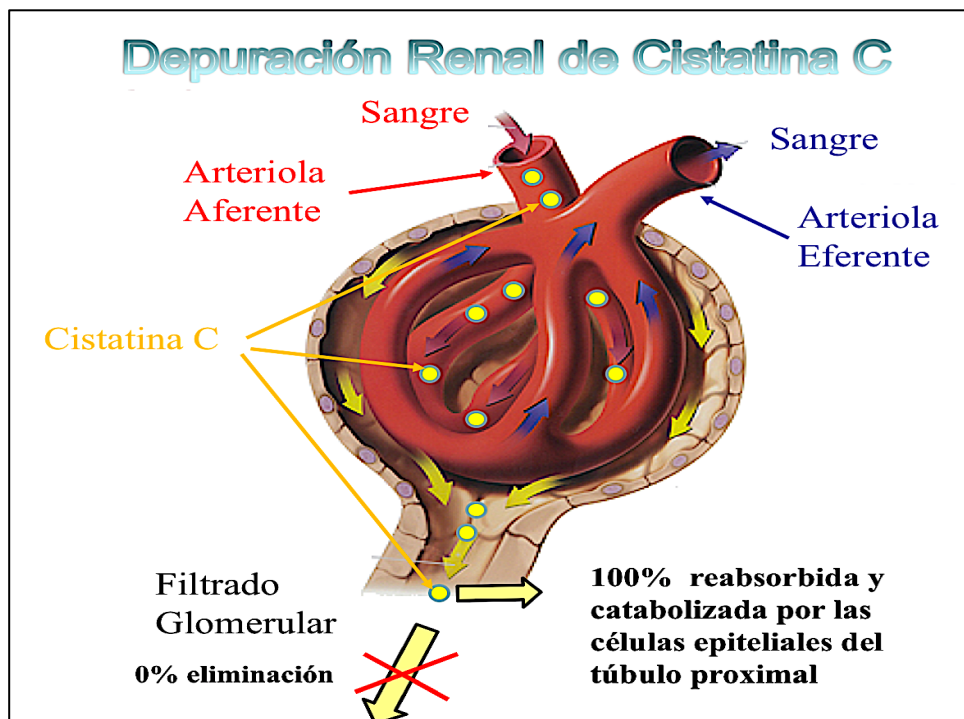
Ante los problemas descritos con la creatinina como marcador de función renal, se ha tratado de encontrar otros que no sean afectados en igual forma, de ellos la Cistatina C podría ser una alternativa. Esta proteína de bajo peso molecular (13.000 Dalton) forma parte de una superfamilia de inhibidores de la proteasa (proteínasa) cisteína endógena, cuya función normal es degradar componentes de la matriz extracelular y favorecer su remodelación. La cistatina C es producida por todas las células nucleadas y su tasa de producción es relativamente constante. La cistatina C es libremente filtrada por los glomérulos, 100 % reabsorbida y catabolizada por los tubulos contorneados proximales. En diversos estudios se ha demostrado que su elevación se correlaciona muy bien con la disminución en la tasa de filtración glomerular. En vista de que no se excreta en la orina no es posible medir su depuración, siendo necesario confiar en sus niveles sericos para obtener un valor aproximado de la tasa de filtración glomerular. Hay diversas ecuaciones utilizadas para calcular la TFG basadas en la cistatina C. La mas utilizada fue descrita en el año 2012:

CKD-EPI Cistatina C ecuación:

$$TFG=133 \times \min(S_{cys}/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(S_{cys}/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{Age} \times 0.932 \text{ [if female]}$$

Sin embargo altos niveles de cistatina C puede presentarse en pacientes del genero masculino, con alto peso, altura e índice de masa corporal. También en individuos con hiper e hipotirodismo, obesos, diabéticos, y con elevados marcadores de inflamación. Los niveles de cistatina C también se elevan con el envejecimiento.

En la practica clínica la cistatina C se utiliza solo en pacientes con falla renal aguda, en los cuales todavía la creatinina no se ha elevado, pero se sospecha su diagnostico. Sus altos costos ha sido una limitante importante para su uso diseminado.



Lecturas recomendadas:

.Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine: Nephron 1976; 16: 31-41.

.Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 16 :461-70.

.Levey AS, Coresh J, Green T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Inter Med 2006; 145: 247-254.

.Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-612.

.Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20:629-637.

.Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med. 2012;367(1):20-29

2- EXAMEN DE ORINA:

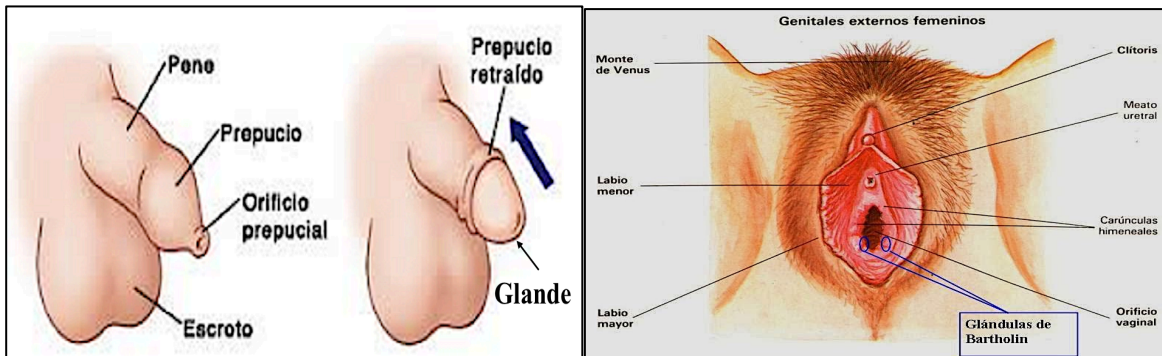
Comprende el estudio del **UROANALISIS** (examen de los elementos fisicoquímicos de la orina) y el **SEDIMENTO URINARIO** (examen de los elementos formes de la orina).

La muestra ideal para realizar un examen de orina es la que se obtiene a primera hora en la mañana y recogida en un recipiente preferiblemente estéril; la poca ingesta de líquidos en la noche garantiza generalmente el obtener una orina concentrada (densidad mayor a 1,020) y acida (PH menor a 5,5), en la cual se preservan mejor los elementos formes del sedimento. La muestra obtenida es conveniente que sea procesada en las 2 primeras horas posterior a la recolección, garantizando de esta forma evitar la desintegración de las formas celulares, evitando la proliferación de bacterias, degradación de la glucosa por bacterias, elevación del PH urinario por el amonio formado a partir de la degradación por bacterias de la urea, y oxidación de la bilirrubina y urobilinogeno por la luz solar. En caso de no ser posible su análisis en ese periodo de tiempo deberá mantenerse sellada y refrigerada.

Antes de proceder con el estudio de la orina debemos de conocer la forma ideal de recolectarla:

METODOS DE RECOLECCION URINARIA :

a) **Micción espontánea:** Es la más conveniente para estudios de microscopía urinaria y técnicas de cultivo. La recolección adecuada de la muestra exige medidas básicas de antisepsia, buen lavado de manos, aseo del área genital, secado con toalla limpia, frasco estéril, mínima manipulación de la tapa del frasco mientras se recoge la muestra. En hombres se debe retraer el prepucio, limpiar el glande con algodón humedecido en agua o solución salina, iniciar la micción, dejar pasar los primeros 20 cc y luego recolectar 50-100 cc. En mujeres se deben separar los labios mayores con el primero y segundo dedos, se limpian los labios menores y el meato urinario con algodón humedecido, de adelante hacia atrás, se inicia luego la micción y se dejan pasar 20 cc, recolectándose los siguientes 50-100 cc. En niños, mujeres obesas, embarazadas o con problemas mentales es difícil que ellas mismas puedan tomar la muestra por lo que requieren ser ayudadas.



b) **Cateterismo vesical :** Se recomienda para ello utilizar una sonda tipo Nelaton que se implanta vía uretral, previas medidas de antisepsia, se drenan los primeros 20 cc obtenidos y

se recolectan los siguientes 50-100 cc, es por lo tanto indispensable que la vejiga esté ligeramente llena antes del procedimiento. Se recomienda además que el paciente orine después de retirar la sonda vesical. Este método es el más conveniente para estudiar la orina cuando se sospecha contaminación por células o bacterias procedentes de la vagina o vulva.

c) Aspiración suprapúbica: Es la técnica más sensible para diagnosticar infección urinaria, muy frecuentemente utilizada en niños, también es la recomendada cuando se desea cultivar microorganismos de gran exigencia para su crecimiento en medios de cultivo por ejemplo *Mycoplasma spp.* La vejiga debe estar llena antes del procedimiento, se limpia la piel con solución antiséptica y se punciona 2 centímetros por encima del pubis con aguja de punción lumbar y a una profundidad de 3-5 centímetros en los adultos, se aspiran 20 cc que se eliminan, y se toman luego (con otra jeringuilla) 20 cc que se envían para cultivo y microscopía, la orina recolectada mediante este sistema es estéril y no debe contener leucocitos ni bacterias. Aunque esta técnica se emplea extensamente y suele ser segura, no carece por completo de riesgos, ocasionalmente se ha producido hemorragia abdominal y perforación de otras estructuras intra abdominales.

En los niños con paciencia y habilidad normalmente no es difícil obtener una muestra de orina, incluso en los lactantes más pequeños. Cabe emplear una bolsa de plástico, los extremos de los cuales se adhieren a la piel alrededor de los genitales, previo aseo del área genital y perineal. Los niños de 2 años o mayores normalmente orinarán cuando se les pida y en éstos es fácil obtener una muestra del chorro medio de la orina.

Cuando es necesario efectuar estudios precisos en lactantes o en niños que no pueden cooperar, o cuando la condición clínica del paciente es tan grave que el tiempo es insuficiente, y las muestras de orina pueden estar contaminadas y dar lugar a resultados erróneos, en éstas circunstancias la orina puede obtenerse bajo condiciones estériles por sondaje uretral ó por aspiración vesical directa.

2A -UROANALISIS:

Se define como el estudio de los elementos fisicoquímicos de la orina.

a) FÍSICO DE ORINA: comprende el análisis del color, olor y turbidez. En la edad media se le daba gran valor al análisis macroscópico de la orina, y la técnica para su estudio se ha conocido como Uroscopia.

Olor de la orina: parecido a la cerveza, siendo causado por la urea y esteroides eliminados, La orina mas concentrada tiene mayor olor por su alto contenido de Urea. Los alimentos y medicamentos pueden cambiar el olor. El ajo y los espárragos pueden afectar mucho el olor de la orina.

Olores característicos se informan en las siguientes patologías:

- A ratonera ó paja mojada: fenilcetonuria
- Jarabe de arce: enfermedad por orina con olor a jarabe de Maple (Leucinosia)
- Rancio, pescado: hipermetioninemia y tirosinemia
- Dulce, frutal: diabetes mellitus
- Sudor de pie: acidemia isovalerica
- Caballeriza ó apio seco: síndrome de malabsorción de metionina

- Amonio: infección por bacteria productoras de Ureasa

Turbidez de la orina: en leve grado es normal, y generada por uratos y fosfatos amorfos productos del metabolismo proteico. Turbidez anormal se presenta en presencia de leucocituria, bacteriuria, proteinuria, lipiduria y quiluria.

Color: Su color normal amarillento es el resultado de la presencia de metabolitos del Heme: Porfirinas, bilirrubina, urobilina y uroeritrina. Una gran variedad de colores puede tomar la orina ante la presencia de diversas enfermedades o agentes químicos, se resaltan las más importantes:

Normal: Amarillo palido, amarillo Claro indica orina diluida, amarillo oscuro orina concentrada.

Blanca ó lechosa: piuria, quiluria (obstrucción de conductos linfáticos).

Rosada: síndrome de la orina rosada (pink) por combinación de resistencia a insulina e infusión de propofol, en pacientes sometidos a gastrectomía parcial.

Negra ó Café muy oscuro : Alcaptonuria y Ocronosis (acumulación de ácido homogentísico), Neoplasias generadoras de melanina (Melanomas), porfirias (porfirinas), drogas como: metronidazol, nitrofurantoina, sulfas, cloroquina, metildopa, fenacetina, salicilatos, levodopa, metocarbamol. Intoxicación con Parafenilenediamina un colorante para el cabello.

Verde:, amitriptilina, indometacina, infusión de propofol, , infección por Pseudomona, pigmentos biliares, pigmentos en bebidas frías.

Azul: ingestión de Azul de metileno, azul de Evans, azul indigo, diurético triamterene, amitriptilina, indometacina, sildenafil, síndrome de pañal azul del recién nacido (trastorno en la absorción intestinal del triptófano con formación de azul indigo ó indigotonina con indicanuria) .

Amarilla: Drogas como la Nitazoxanida (antiparasitario), y fenazopiridina (analgésico urinario)

Naranja: Fluoresceína, pigmentos biliares, rifampicina, fenotiazinas, hierro, remolacha, zanahoria, moras.

Roja ó café rojiza: mioglobina, hemoglobina, porfirias, infección por Serratia marcescens, consumo de remolacha, drogas como: fenazopiridina, antipirina, fenindiona, warfarina, fenitoina, fensuximida, fenolftaleina, cascara sagrada, dantron, rifampicina, sulfisoxazol, fenotiazinas, azatioprina, doxorubicina.

Purpura: Síndrome de orina purpura

b) QUIMICA URINARIA: Se basa en la detección de una gran variedad de elementos químicos presentes o no en la orina, y la cual permite el diagnóstico y monitoreo de diversas patologías. Sus resultados son obtenidos en la gran mayoría de los casos por reactivos que localizados en cuadrantes de tirillas experimentan cambios al detectar el elemento químico en la orina que se desea investigar. Posteriormente el reactivo modifica el color del cuadrante en el que se encuentra haciendo evidente su presencia. Para la interpretación del cambio de color se utilizan plantillas en las que se indican el color respectivo y su resultado equivalente. Hoy en día se cuenta con diversos equipos (Uroanálisis Automatizado) que pueden leer el

resultado del cambio de color e informarlo impreso, algunos con capacidad para procesar 100 a 200 muestras de orina en solo 2 horas.

A continuación detallados los elementos que rutinariamente se incorporan e informan en el resultado del uroanálisis:

Osmolaridad y Densidad urinaria: Gracias a la capacidad renal de concentrar y diluir la orina es posible eliminar la carga osmolar generada diariamente (500-600 miliosmoles) derivada del metabolismo tisular y de los alimentos ingeridos en la dieta, de acuerdo con las condiciones térmicas medioambientales, sin afectar el equilibrio hidroelectrolítico del ser humano.

La osmolaridad urinaria expresa la cantidad de solutos disueltos en la orina (Número de partículas disueltas / litro de orina), y su valor no es influenciado por el tamaño, carga ni densidad de las partículas. Se mide utilizando el Osmómetro (de descenso crioscópico) el cual mide la depresión del punto de congelación (punto crioscópico) de la muestra de orina, comparado con el del agua destilada. Fluctúa entre 50-1200 miliosmoles/litro, y puede expresarse también en miliosmoles/ Kg en cuyo caso se habla de osmolalidad.

El punto crioscópico del agua es de 0° Centígrados. 1 Osmol (1.000 miliosmoles) / litro de soluto disminuye el punto crioscópico de la muestra en 1,86 ° C por debajo del valor del agua, de tal modo que entre más se deprima el punto crioscópico será mayor la osmolaridad.

En la práctica clínica no es común expresar la concentración de la orina por medio de la osmolaridad, (ante la ausencia de osmómetros en la mayoría de nuestro centros de diagnóstico), sino por la Densidad Urinaria, también conocida como Gravedad específica.

Para su determinación se utilizan tiras de laboratorio con polímeros poliiónicos saturados con hidrogeniones (H+), que son liberados al ser competitivamente reemplazados por los cationes (Na+ y K+) que tenga la orina causándose un cambio en el PH que es detectado por un indicador colorimétrico sensible a PH; de ahí que las tiras detecten cambios en la densidad urinaria principalmente cuando contiene iones, pero subestiman la concentración urinaria en presencia de sustancias no iónicas como urea, creatinina, glucosa y manitol.

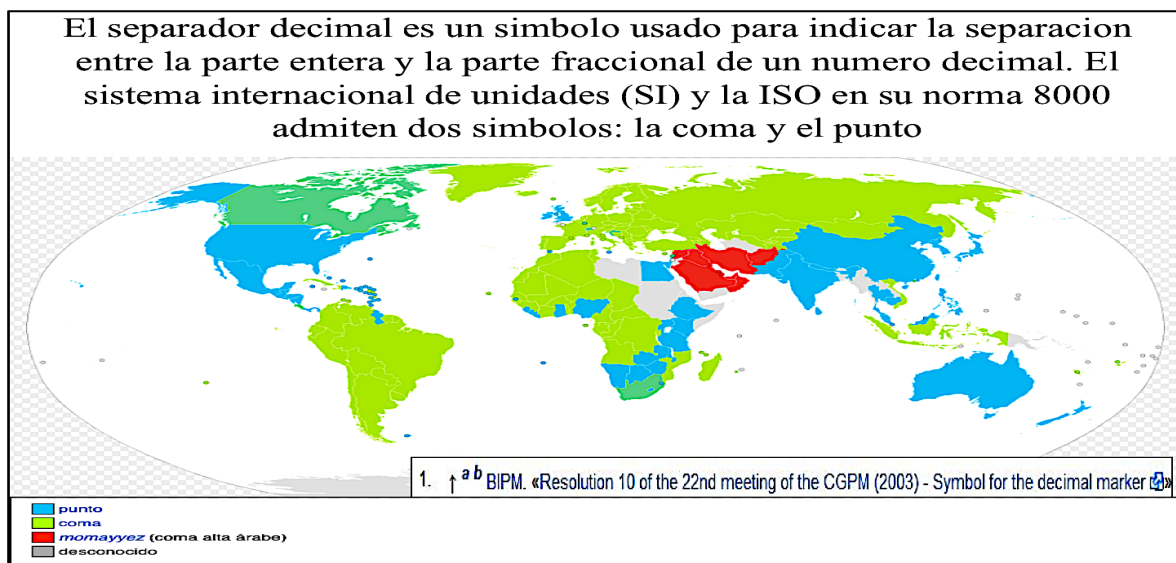


En la práctica clínica se trabaja con la densidad urinaria relativa. Ella expresa la relación o cociente entre el peso de un volumen de orina y el peso del mismo volumen de agua destilada a una temperatura constante. Constituye un índice de la concentración de partículas disueltas en la orina, pero no solo depende del número de partículas sino del peso y tamaño de ellas. Su valor tiene un rango entre 1,001-1,040 y corresponde aproximadamente a la osmolaridad según la siguiente tabla:

DENSIDAD	OSMOLARIDAD
1,001	43 mOsmol/L
1,007	290
1,010	400
1,015	600
1,020	800
1,030	1.200 mOsm/L

Por lo tanto la densidad urinaria se eleva aproximadamente 0,001 por cada 40-43 miliosmoles/litro de aumento de la osmolaridad.

Es común que los médicos expresen su valor fluctuante entre mil uno a mil treinta, lo cual es un error común. Considerando que se trata de una densidad relativa del peso de dos elementos no puede ser mil su valor, sino uno coma algo. El error es producto de la utilización que se ha globalizado del punto como separador decimal, sin recordar que la coma es el separador decimal aprobado para países de habla hispana, y la gran mayoría de los países Europeos.



La determinación de la osmolaridad urinaria es un parámetro supremamente útil en el diagnóstico de:

- a) **OLIGURIAS:** La **oliguria pre-renal** cursa con una osmolaridad mayor de 500 miliosmoles (Densidad: 1,013), indicando la conservación en la capacidad de concentrar la orina por el riñón afectado, mientras que en las **oligurias renales** cuando ya se presenta necrosis tubular aguda se hace < 300 mosm (Densidad: 1,007).
- b) **POLIURIAS:** En pacientes poliúricos, el cálculo de la **depuración osmolar** (Volumen de agua necesario para eliminar la carga diaria de solutos), nos permite luego calcular la **depuración de agua libre** (Volumen de orina hipotéticamente excretado libre de solutos) por la fórmula 1, de tal manera que una poliuria puede clasificarse como secundaria a un aumento en la presencia de sustancias osmóticamente activas o a un aumento en la generación de agua pura.

Formula 1: Volumen de orina = Depuración Osmolar + Depuración de agua libre.

$$\text{Depuración osmolar} = \frac{\text{Uosmol} \times \text{Volumen Urinario (en litros / hora)}}{\text{Posmol.}}$$

Uosmol = Osmolaridad urinaria medida con el Osmómetro, o calculada aproximadamente como 2(sodio urinario (UNa)) + Potasio Urinario (UK).

Posmol = Osmolaridad plasmática medida ó aproximadamente 2 x Sodio Plasmático (2Pna)

Por lo tanto: Depuración de agua libre = Volumen de orina en 1 hora – Depuración Osmolar.

En un sujeto normal su diuresis se encuentra constituida en un 50% por depuración osmolar y en un 50% por depuración de agua libre, de ahí que si el valor de la depuración osmolar supera el 50% de la diuresis se debe pensar en que la poliuria es inducida por un aumento en la carga excretada de soluto como ocurre en: Exceso de aporte de ClNa (Solución salina) y Bicarbonato de sodio, pero si el soluto es glucosa, glicerol, manitol, urea y medios de contraste y se ha utilizado para el calculo de la depuración osmolar la formula sin medirse la osmolaridad por el Osmometro se puede obtener un valor inadecuado.

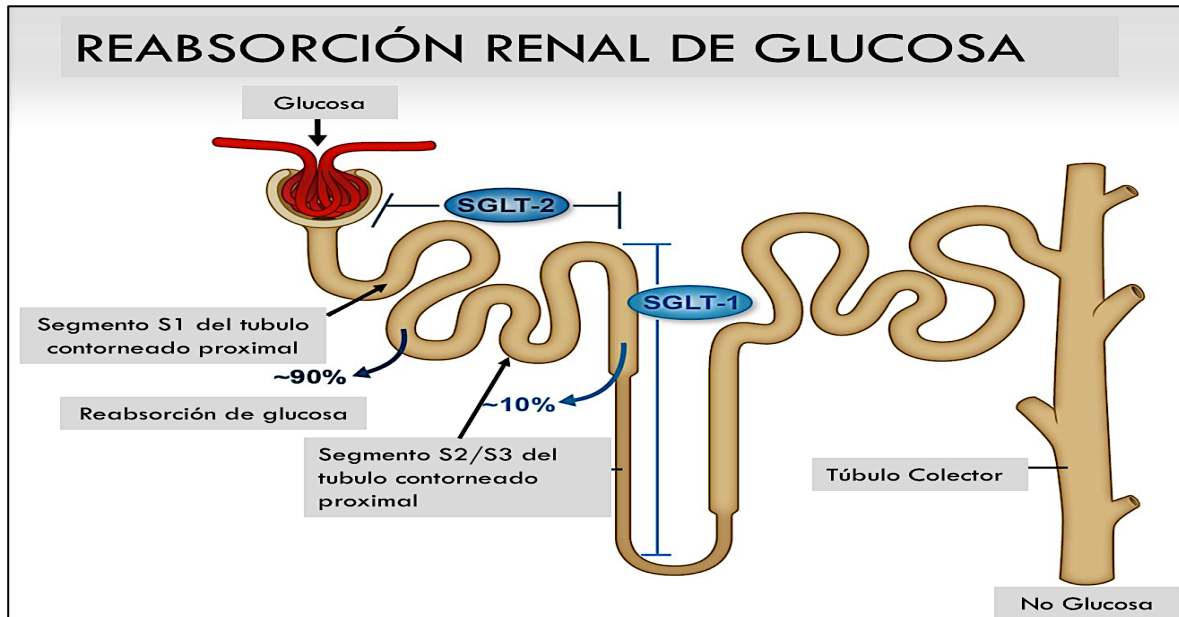
Si la depuración de agua libre es mayor del 50% de la diuresis se trata de un aumento en la excreción de agua pura, como en la diabetes insípida y polidipsia psicógena. Otra alternativa es basarse exclusivamente en la osmolaridad y densidad urinaria, en esta forma en pacientes con poliuria osmótica la osmolaridad urinaria será mayor a 300 miliosmoles por litro (densidad urinaria mayor a 1,007) y en pacientes con poliuria acuosa la osmolaridad será menor a 250 miliosmoles por litro (densidad urinaria menor a 1,005).

Glucosa y cuerpos cetónicos:

GLUCOSURIA:

Se detecta por medio de tirillas que utilizan el método de la glucosa-oxidasa – peroxidasa, valores tan bajos como 50 mgs / 100cc pueden ser determinados por éste método.

En condiciones normales toda la glucosa es libremente filtrada y reabsorbida en el túbulo contorneado proximal (90% por la proteína SGLT2 y 10% por la SGLT1). Es importante recordar que existe una máxima capacidad de reabsorción tubular (350 miligramos/minuto), lo cual esta relacionado con la saturación de los receptores transportadores de glucosa, ello ocurre a concentraciones de glucosa sanguínea de 180 mgs/100cc, generándose en ese momento glucosuria.



Por lo anterior se deduce que glucosuria solo ocurre en dos situaciones:

-Aumento en la Glucosa Sanguínea

-Defecto en las funciones reabsortivas del Túbulo Proximal: ello se describe en la Glucosuria Renal Primaria, síndrome de mala absorción glucosa-galactosa, síndrome de Fanconi, síndrome nefrótico crónico con proteinuria masiva, nefritis intersticial crónica y transitoriamente en el embarazo por motivos de disfunción tubular poco claros.

CETONURIA:

Corresponde a la excreción urinaria de **cuerpos cetónicos**, ellos comprenden el **ácido B-hidroxiacético, ácido acetoacético y la acetona**. Solo los dos primeros se eliminan por la orina, y el último por vía respiratoria lo que explica el característico olor de la cetoacidosis.

Las tirillas utilizadas para su determinación solamente detectan en orina el ácido acetoacético (por la reacción del nitroprusiato), pero la mayor proporción de cetoácidos circulantes a

nivel sanguíneo están representados por el B-hidroxibutirato, esto nos demuestra que hay una baja correlación entre la cetoacidemia y la cetonuria.

Cetonuria puede ocurrir por:

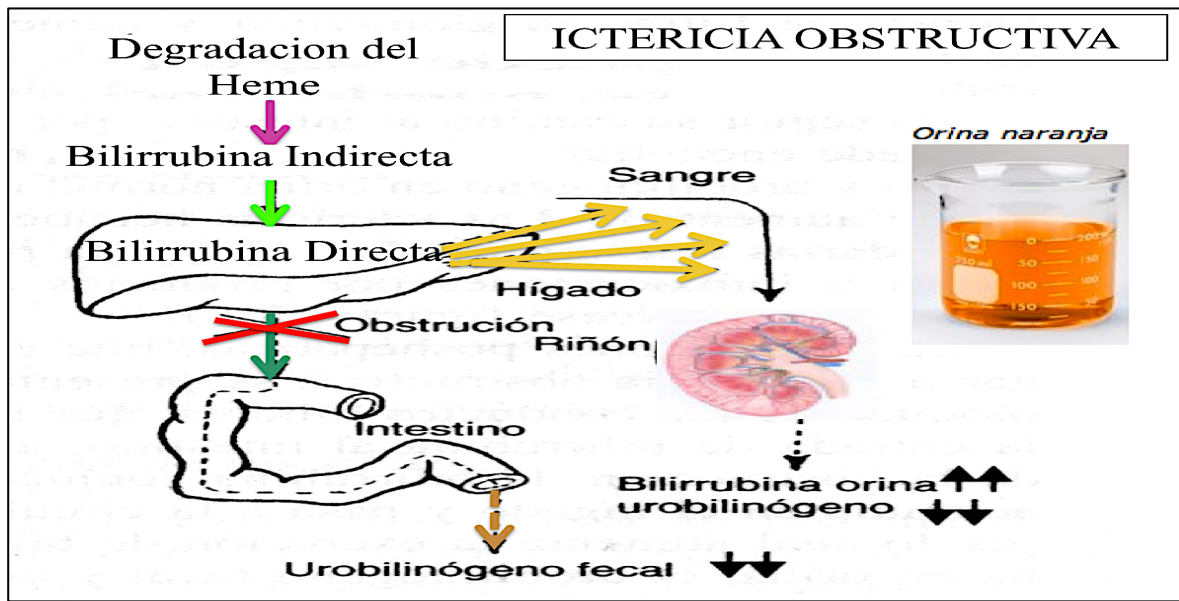
-Bajos niveles de Insulinemia: Lo que estimula el proceso cetogénico como en la Diabetes Mellitus no controlada, ayuno prolongado, vomitos y dietas altas en grasas y proteínas.

-Altos niveles de hormonas contrareguladoras (cortisol, glucagón, catecolaminas): Que generan resistencia a la insulina e inhiben su liberación aumentando el aporte de sustratos cetogénicos al hígado; lo anterior ocurre en sepsis y stress como exposición al frío intenso y ejercicio prolongado.

Bilirrubina: solo la bilirrubina directa ò conjugada es hidrosoluble, por lo cual puede aparecer en la orina, se detecta cuando hay valores mayores a 0,05 mg/dl. Su presencia indica obstruccion de la vía biliar. La bilirrubina indirecta ò no conjugada es insoluble en agua, y circula en la sangre unida a la albumina

Urobilinogeno: se origina a partir del metabolismo de la bilirrubina directa por las bacterias intestinales, se detectan normalmente valores entre 0,2 a 1 mg/dl. La ausencia de urobilinogeno en la orina sugiere obstruccion de la vía biliar

Urocromos: productos finales de la ruptura de la hemoglobina, se eliminan por la orina dándole su color, los principales son el urobilinogeno y la urobilina



Hemoglobina: En pacientes con hematuria o mioglobinuria el grupo Heme de los eritrocitos lisados en la superficie de la tirilla y la mioglobina que contienen actividad semejante a la peroxidasa, liberan oxígeno del peróxido (H₂O₂) que se encuentra en la tirilla, oxidando el cromógeno tetrametilbenzidina cambiando el color (a verde) de la tirilla. Hemólisis de los glóbulos rojos en la orina ocurre principalmente en presencia de orina con pH alcalino y densidad urinaria menor a 1,010. Eritrocitos intactos son lisados en el interior de la tirilla dando un punteado verde (aproximadamente 5 eritrocitos/L). Cuando el verde es difuso y homogéneo indica que la hemoglobina está disuelta en la orina (hemoglobinuria), o hay mioglobina. La técnica tiene sensibilidad del 100% y especificidad del 65-99%, puesto que si los glóbulos rojos no están en el sobrenadante de la orina pueden ser pasados por alto. Falsos negativos se presentan con alta densidad urinaria, alta proteinuria, nitritos abundantes y pH urinario inferior a 5,5, situaciones en las que hay poca hemólisis de glóbulos rojos. También puede ocurrir falsos negativos cuando hay antecedentes de consumo de ácido ascórbico (situación común en infecciones urinarias), puesto que este es un fuerte agente reductor. Esta última alteración es el motivo por el cual algunos laboratorios reportan en el uroanálisis ácido ascórbico positivo o negativo, con el fin de que el médico tenga en cuenta esa consideración al analizar los resultados. Nuevas técnicas utilizan tirillas con mallas de nylon iodado eliminando el ácido ascórbico por oxidación, evitando su interferencia. Falsos positivos: en presencia de agentes oxidantes en la orina como hipocloritos, Iodo utilizado para limpiar la piel, y alto contenido de bacterias productoras de peroxidasa (enterobacterias, estafilococos y estreptococos). Un test para Hemoglobina puede ser positivo en ausencia de glóbulos rojos en pacientes con Hemoglobinuria, hemólisis intravascular, y mioglobinuria.

Test de Nitritos:

Los nitratos normalmente ingresan al organismo de las siguientes fuentes: vegetales que aportan el 80% y 20% de humo de los autos y cigarrillos, su cuantía es de 90-100 miligramos por día. Ellos son utilizados en la síntesis de óxido nítrico a nivel gástrico o de nitritos en la orina por la acción de la NITRATO REDUCTASA bacteriana (presente en la mayoría de las bacterias Gram negativas). Para su determinación se utiliza una pala impregnada de amina que se torna rosada en presencia de nitritos

Un Test de nitritos es positivo en orina generalmente cuando el número de bacterias está en concentración que excede las 100.000 unidades formadoras de colonias por milímetro cúbico.

Resultados FALSOS NEGATIVOS ocurren por:

- Carencia de nitratos en la dieta por baja ingesta de vegetales.
- Concentraciones urinarias bajas de nitratos por uso de diuréticos.
- Infección por organismos que no producen nitrato reductasa como: organismos Gram + (Estafilococos spp, Enterococos), Pseudomonas spp, Acinetobacter y Micobacterias.
- Bajo número de bacterias en orina.

Poco tiempo de contacto entre bacterias y nitratos por vaciamiento vesical acelerado.

Resultados FALSOS POSITIVOS ocurren por la presencia de sustancias que tornen la orina roja como la fenazopiridina y la remolacha.

Test de esterasa leucocitaria:

El test evalúa la presencia de leucocitos en la orina con base en la actividad de la indoxil esterasa liberada por neutrofilos y macrófagos lisados. La esterasa reacciona con el indoxil ester del cuadrante de la tirilla, liberándolo y reaccionando con la sal diazonium originando un color violeta.

Test con una sensibilidad del 75-96%, especificidad del 94-98% en detectar más de 10 leucocitos por campo de alto poder. El test puede ser positivo en ausencia de leucocitos en el sedimento urinario cuando estos últimos son rápidamente lisados por baja densidad urinaria, PH urinario alcalino, y retraso en el procesamiento de la muestra de orina. Falsos positivos puede generar la utilización de formaldehído para preservar la orina. Falsos negativos en presencia de altas concentraciones de glucosa, proteínas, cefalotina, cefalexina, tetraciclinas y tobramicina. Se debe recordar que la presencia de leucocitos en orina no siempre es el resultado de infecciones urinarias.

Proteínas Urinarias:

Diariamente se pierden en la orina aproximadamente 300 mgs de proteínas, (en niños < de 140 miligramos/mt² de superficie corporal), estas se encuentran representadas en un 60% por proteínas filtradas de las cuales el 55% son de tamaño grande o mediano (40% albúmina y 15% Globulina) y el 5% de pequeño tamaño (B2 microglobulina, cadenas ligeras de inmunoglobulinas, proteína fijadora de retinol, alfa 1 microglobulina, aminoácidos, diversas enzimas y hormonas); el bajo peso molecular de estas últimas les permite ser libremente filtradas pero experimentan gran reabsorción tubular proximal lo que explica su bajo porcentaje en excreción. Un 40% de las proteínas urinarias son elaboradas o secretadas a nivel tubular (proteínas de Tamm Horsfall, IgA secretora y Urokinasa), con un mínimo porcentaje derivado del tracto urinario.

La excreción de proteínas en un rango superior al normal se conoce como PROTEINURIA, respecto a ella primero se debe establecer las características como el ser **transitoria**, que es la forma más común y se observa en stress, ejercicio marcado y fiebre. **Ortostática** en jóvenes delgados, **persistente** que refleja un trastorno renal o sistémico como falla cardiaca o hipertensión pulmonar; por otro lado la proteinuria puede ser **aislada** generalmente < 2 grs/día, o **compleja** acompañada de un sedimento urinario activo, siendo generalmente > 3 gramos/24 horas.

La presencia de proteinuria puede por lo tanto ser el resultado de diversos factores:

-Alteraciones en la barrera de filtración glomerular: Este es el tipo de proteinuria que se observa en las **Glomerulopatías** y que por lo tanto caracteriza al **Síndrome Nefrótico** definido como una excreción de proteínas mayor a 3.5 gramos/ 1.73 mts² de superficie corporal total (en niños un valor mayor o igual a 40 mgs/ mt²/hora). La alteración en la barrera puede ser por defecto en el tamaño de los poros o por defecto en las cargas.

-Daño o disfunción tubular: Impidiéndose una eficiente reabsorción de las proteínas normalmente filtradas, de ahí que la proteinuria es característicamente conformada por proteínas de bajo peso molecular, lo anterior se observa en pacientes con **nefropatías**

tubulointersticiales y su valor es inferior a 2 gramos /24 horas (proteinuria no glomerular o tubular)

-Aumento en la producción de proteínas plasmáticas (proteinuria por sobreflujo): Se observa en el Mieloma Múltiple y gammopatías monoclonales benignas con exceso de producción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, paraproteinemias, leucemia monocítica y mielomonocítica, Hemoglobinuria, mioglobulinuria y procesos inflamatorios sistémicos (trauma, sepsis, infección por VIH).


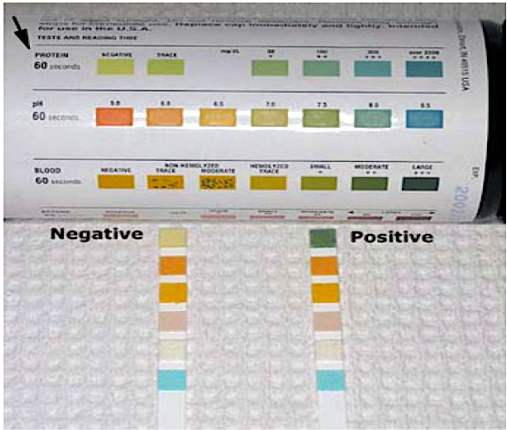
Existen diversos procedimientos para medir las proteínas urinarias:

Métodos semicuantitativos: Utilizan tirillas, en las cuales se cuenta con un indicador colorimétrico sensible a cambios en el PH. El reactivo cambia de color ante cambios locales del PH hacia alcalino en presencia de proteínas de carga negativa que secuestran hidrogeniones como la albumina. Son muy útiles para detectar proteinurias de origen glomerular, pero insensibles para detectar globulinas, cadenas ligeras de inmunoglobulinas y proteínas de bajo peso molecular que son de carga positiva; de ahí que no son útiles si se sospecha proteinuria de origen tubular, y por sobreflujo. En ocasiones su resultado se informa en cruces y corresponde aproximadamente a los siguientes valores:

Trazas-----	10 mgs / 100cc
+ -----	30 mgs / 100cc
++ -----	100 mgs / 100cc
+++ -----	500 mgs / 100cc
++++ -----	Mayor de 2.000 mgs/100cc

De lo anterior es claro que el resultado se torna positivo solo cuando la excreción de proteínas urinarias es mayor a 300 – 500 mgs / día, lo cual lo hace inútil en pacientes con sospecha de microalbuminuria, siendo positivo en diabéticos solo cuando ya existe marcado daño estructural.

Metodo semicuantitativo

Primera muestra de orina de la mañana y sin centrifugar. Solo detecta proteínas de carga negativa como la albumina

Resultados falsos positivos con esta técnica ocurren en presencia de orinas muy concentradas, muy alcalinas (PH > 8.0), contaminación accidental con antisépticos tipo clorhexidina, benzalconio y otros elementos como detergentes y fenazopiridina, también cuando el paciente ha recibido medios de contraste yodados recientemente (< 24 horas). En pacientes con hematuria macroscópica la hemoglobina proteína de carga negativa puede comportarse en forma semejante a la albumina.

Resultados falsos negativos se presentan en orinas muy diluidas, proteínas diferentes a la albúmina como globulinas, fragmentos de Inmunoglobulinas (proteína de Bence Jones), proteínas de secreción tubular como la Uromucoide, IgA y en Hemoglobinuria.

Otros métodos semicuantitativos en muestra de orina ocasional utilizan también la precipitación de proteínas por ácido nítrico, tricloroacético y sulfosalicílico, generándose una turbidez variable que es mayor a mayor contenido de proteínas en la orina. El Test de ácido sulfosalicílico se ejecuta por mezclar una parte del sobrenadante de orina centrifugada con 3 partes de ácido sulfosalicílico al 3% y se procede a graduar la turbidez en cruces de la siguiente manera:

Cero = no turbidez (0 mg/100cc)

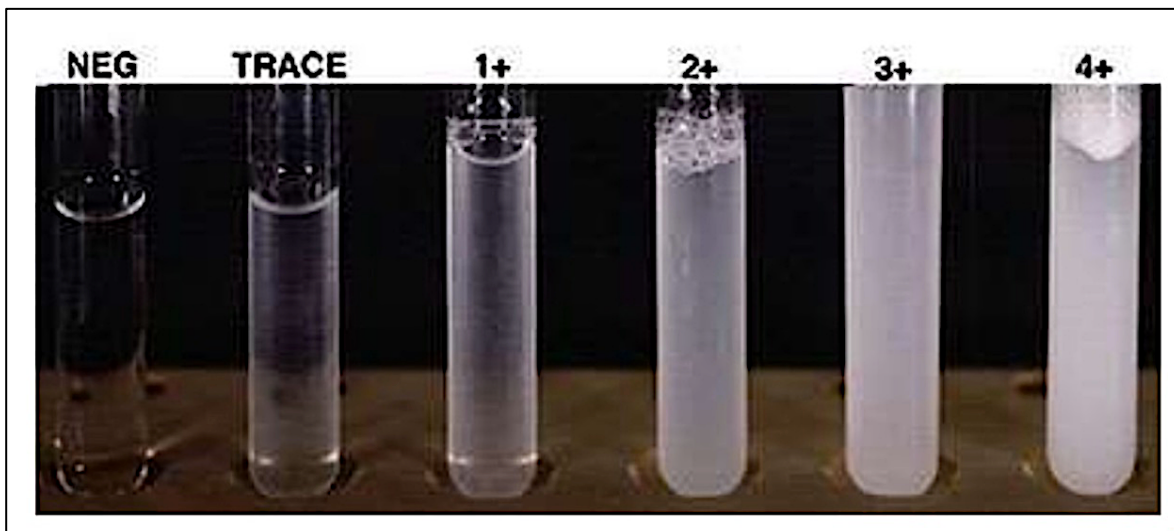
Trazas = ligera turbidez (1-10 mg/100cc)

+ = turbidez a través de la cual un impreso se puede leer (15 a 30 mg/100cc)

++ = turbidez blanquecina a través de la cual líneas gruesas negras pueden ser vistas (40 a 100 mg/100cc)

+++ = turbidez blanquecina con un fino precipitado a través del cual líneas gruesas negras no pueden ser vistas (150 a 350 mg/100cc)

++++ = precipitado espeso (>500 mg/100cc).



Estos métodos son más sensibles y a diferencia de las tirillas detectan todas las proteínas urinarias, pero dan falsos valores positivos con orinas concentradas, presencia de medios de contraste, sulfonamidas, metabolitos de tolbutamida, tolmetin, altas concentraciones de penicilina y cefalosporinas; Falsos negativos en orinas diluidas y alcalinas.

Relación proteínas/creatinina urinarias: Se utiliza cuando se desea obtener rápidamente un valor aproximado de la excreción de proteínas en orina de 24 horas, ello ocurre en niños y pacientes ambulatorios con dificultad para recolectar la orina de 24 horas. El resultado se expresa como la relación proteína total/creatinina en mg/mg, y se correlaciona con la excreción de proteínas en gramos/1.73 mt², así pues que un valor menor de 0,30 es normal, entre 0,3 y 3,5 indica proteinuria en rango no nefrotico, y un valor mayor de 3,5 es compatible con proteinuria en rango nefrotico

Métodos cuantitativos: Requieren la recolección de orina en 24 horas, se basan en la precipitación de las proteínas de todo tipo, por ácido, calor o reactivos químicos. En el método turbidimétrico las proteínas se precipitan con ácido tricloroacético o sulfosalicílico, y la turbidez de la solución resultante se mide con un nefelómetro, y es comparada con una serie estándar. En el método colorimétrico las proteínas se precipitan en un medio ácido con el Rojo de Pirogalol y Molibdato, pero también se puede hacer con azul de Cromasie, originándose un complejo coloreado, el cual se cuantifica por espectrofotometría.

Métodos cualitativos: Permiten la identificación de proteínas específicas, ello puede lograrse a través de electroforesis de proteínas, inmunoturbidimetría, inmunofijación y radioinmunoensayo en muestra de orina ocasional, o recolectada en 24 horas, lo que permite la orientación hacia el tipo de proteinuria que presenta el paciente (tubular o glomerular). Proteínas de bajo peso molecular como B2 microglobulina, proteína fijadora de retinol y alfa 1 microglobulina se cuantifican ante sospecha de lesión del tubulo contorneado proximal. Las proteínas de Bence Jones corresponden a cadenas ligeras de inmunoglobulinas, y su determinación se basa en las propiedades térmicas que presentan, puesto que se precipitan entre 50 a 60 grados, y se redisuelven a los 100 grados. Hoy en día por técnicas de inmunofijación se pueden identificar las cadenas ligeras de inmunoglobulinas (Kappa y Lambda) en sangre u orina, haciéndose más fácil el diagnóstico de paraproteinemias. La albúmina pueden cuantificarse en relación con enfermedades específicas como diabetes e hipertensión arterial respectivamente. En ellas se ha establecido una clara correlación entre la presencia de albuminuria (20-200 ugs/min) y mal pronóstico renal a largo plazo.

La albuminuria puede ser determinada por diversos métodos de recolección urinaria: 12 horas en la noche, 24 horas y en muestra espontánea de orina. Es importante evitar el ejercicio en los días anteriores. Lo más conveniente es practicar la cuantificación en por lo menos tres muestras con una diferencia de 30 días antes de clasificar a un paciente como albuminúrico. Su reporte puede ser expresado en forma minutado, miligramos por Litro, miligramos en orina de 24 horas, o relación albumina/creatinina, esta en forma de mgs de albumina a gramos de creatinina urinaria.

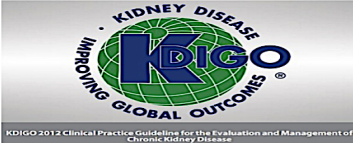
En la siguiente tabla se resalta la interpretación de los valores, y clasificación del rango de albuminuria según la técnica utilizada para su medición:

Interpretacion de albuminuria

ESTADO CLINICO	TASA DE EXCRECION DE ALBUMINA (TEA)		
	ORINA DE 24 HORAS	ORINA 12 HORAS EN LA NOCHE (Minutada)	RELACION ALBUMINA/CREATININA EN mg/gramo MUESTRA ESPONTANEA de orina
NORMOALBU MINURIA	MENOR DE 30 MILIGRAMOS	MENOR DE 20 ug/MINUTO	MENOR A 30 mg/ gr
MICROALBU MINURIA	30-300 miligramos	20-200 ug/ MINUTO	30-300 mg/ gr
MACROALBU MINURIA	MAYOR DE 300 MILIGRAMOS	MAYOR A 200 ug/MINUTO	MAYOR A 300 mg/ gr

Es importante tener en cuenta los valores anteriores, puesto que a la fecha la recomendación de la guías KDIGO es que en todo paciente con enfermedad renal se debe anotar su categoría de albuminuria desde A1 a A3, puesto que su pronostico renal es mas grave a mayor proteinuria.

VOLUME 3 | ISSUE 1 | JANUARY 2013
<http://www.kidney-international.org>



Clasificación Albuminuria

Clasificación Albuminuria			
Categoría	TEA (mg/24h)	A:C (ACR) (mg/g)	Términos
A1	<30	<30	Normal a levemente incrementado
A2	30 – 300	30 – 300	Moderadamente incrementada
A3	> 300	> 300	Severamente incrementada**

TEA: Tasa de excreción de albúmina.

**Incluyéndose Síndrome Nefrótico (TEA mayor a 2200 mg/24 horas, o ACR mayor a 2200 mg/gramo de creatinina)

Selectividad de la proteinuria: El Índice de selectividad (IS) de la proteinuria se basa en la comparación de la depuración de proteínas de gran tamaño molecular con otras de tamaño intermedio como la albúmina y la transferrina. El tipo de proteinuria glomerular es clasificado luego como selectivo o no selectivo. La proteína de gran tamaño molecular usualmente utilizada es la Inmunoglobulina G.

Se calcula así:

$$\text{IS: } \frac{\text{Proteína Urinaria gran tamaño Molecular}}{\text{Proteína Serica gran tamaño Molecular}} \times \frac{\text{Albumina Serica.}}{\text{Albumina Urinaria}}$$

Que vendría de la comparación de las depuraciones:

$$\frac{\text{U Proteína gran Tamaño molecular} \times \text{V}}{\text{S Proteína gran Tamaño molecular}}$$

$$\frac{\text{U Albumina} \times \text{V}}{\text{S Albumina}}$$

Pacientes con $\text{IS IgG} > 0,2$ tienen proteinuria no selectiva.

Pacientes con $\text{IS IgG} < 0,2$ tienen proteinuria selectiva.

En situaciones de disminución de las cargas negativas de la barrera de filtración glomerular (como la enfermedad por cambios mínimos), se incrementa la permeabilidad a la albúmina pero no de la IgG, generándose proteinuria selectiva.

En enfermedades glomerulares con reacción inflamatoria se lesiona la barrera de filtración glomerular por el complejo de ataque de membrana o perforina, generándose grandes poros en la membrana basal, lo cual permite que albúmina y macromoléculas aparezcan en la orina dándose lugar a una proteinuria no selectiva indicadora de mayor lesión glomerular y de peor pronóstico que en las formas selectivas.

Proteinuria ortostática: Se caracteriza por la presencia de proteinuria solo cuando el paciente adopta el ortostatismo, no está claro su etiología, pero se sugiere factores hemodinámicos como la elevación de la presión hidrostática glomerular que se hace evidente en la posición de pie, situación en la cual se puede presentar ptosis renal con acodamiento de la vena renal principalmente en sujetos delgados. Es una entidad de buen pronóstico, se debe sospechar en pacientes con proteinurias en rango no glomerulares y se diagnostica cuantificando la proteinuria en dos muestras, una recolectada en 16 horas diurnas (7 a.m. a 11 p.m.) y otra en 8 horas nocturnas (11 p.m. – 7 a.m.) esta última con el paciente idealmente en reposo. Si la proteinuria que en 24 horas era mayor a 300 miligramos, en las últimas 8 horas se modifica a menor de 50 mgs el Test es compatible con proteinuria ortostática.

El síndrome de Cascanueces (Nutcracker) puede también tener una presentación semejante, o de hematuria macroscópica recurrente.

2B -SEDIMENTO URINARIO

Estudio de los elementos formes de la orina, se incluyen células, microorganismos, cilindros, y cristales.

El sedimento urinario se obtiene al someter una muestra de orina (10cc) a centrifugación a 2000 revoluciones por minuto por 5 minutos, el sobrenadante es luego eliminado y el material del fondo es resuspendido por agitación suave, ubicándose luego en una placa que es cubierta por una laminilla y observado en el microscopio, inicialmente con lente de bajo poder (x10) y después con lente de alto poder (x40)

El estudio del sedimento urinario se dirige a analizar las características de los elementos preformados que existan en la muestra concentrada de orina así obtenida. Equipos modernos analizan el sedimento urinario por tecnología de citometría de flujo, clasificando los elementos formes con base en la dispersión de la luz (laser), fluorescencia e impedancia. Puesto que la citometría de flujo es más sensible que el ojo humano para detectar elementos formes, es importante tener en cuenta que los valores de normalidad son diferentes, y se deben siempre de consultar en el informe del laboratorio para evitar falsos positivos. El sedimento urinario también puede ser analizado por microscopía de contraste de fase, técnica que utiliza una serie de anillos ópticos, lo que permite observar células sin colorear, principalmente vivas, aprovechando las pequeñas diferencias de los índices de refracción en las distintas parte de una célula. La microscopía de luz polarizada utiliza microscopios a los que se les ha añadido dos polarizadores un cristal de cuarzo y uno de Nicol con el fin de permitir solo el paso de la luz que vibra en un solo plano (luz polarizada), lográndose identificación más precisa de algunos elementos en el sedimento urinario como cristales y cilindros grasos con típicas cruces de Malta.

Los elementos a estudiar son principalmente:

a) Hematíes: En condiciones normales el número de glóbulos rojos en orina centrifugada es de 1-2 por campo de alto poder. Hematuria se define por la presencia de más de 3 glóbulos rojos identificados por microscopio de luz convencional y campo de alto poder. Por citometría de flujo se acepta un valor mayor a 20 células/uL, pero siempre se debe consultar el valor que el laboratorio considere normal para su equipo.

La hematuria puede ser de origen glomerular o no glomerular esta última se origina desde los cálices renales hasta la uretra. En la práctica clínica es mejor considerarlas Nefronales y no nefronales, puesto que los hematíes que se detectan en orina, y provienen del tubulointersticio y microvasculatura renal tienen las mismas características que los que vienen de los glomérulos. Determinar por métodos de laboratorio el origen de la hematuria constituye un factor importantísimo en el camino a seguir para definir su etiología. Datos que ayudan en el diagnóstico para confirmar hematurias Nefronales son la presencia de proteinuria y cilindros hemáticos. El análisis del glóbulo rojo también colabora, y para ello se recomienda practicar los siguientes estudios:

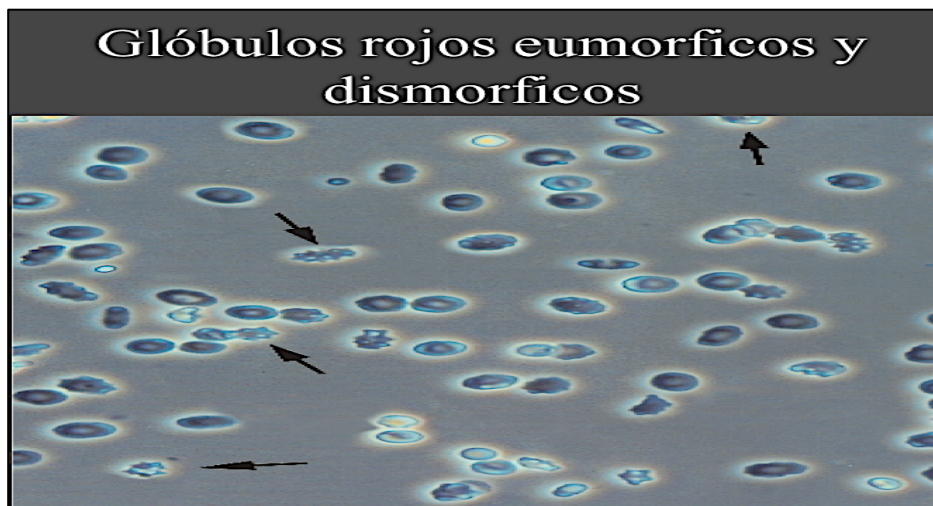
Morfología del glóbulo rojo (GR): El glóbulo rojo característicamente es un disco bicóncavo (eumórfico ó isomórfico), con un volumen corpuscular de 80 a 100 femtolitros (fL) y diámetro de 5 a 7,5 μm .

Cuando el glóbulo rojo alcanza la luz de la nefrona se altera en su superficie, la cual se torna irregular, y se le da el nombre de dismórfico o crenado. Este ultimo termino significa con presencia de hendiduras.

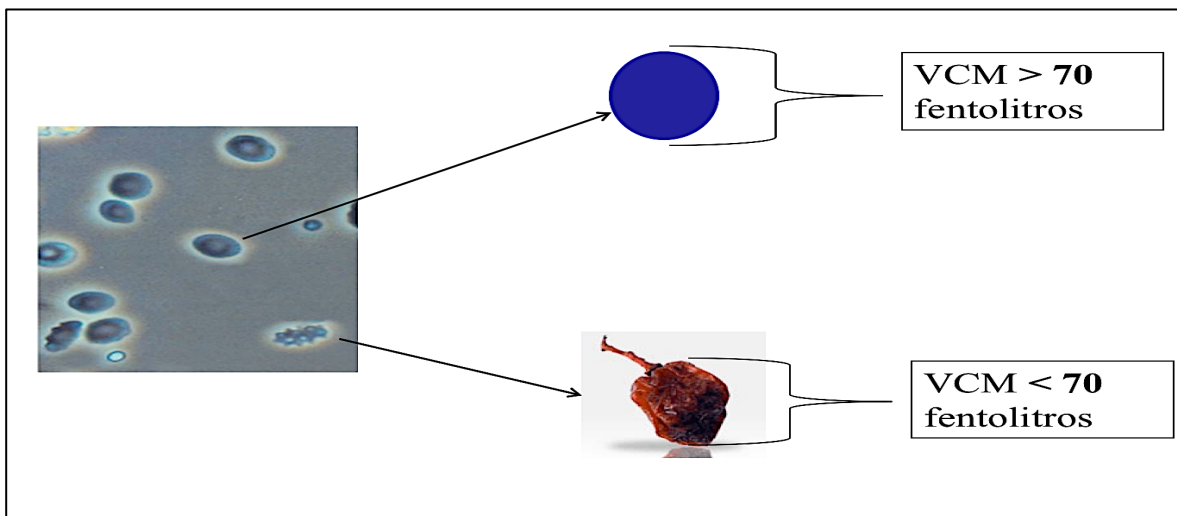
Tres teorías han tratado de explicar la causa por la cual el GR se torna dismórfico cuando la hematuria es de origen nefronal:

- Injuria Osmótica que sufre el GR al pasar por los diversos segmentos tubulares renales.
- Insulto físico al paso por la Membrana basal glomerular.
- Eritrofagocitosis por las células del epitelio tubular.

Si más del 70% de los GR observados en la orina son dismórficos se considera la hematuria de origen glomerular o Nefronal, un valor menor del 30% sugiere hematuria no glomerular o no nefronal.

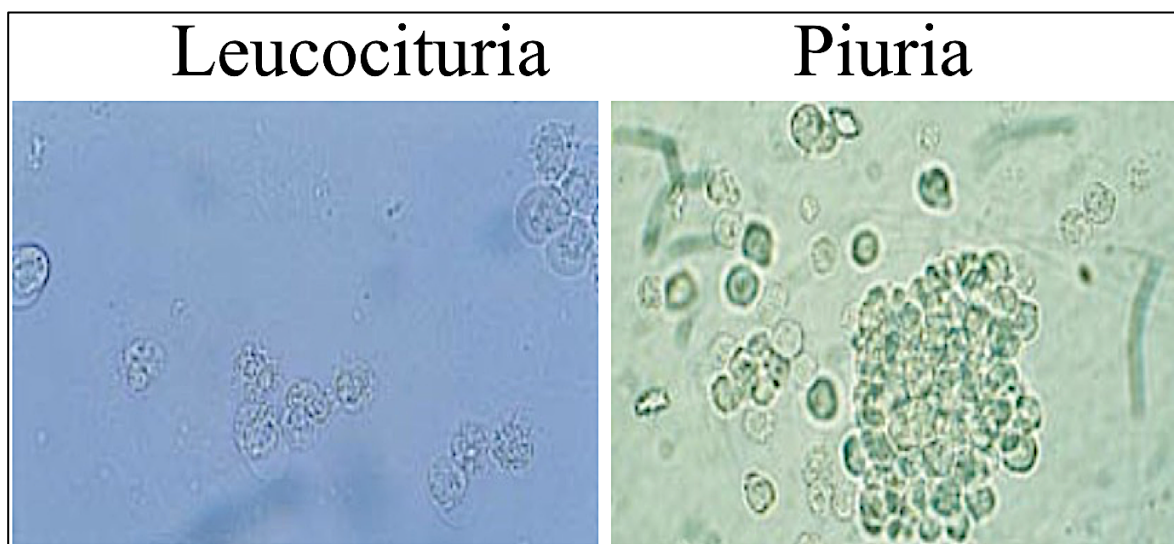


Volumen corpuscular medio (VCM) de los GR: Se determina en el histograma; la presencia en la orina de GR con VCM menor de 70 fentolitros convencionalmente se acepta sugestivo de hematuria nefronal. Se basa en el concepto de que los glóbulos rojos se deshidratan al atravesar los segmentos nefronales donde sufren stress osmótico, lo que reduce su tamaño.



b) Leucocitos:

Su valor normal en orina es de 0-4 por campo de alto poder, valores mayores se consideran leucocituria. Si la muestra de orina no se procesa en el tiempo recomendado los leucocitos se adhieren entre ellos por sus moléculas de adhesión intercelular, y los acumulos de leucocitos se conocen como piocitos (piuria).



Leucocituria asociada a bacteriuria es sugestiva de infección urinaria, la mayoría de leucocitos en este caso son polimorfonucleares; Leucocituria sin bacteriuria se conoce como síndrome uretral, y puede ocurrir en casos de TBC de vías urinarias, infección por bacterias anaeróbicas, *Mycoplasma spp*, *Ureaplasma spp*, *Gardenella vaginalis* y coliformes cuyo número de colonias en el cultivo sea inferior a 100.000. Pacientes quienes previamente recibieron antibióticos o que utilizan jabón desinfectante en la limpieza del área peri uretral, también pueden tener bacteriuria negativa.

Si la leucocituria se acompaña de cilindros leucocitarios y hemáticos el sedimento es altamente sugestivo de Glomerulonefritis o Nefritis Intersticial Aguda; en esta última entidad el leucocito predominante en la orina es el Eosinófilo (eosinofilia) que se identifica principalmente por la tinción de Hansel, ya que la tinción de Wright es en estos casos menos sensible; Sin embargo es conveniente aclarar que eosinofilia puede también presentarse en enfermedad Renal ateroembólica, falla renal aguda isquémica y por toxinas, glomerulonefritis proliferativa, pielonefritis, cistitis y prostatitis.

c) Otras células:

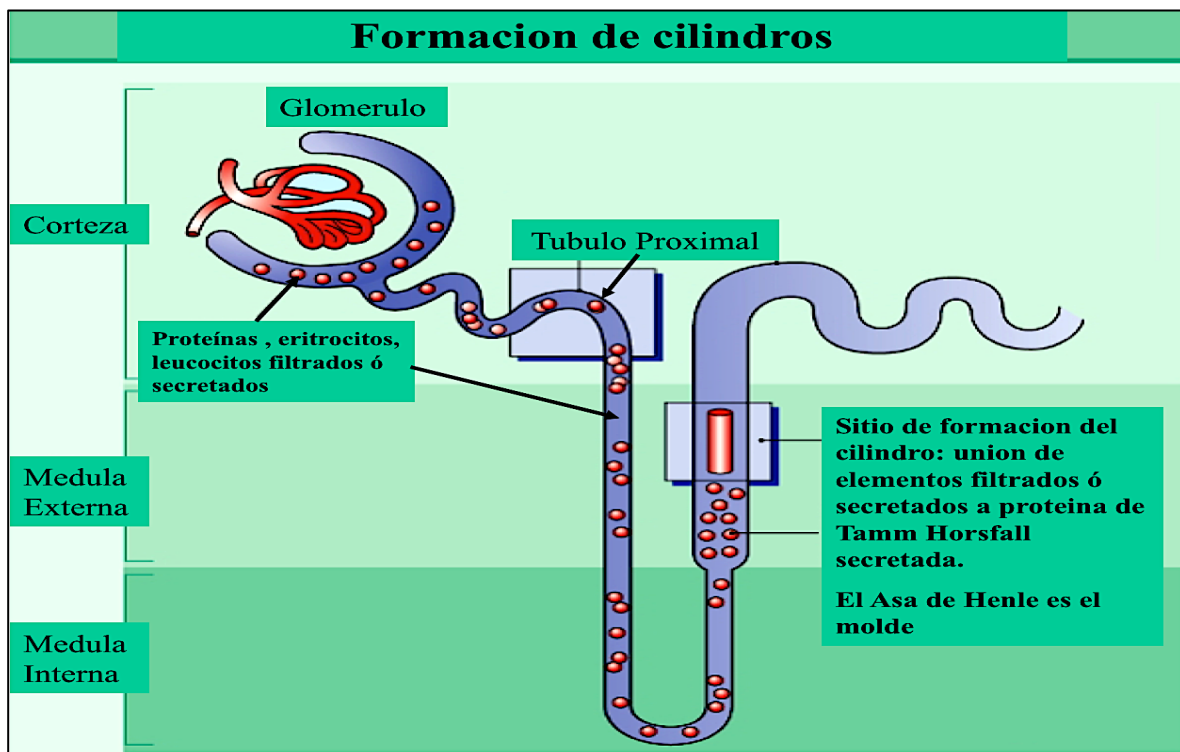
CELULAS DEL EPITELIO ESCAMOSO son muy comunes en la orina.

CELULAS DEL EPITELIO TRANSICIONAL son más raras. Y su presencia debe hacer sospechar infecciones o neoplasias del sistema colector. La citología urinaria es el mejor método para estudiar las células sospechosas de malignidad de las vías urinarias, siendo por

lo tanto el estudio a solicitar si se considera éste diagnóstico. Es importante resaltar que este ultimo examen se solicita habitualmente como citología urinaria seriada (3 muestras), y lo debe informar el Patólogo.

d) Cilindros:

Estos se encuentran constituidos principalmente por la glicoproteína de Tamm Horsfall secretada por las células epiteliales de la rama ascendente del asa de Henle, la que en presencia del PH ácido de la orina sufre gelación tomando la forma cilíndrica del molde que es el tubo. Si se eliminan sin mayor modificación se llaman cilindros Hialinos, son claros y homogéneos y son relativamente comunes en situaciones de estrés, fiebre, falla cardiaca, uso de diuréticos y eliminación de orina concentrada.



Si un cilindro hialino durante su formación (gelación de la proteína de Tamm Horsfall) atrapa elementos ó células presentes en el espacio urinario se convierte en:

-Cilindro Granuloso Fino: Cuando se le adhieren proteínas como en pacientes con Síndrome Nefrótico.

Cilindro Graso: por adhesión de gotas grasas. Se observa en el síndrome nefrótico, en el cual la dislipidemia y lipiduria son comunes. Si el cilindro se observa por microscopia de luz polarizada las gotas de grasa toman el aspecto de cruces de Malta.

Cilindro Leucocitario: con leucocitos, se observa en inflamación aguda o crónica del parénquima renal tipo Glomerulonefritis, Nefritis Intersticial y pielonefritis

Cilindro hemático: con Glóbulos Rojos. Es característico de las Glomerulonefritis, Vasculitis y Nefritis intersticial aguda.

Cilindro de células epiteliales: se observa en la necrosis tubular aguda, en la cual las células del epitelio tubular esfaceladas se unen al cilindro en formación.

Cilindro granuloso Pigmentado o Pardo Agudo se observa en la Hemoglobinuria, mioglobinuria, ictericias y necrosis tubular aguda.

Si un cilindro hialino se deja que avance lentamente a través de los túbulos renales, tiende a crecer y aumentar de consistencia dándose lugar a un Cilindro Céreo o Ancho, lo anterior ocurre en pacientes con insuficiencia renal crónica, en los cuales se presenta un bajo flujo tubular en presencia de túbulos atróficos y dilatados.

e) Cristales:

Su presencia en la orina depende del grado de saturación de la orina, PH urinario y disminución en la concentración de los inhibidores de la cristalización, cada uno tiene una forma llamativa y característica.

Cristales de oxalato cálcico, fosfato calcio y ácido úrico en pequeñas proporciones son comunes y reflejan la dieta ingerida (espinaca y chocolate, leche ó queso, carnes respectivamente).

Se consideran de poca importancia y en pequeñas cantidades cristales de carbonato de calcio, fosfato de amonio-magnesio, fosfato dicalcio, fosfato dimagnesio

Cristales de ácido úrico, oxalato de calcio, uratos amorfos, cistina, tirosina, leucina y colesterol se ven en orina acidas (pH menor a 5,8).

Cristales asociados a drogas: sulfas, amoxicilina, ciprofloxacina, aciclovir, indinavir, piridoxilate, primidona, vitamina C.

Cristales persistentes y abundantes de oxalato de calcio, pueden indicar hipercalciuria, hiperoxaluria como en pacientes intoxicados con vitamina C y etilenglicol.

Cristales persistentes y abundantes ácido úrico se observan en Hiperuricosuria y litiasis por ácido urico

Cristales de Cistina: Cistinuria

Cristales de tirosina: enfermedad hepática severa, tirosinosis, síndrome malabsorción de metionina (SMM)

Cristales de Leucina: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (Maple), Síndrome de malabsorción de Lisina.

Cristales de Colesterol: excesiva ruptura tisular, embolia por colesterol, Síndrome Nefrótico.

3-MARCADORES DE DAÑO TUBULAR RENAL

Se clasifican en dos grupos:

3A. Aquellos que representan cambios en la función renal (marcadores funcionales) : comprenden la creatinina, cistatina C y volumen de diuresis, y ya fueron analizados previamente

3B. Aquellos que refleja el daño estructural renal: se incluyen moléculas cuyos niveles séricos o urinarios se alteran en presencia de lesión estructural renal, principalmente tubular:

KIM 1 (Kidney Injury Molecule-1): Es expresada en las células del túbulo contorneado proximal, y se considera que promueve la depuración de células apoptóticas y necróticas.

En casos de injuria es sobre-expresada y se trasfiere a la orina y espacio extracelular. Se piensa que activa las células inmunes como parte de la respuesta inmune injuria-inducida.

N-GAL(Neutrophil gelatinase-Associated Lipocalin): Es producida por los neutrófilos, y es expresada en grado limitado por células hepáticas, esplénicas y renales. Se le asignan varias funciones que incluyen inhibición del crecimiento bacteriano, depuración de hierro, e inducción de crecimiento celular epitelial. Una pequeña cantidad de NGAL es filtrada en los glomérulos, y captada por la células epiteliales del túbulo contorneado proximal a través del receptor de megalina. En casos de injuria la NGAL es sobreexpresada y liberada en la orina y plasma. Su efecto protector cuando se infunde radica en su capacidad de depurar hierro, ó por su capacidad de inducir crecimiento celular.

IL 18 (Interleukin 18): Es producida por células inmunes y epiteliales activas. Posterior a la activación del receptor 4 like tipo toll (TLR4) la activación de los inflamomas llevan a ruptura de la procaspasa 1 a caspasa 1, que posteriormente convierte la pro-IL-18 a IL-18 activa. La IL-18 tiene propiedades proinflamatorias ó puede tener propiedades homeostáticas.

L-FABP: Liver Fatty Acid-Binding Protein: Circula ligada a la albumina sérica. Es filtrada en los glomérulos y reabsorbida por las células del túbulo contorneado proximal. Transporta ácidos grasos libres hacia la mitocondria y peroxisomas para su metabolismo. En condiciones de stress e isquemia-reperfusion es sobreexpresada fijando lípidos hidroxiperoxidos y otros reactivos de oxígeno siendo juntos liberados a la orina

4 -ELECTROLITOS URINARIOS:

La determinación individualizada de electrolitos prácticamente se ha limitado al Sodio Urinario, sin embargo otros como el Potasio (K), Calcio, Fosforo y el Cloro (Cl) han cobrado reciente interés por su importancia como métodos diagnósticos de diversas patologías.

SODIO URINARIO (UNa):

Si consideramos que éste es el principal ión que modifica la osmolaridad plasmática, es claro que de su concentración depende el volumen intravascular. En pacientes con disminución del volumen plasmático real y efectivo (oligurias pre-renales) el riñón trata de conservar todo el sodio filtrado en un afán por restaurar el volumen intravascular; de ahí que el Na excretado en la orina sea muy bajo e inferior a 20 meq / litro en muestra de orina ocasional; por otro lado en pacientes con Oligurias renales parenquimatosas como la necrosis tubular aguda, se pierde la capacidad tubular de reabsorber el sodio filtrado, siendo su valor mayor a 40 meq / litro. Es importante además resaltar que el Na urinario puede ser inapropiadamente alto en presencia de un bajo volumen intravascular en pacientes que han recibido diuréticos, falla renal crónica avanzada, déficit de aldosterona y alcalosis metabólica, en ésta última a pesar de existir hipovolemia es necesario perder sodio para excretar el exceso de bicarbonato circulante.

El UNa es difícil de interpretar cuando el paciente ha recibido diuréticos, situación muy común en la práctica clínica. Para lograr un diagnóstico adecuado entre enfermedad pre-renal y renal en caso de uso de diuréticos se ha recomendado la determinación de otros marcadores de función de las células del túbulo contorneado proximal que se afectan precozmente en caso de daño renal. **La fracción de excreción del litio** (litio endógeno que normalmente está presente en cantidades trazas) es < 15% en enfermedad pre-renal y > 25% en enfermedad renal. **La fracción de excreción de ácido úrico** < 12% en enfermedad pre-renal y > 20% en enfermedad renal, siendo marcadores que no se afectan por el uso de diuréticos.

En caso de severa deshidratación, la reabsorción de agua puede estar exageradamente incrementada, lo cual llevaría a una elevación del UNa sugiriendo daño renal establecido. Además de lo anterior se ha encontrado que controvercialmente la disminución en la capacidad de absorber agua en la Necrosis Tubular Aguda (NTA) puede disminuir la concentración de Na por dilución a un valor < 40 meq/litro. Esto ha llevado a sugerir que la fracción de excreción de sodio puede ser un examen de mayor valor en estos casos especiales.

FRACCIÓN DE EXCRECIÓN DE SODIO (FeNa):

Se conoce como FeNa al porcentaje de sodio filtrado que aparece en la orina o que es finalmente excretado. Su valor se determina por la fórmula 2 y requiere solo de muestras ocasionales de orina y sangre. El sodio total filtrado corresponde al 100% y, el sodio que aparece en la orina es un porcentaje que deseamos conocer, por lo tanto por una simple regla de tres podemos obtener el FeNa.

$$\begin{array}{r} \text{Na total filtrado} \quad \frac{\quad}{\quad} \quad 100\% \\ \text{Na excretado} \quad \frac{\quad}{\quad} \quad \% ? (\text{FeNa}) \end{array}$$

$$\text{FeNa} = \text{Sodio (Na) excretado} \times 100\% / \text{Sodio (Na) filtrado}$$

$$\text{Sodio excretado} = \text{UNa} \times \text{Volumen de orina}$$

$$\text{Sodio filtrado} = \text{Sodio plasmático (PNa)} \times \text{Volumen filtrado.}$$

$$\text{Volumen filtrado} = \text{Tasa de filtración glomerular} = \frac{\text{Ucr} \times \text{V}}{\text{Pcr}}$$

$$\text{Por lo tanto FeNa} = \frac{\text{UNa} \times \text{V}}{\text{PNa}(\text{Ucr} \times \text{V}/\text{Pcr})} \times 100\%.$$

Finalmente:

Formula 2

$$\text{FeNa} = \frac{\text{UNa} \times \text{Pcr}}{\text{PNa} \times \text{Ucr}} \times 100\%.$$

En estados hipovolémicos (enfermedad pre-renal) el FeNa es < del 1% mientras que en Falla Renal Aguda establecida (NTA), su valor es > 2% siendo éstos sus principales usos diagnósticos.

Valores entre el 1-2% pueden verse en cualquiera de los dos desórdenes anteriores. En Falla renal crónica el FeNa puede ser > 2% en presencia de estado pre-renal por pérdida de la capacidad de absorber sodio y agua.

SODIO EN ORINA DE 24 HORAS:

El sodio corporal se encuentra normalmente en un balance estrecho, de tal manera que la excreción diaria es igual a la ingesta. En pacientes sometidos a dieta hiposódica es por lo tanto fácil determinar si cumplen la dieta prescrita recolectando la orina de 24 horas y midiendo en ella el sodio total excretado, tal valor se expresa en meq/litro y al dividirlo por 17.5 obtenemos los gramos de cloruro de sodio excretados que deben ser iguales a los indicados en la dieta; la falta de correlación indicará por lo tanto el no seguimiento por parte del paciente del régimen dietético sugerido.

POTASIO URINARIO (UK):

Su valor cuantificado en una muestra espontánea de orina tiene poco valor diagnóstico, por lo tanto se recomienda medirlo en orina de 24 horas. Su principal uso es en el diagnóstico diferencial de hipopotasemias; un UK < 15 meq en 24 horas es sugestivo de un aumento en las pérdidas extra-renales de K, ya sea por vía gastrointestinal o piel. Por otro lado, un UK > 20 meq por día en presencia de hipopotasemia es compatible con un aumento en las pérdidas renales de K.

FRACCION DE EXCRECCION DE POTASIO (FeK):

En forma semejante al FeNa adiciona la creatinina urinaria y plasmática a los valores obtenidos de potasio tanto en orina como en sangre en una muestra espontánea de cada uno de ellas, obteniéndose la formula:

$$\text{FeK} = \frac{\text{Potasio Urinario (Uk)} \times \text{Creatinina Plasmática (PCr)}}{\text{Creatinina urinaria (UCr)} \times \text{Potasio Plasmático (Pk)}} \times 100\%$$

Su valor normal es del 10-20%, de ahí que valores superiores en presencia de Hipopotasemia sugiere aumento en las pérdidas renales como factor causal de esta patología. En pacientes con hiperpotasemia una FeK mayor al 30% indica eliminación normal renal de potasio.

RELACION POTASIO URINARIO (UK)/ CREATININA URINARIA (UCr).

Se debe de expresar el potasio en meq/Lt y la creatinina en Gramos/Lt en muestra espontánea de orina. Es una forma rápida y confiable para conocer si se presentan valores urinarios altos de potasio en presencia de hipopotasemia. Un valor de la relación menor de 15 meq/gr sugiere causa extrarenal de la hipopotasemia. En pacientes con hiperpotasemia

si la relacion UK/UCr es mayor de 200 meq/gr indica preservación renal en la eliminación de potasio.

GRADIENTE DE POTASIO TRANSTUBULAR (TTKG):

Se utiliza para determinar o estimar el gradiente de concentración para el potasio entre la luz del capilar peritubular y la luz tubular a nivel del túbulo colector cortical, área en la cual ocurre la mayor secreción de potasio renal, refleja la fuerza que impulsa la secreción de neta de potasio.

Se calcula por la fórmula: $TTKG = \frac{UK \times Posm}{PK \times Uosm}$.

UK = Potasio Urinario

PK = Potasio Plasmático

Posm = Osmolaridad Plasmática

Uosm = Osmolaridad Urinaria

La fórmula asume que los valores del PK y de la Posm son iguales a los del fluido peritubular obteniéndose por lo tanto relaciones orina- fluido peri tubular, su valor normal es de 6,68 +/- 0,55

En un paciente hiperpotasémico un valor de TTKG < 6 implica que el túbulo colector no responde apropiadamente a la hiperpotasemia y que la secreción tubular de potasio está disminuida bien sea por daño del epitelio tubular ó por incapacidad de las células epiteliales para responder a las hormonas que intervienen en la regulación del potasio ó porque estas ultimas no se producen adecuadamente. Si la hiperpotasemia es de origen no renal los riñones intentaran excretar el exceso de potasio circulante y el TTKG será mayor a 10.

En pacientes con hipoaldosteronismo ó déficit de mineralocorticoides es de esperar que la administración de fludrocortisona aumente el TTKG a un valor > de 8, si no ocurre se debe sospechar insensibilidad a los mineralocorticoides (Pseudo-hipoaldosteronismo, defecto de voltaje).

CLORO URINARIO (UCI).

La determinación de cloro en muestra de orina ocasional es útil en el diagnóstico diferencial de las diversas entidades que producen alcalosis metabólica. En pacientes con pérdida de hidrogeniones y cloro por tracto gastrointestinal o sudor se genera hipovolemia e hipocloremia, ello también puede ocurrir cuando se administran diuréticos que generan tales pérdidas por vía renal; el resultado final es un intento por parte de los riñones de retener cloro obteniéndose una orina con una concentración de cloro < 25 meq/lit. (se excluye el período durante el cual el diurético está actuando, en el que el cloro urinario está elevado). Por el contrario, en pacientes que no están hipovolémicos, generalmente hipertensos, y en los cuales la causa de la alcalosis metabólica es probablemente un exceso de mineralocorticoides, la concentración de cloro urinario es > 40 meq/lit.

La alcalosis metabólica es una condición clínica en la cual la determinación del cloro urinario cobra gran importancia, es más útil que el sodio urinario en ésta situación para determinar el estado volumétrico del paciente. Ello deriva del hecho que el paciente se ve impedido para retener sodio a pesar de su hipovolemia puesto que éste es utilizado para excretar el exceso de bicarbonato circulante.

CALCIO URINARIO (UCa).

Es importante cuantificarlo en pacientes con sospecha de hipercalciuria, ella puede ser absorbiva, reabsorptiva ó renal, cada una de ellas con etiología y manejo muy diferentes. Para demostrar la presencia de hipercalciuria lo ideal es medir el calcio en orina de 24 horas, un valor superior a 4 mgs/kg de peso es diagnostico de hipercalciuria. Con el fin de facilitar el tratamiento y poder practicar un seguimiento adecuado se ha recomendado evaluar la relación UCa/UCreatinina en muestra de orina ocasional, un valor inferior a 0,3 indica que el paciente no cursa con hipercalciuria.

FÓSFORO URINARIO (UPO4):

En pacientes con hipofosfatemia es importante establecer el origen de sus perdidas, si se sospecha que son de origen renal se debe de evaluar el fósforo eliminado en orina de 24 horas, su valor normal en un individuo sano es cercano a 1000 mgs (13 mg/kg) , pero en un paciente con hipofosfatemia se considera que tiene altas perdidas urinarias cuando su valor se reporte superior a 100 mgs, ello puede ser el resultado de daño en el epitelio del tubulo contorneado proximal (síndrome de Fanconi), ó por excesiva producción de la Paratohormona, la cual es fosfaturica.

FRACCION DE EXCRECION DE FÓSFORO Ó FOSFATO.

Es recomendada su evaluación en pacientes con sospecha de Hiperfosfaturia; como cualquier fracción de excreción requiere la determinación simultanea de creatinina urinaria, plasmática y del mineral a medir que en este caso es el fósforo, se aplica luego la formula:

$$\text{FRACCION DE EXCRECION DE FOSFATO} = \frac{\text{UPO4} \times \text{PCr}}{\text{UCr} \times \text{PPO4}} \times 100\%$$

Su valor normal fluctúa entre el 5-20%, pero en presencia de hipofosfatemia un valor superior al 5% es compatible con hiperfosfaturia. Este método ha demostrado una mayor sensibilidad diagnostica ante la sospecha de hiperfosfaturia que el fósforo en orina de 24 horas.

5-PRUEBAS QUE EVALUAN LA PARTICIPACION RENAL EN EL EQUILIBRIO ACIDO-BASE.

El riñón es el órgano encargado de la excreción de ácidos no volátiles, su producción diaria es de aproximadamente 1-1,5 meq / Kg de peso, tal excreción se lleva a cabo por mecanismos

que implican filtración glomerular de hidrogeniones y bicarbonato, secreción de hidrogeniones a nivel tubular que son captados por amonio y fosfatos (acidez titulable) y la concomitante recuperación y regeneración de bicarbonato que ocurre en el túbulo proximal y colector respectivamente.

Los métodos utilizados para valorar la integridad de los mecanismos descritos son:

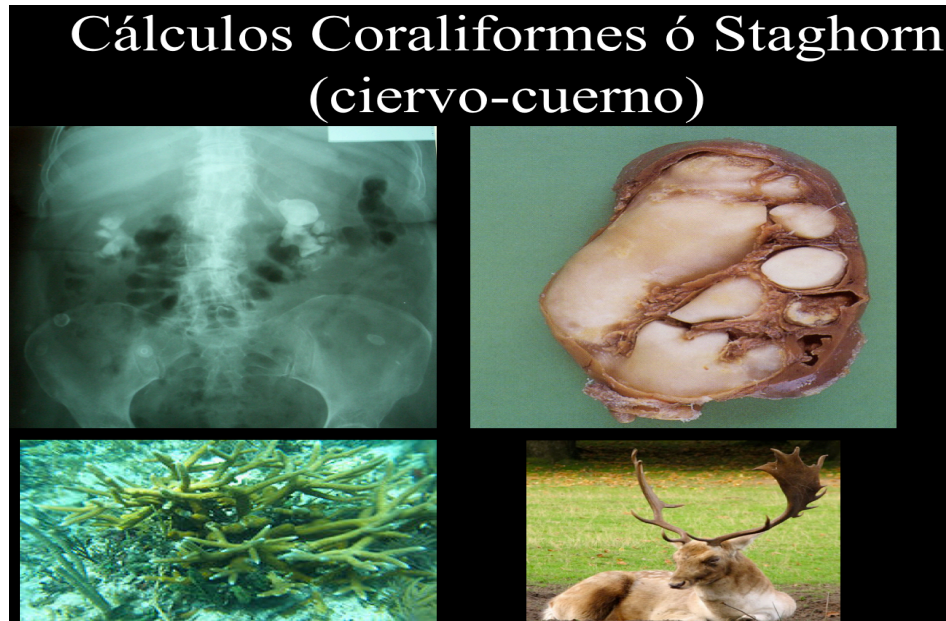
PH URINARIO:

Se determina por tirillas que portan indicadores colorimétricos sensibles a PH, los más utilizados son el rojo metil y el azul de bromotimol que dan un amplio rango de colores a diferentes valores de PH, el rango normal de variaciones del PH urinario fluctúa entre 4,5-7,8.

Orinas persistentemente alcalinas ($\text{PH} > 7$) se presentan en:

Acidosis tubular distal tipo 1, dieta vegetariana, terapia diurética (inhibidores de la anhidrasa carbónica), vómito, succión nasogástrica, terapia con álcalis e infección urinaria por organismos desdobladores de urea productores de ureasa, la cual produce hidrólisis de la urea y genera amonio elevando el PH urinario al éste último captar un H^+ dándose Ion amonio, o por la relación: $\text{PH} = 9.3 + \text{Log NH}_3 / \text{NH}_4$.

Los organismos desdobladores de urea más conocidos son: *Proteus ssp*, *Serratia Marcescens*, *Ureaplasma Urealyticum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Providencia spp* y estafilococo spp. Son muy frecuentes en pacientes con litiasis coraliforme cuya base de Struvita (Mg , NH_4 , PO_4) contiene magnesio, amonio y fosfato.



Orinas persistentemente ácidas ($\text{PH} < 5$) se presentan en:

Dietas altas en proteínas, pacientes con cálculos de ácido úrico, acidosis metabólica de origen no renal y TBC de vías urinarias entre otras.

En sujetos con sospecha de acidosis metabólica y acidemia severa, se debe pensar que existe un defecto en los procesos de acidificación renal si el PH urinario es inapropiadamente alto

(PH > 5.5), sin embargo es muy importante resaltar que el PH urinario no es un parámetro confiable en la sospecha inicial de una acidosis metabólica de origen renal, ello radica en que no refleja adecuadamente la excreción de amonio, ni la capacidad reabsortiva renal total de bicarbonato. Pacientes con acidosis metabólica y pérdidas de bicarbonato extrarenal como en la diarrea crónica excretan grandes cantidades de amonio en la orina, este a su vez capta grandes cantidades de hidrogeniones en la luz tubular, con lo cual el PH urinario puede ser mayor a 5,5 sugiriendo acidosis tubular renal en forma errónea. En el diagnóstico etiológico de una acidosis metabólica se recomiendan otras pruebas como las que se detallan a continuación:

EXCRECION DE ION AMONIO, ANION GAP URINARIO O CARGA NETA URINARIA:

En sujetos con acidemia crónica se genera estimulación de la amoniogénesis a nivel del túbulo proximal; el amonio luego es secretado hacia la luz tubular y al llegar al túbulo colector que es el área de excreción activa de hidrogeniones (H⁺), los capta convirtiéndose en ión amonio o amonio ionizado (NH₃ + H⁺ = NH₄⁺), esto es lo que ocurre en condiciones normales; pero en sujetos con defectos en la acidificación renal puede presentarse una deficiente producción o transferencia de amonio no ionizado (NH₃), o una baja secreción de H⁺ y no se genera ión amonio a partir del amonio.

Es por lo tanto claro que si determinamos la cantidad de ión amonio excretado en la orina podríamos distinguir la causa de la acidosis metabólica de un paciente como de origen renal (NH₄ bajo o menor de 40 mmol / Lt) o extra-renal (NH₄ alto o mayor de 100 mmol / Lt). El Ion amonio (NH₄) puede medirse en una muestra de orina tomada al azar, o en un tiempo determinado y se puede reportar como un valor absoluto o en relación con la excreción de creatinina, pero la determinación de ión amonio en el laboratorio es compleja, siendo necesario recurrir con frecuencia a medidas indirectas. Para ello es importante recordar que el Cl (-) es el mayor anión que acompaña al ión amonio en la orina (CLNH₄) de tal manera que una elevación del Cloro urinario indica concomitante elevación en la excreción del ión amonio.

El anión GAP urinario es = (Na+K) – Cl; en individuos con acidificación tubular normal su valor es negativo (cualquier valor), lo cual indica que el valor del cloro (y por tanto del amonio) supera a la suma del potasio mas sodio, ello se entiende más claramente al recordar que la suma de aniones y cationes en la orina debe ser normalmente igual (principio de electro neutralidad):

$Na + K + 2Ca + 2Mg + NH_4 = Cl + HCO_3 + H_2PO_4 + 2HPO_4 + 2SO_4 + \text{aniones orgánicos.}$

Con una dieta regular las cantidades excretadas de los cationes Ca y Mg son muy pequeñas y las de los iones Fósforo, sulfato y compuestos orgánicos son muy constantes de ahí que la sumatoria se reduzca a:

$Na + K + NH_4 = Cl$, y $NH_4 = Na + K - Cl$ siendo su valor de aproximadamente 80 meq/día de aniones que reflejan la excreción de amonio.

En una persona que requiere una dieta americana promedio, los aniones no medibles exceden a los cationes no medibles por 80 meq/día. Los cationes no medibles son: Magnesio y Calcio (excluyendo el Amonio), y aniones no medibles: Fósforo, Sulfato y aniones orgánicos. De ahí que la suma cumplirá el principio de electro neutralidad cuando:



Y carga neta urinaria ó Anion Gap urinario es = $\text{Na} + \text{K} - \text{Cl}$.

En sujetos acidóticos un valor negativo de Anion GAP urinario refleja integridad de los mecanismos renales para secreción de hidrogeniones; Por otro lado, un valor positivo en un sujeto acidótico claramente reflejará defectuosa acidificación distal, pero no informa respecto a la función del tubulo proximal como se observa en individuos con Acidosis tubular proximal en los cuales al estar conservada la acidificación distal el Anion GAP urinario puede ser negativo. Este método tiene la enorme ventaja de poderse aplicar a una muestra de orina ocasional y permite rápidamente orientarnos hacia un probable diagnóstico que se confirmará con pruebas adicionales.

Cuando se va a determinar el Anión GAP Urinario se debe tener en cuenta que en ocasiones el ión amonio puede excretarse con otro anión en exceso en la orina diferente al cloro, ello falsearía los resultados y el Anion GAP urinario seria positivo, se cita en presencia de cetonuria y acidosis con Anion GAP (Plasmático) elevado, excreción de algunas drogas (salicilatos, penicilinas) y excreción de hipuratos (inhalaación de tolueno).

Por el contrario la concentración urinaria de aniones diferente al cloro se disminuye cuando el volumen de orina es muy grande (poliuria) lo que sobredimensiona el Anion GAP urinario. En pacientes depletados de volumen hay ávida reabsorción proximal de Na y su aporte distal al igual que el del cloro disminuye impidiéndose la excreción de CLNH_4 . En estas situaciones se puede recurrir al próximo examen de laboratorio

GAP OSMOLAR URINARIO: (diferencia entre la osmolaridad urinaria medida y la calculada) :

Cuando el Anion GAP urinario es positivo y cuando el paciente esta poliúrico y no es claro si el aumento en la excreción de aniones no medibles es el responsable (acidosis metabólica con Anion GAP (plasmático) elevado (Ketoacidosis, hipurato, drogas aniónicas en orina), la concentración urinaria de amonio puede ser estimada del cálculo del GAP osmolar urinario. Se requiere medir la osmolaridad urinaria con un osmómetro y calcularla según la fórmula: $2(\text{UNa} + \text{UK}) + \text{U Glucosa}/18 + \text{U Nitrógeno Ureico}/2.8$.

La diferencia entre la osmolaridad medida y calculada puede representar las sales de amonio (amonio con su anión acompañante, diferente al cloro en éste caso) que no se incluyeron en la osmolaridad calculada por la fórmula.

El Test es muy útil ya que refleja la presencia total de sales de amonio en la orina a diferencia del Anion GAP urinario que refleja solo el ión amonio excretado con cloro.

La concentración del catión amonio es la mitad del GAP osmolar urinario (el otro 50% corresponde al anión acompañante) Si los aniones en la orina son monovalentes, un valor de GAP Osmolar urinario que excede 100 refleja la presencia de más de 50 milimoles de ión amonio por litro de orina. Valores inferiores a éste, en presencia de acidosis indican que la amoniogénesis está anormalmente deprimida. Aniones no medibles tales como el B-hidroxibutirato no afectan el valor del GAP osmolar urinario ya que ellos son acoplados a los cationes sodio, potasio y amonio.

CITRATO URINARIO:

Su tasa de excreción refleja el PH en la célula tubular proximal.

A mayor PH alcalino hay mayor secreción de citrato y en presencia de Hipocaliemia y PH ácido hay menor secreción. La acidosis aumenta la reabsorción de citrato de la luz tubular, ya que es utilizado para generar HCO₃.

Por lo tanto un paciente con acidosis metabólica debería tener una baja excreción de citrato urinario.

Una excepción son los pacientes con formas aisladas de ATR proximal en los cuales a pesar de la acidosis hay citraturia, disminución de producción de NH₃ y disminución de la reabsorción de HCO₃, también se llama a éste trastorno: Célula tubular proximal alcalina.

Para diferenciarla de la variedad generalizada (disfunción tubular proximal generalizada o síndrome de Fanconi) la citraturia debe desaparecer luego de una carga de ácido CLNH₄ en la célula tubular proximal alcalina.

Los valores normales de excreción urinaria de citrato en adultos y niños son 429 +ó- 43 mgs /24 horas, un valor inferior a 320 mgs indica hipocitraturia.

La hipocitraturia es una causa importante de litiasis renal, el citrato actúa en la luz tubular combinándose con el calcio para formar un complejo no disociable, de tal manera que se disminuye la cantidad de calcio libre que se combinaría con oxalato para formar cálculos de oxalato de calcio.

Hipocitraturia puede ocurrir como un trastorno aislado en pacientes formadores de cálculos, ó en asociación con hiper calciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, acidosis metabólica crónica por diarrea , acidosis tubular , diversiones ureterales y dieta alta en proteínas.

Una vez que el Anion Gap Urinario, o el Gap osmolar urinario nos confirme la presencia de un defecto de acidificación renal, el siguiente paso es determinar en que segmento tubular renal se encuentra la anomalía, y para ello se recomienda los siguientes estudios:

FRACCIÓN DE EXCRECIÓN DE BICARBONATO (Fe HCO₃):

Calcula el porcentaje de bicarbonato filtrado en los glomérulos que es finalmente excretado en la orina. Evalúa la capacidad del túbulo proximal para reabsorber el bicarbonato filtrado, por lo tanto es el método ideal para diagnosticar Acidosis tubular proximal o tipo 2.

Para evaluar la reabsorción y fracción de excreción de bicarbonato se debe primero administrar suficiente álcali que permita inducir bicarbonaturia, sin expandir en exceso el volumen fluido extracelular y llevar el bicarbonato plasmático a un valor aceptable de 20-22 meq / litro y un PH urinario a mas de 7,5.

Una infusión de bicarbonato que aporte 1-2,5 meq / Kg de peso / hora es adecuada para lograr el propósito anterior.

Es importante evitar condiciones que aumenten la capacidad reabsortiva de bicarbonato (Hipocaliemia y contracción del volumen intravascular) y aquellas que lo disminuyen (hipercaliemia y aumento del volumen intravascular), también el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Una vez llevado el HCO₃ a un nivel aceptable se toman las muestras de sangre y de orina espontánea en las cuales se miden la creatinina y HCO₃ para luego aplicar la fórmula:

$$\text{FeHCO}_3 = \frac{\text{Bicarbonato Urinario (UHCO}_3) \times \text{Creatinina Plasmática (Pcr)}}{\text{Creatinina Urinaria (Ucr)} \times \text{Bicarbonato plasmático (PHCO}_3)} \times 100\%$$

HCO₃ en meq/Lt

Creatinina en mgs/100cc.

Su valor normal en pacientes acidóticos es < 5%, pero en pacientes con acidosis tubular renal proximal (tipo II) es > 15%; valores intermedios se detectan en los otros tipos de acidosis tubulares.

PCO₂ URINARIO (UPCO₂) Y DELTA PCO₂ (UPCO₂ – SPCO₂):

En presencia de una carga filtrada normal o elevada de bicarbonato, este al llegar al túbulo colector cortical se combina con el hidrogenión (H⁺) secretado formando ácido carbónico (H₂CO₃), pero como a éste nivel no hay anhidrasa carbónica luminal, solo se forma CO₂ y H₂O cuando el H₂CO₃ alcanza niveles medulares por deshidratación espontánea, permitiéndose en una muestra de orina cuantificar el CO₂.

Normalmente el UPCO₂ es > en 25 mmHg a la PCO₂ sérica ó su valor es mayor a 70 mmHg, o la relación o diferencia (Delta) UPCO₂ – SPCO₂ es mayor a 25 mmHg; valores por debajo de 20 de Delta PCO₂ ó UPCO₂ menor a 40 son altamente sugestivos de un defecto de acidificación distal tipo falla de bomba de H⁺ o defecto de voltaje, pero en defectos de gradientes (ó por escape retrogrado) las pruebas son normales.

Para la medición del UPCO₂ se debe primero calcular el déficit de HCO₃ y corregirlo vía oral o intravenosa, se puede usar el mismo esquema recomendado para la determinación de la FeHCO₃.

Se mantiene luego una infusión de HCO₃ (1 meq/kg/hora) hasta que el PH urinario alcance un valor de 7,5 por 30 minutos tomándose luego las muestras de orina y sangre en las cuales se determinan las respectivas PCO₂. No es necesario colocarle sonda vesical al paciente, se puede usar una jeringuilla para tomar gases y obtener la muestra del fondo del receptor que contenga la orina y corto tiempo después de la micción, ya que así se evitan falsos valores de PCO₂. Si hay retraso en el procesamiento de la muestra o no hay jeringuilla para gases, se debe cubrir la muestra de orina con aceite.

Pacientes con baja excreción de buffer (amonio), acidosis tubular renal proximal y defecto de gradiente, tienen relaciones $UPCO_2 - SPCO_2 > \text{ó} = a 25$, en cambio en pacientes con acidosis tubular renal distal su valor es igual o menor a 20.

TEST DE FUROSEMIDA:

Un aumento en el aporte de sodio al túbulo colector promueve su difusión al interior de las células principales, generándose una electro-negatividad luminal que estimula la secreción de hidrogeniones por las células intercaladas, favoreciéndose la acidificación urinaria.

Lo anterior es lo que ocurre posterior a la administración de 80 mgs de Furosemida oral (o 1mg/Kg IV) detectándose en la orina recolectada dentro de las 3 horas siguientes siempre un $PH < 5.5$ en sujetos normales, la ausencia de tal correlación confirma un defecto tubular distal.

Para la prueba anterior no se necesita administrar previamente bicarbonato, o sea que se practica en el período de acidosis espontánea.

Lecturas recomendadas:

Zeidel ML; Hoenig MP. Renal Physiology. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1271-2242.

Koeppen BM, Stanton BA. Renal Physiology. Fifth Edition, Elsevier 2013.

Aranalde G, Mujica G, Agüero R, Velzi D. Fisiología Renal. 1ra Edition. Corpus 2015.

Rennke HG, Denker BM. Renal Pathophysiology. Fourth edition. Lippincott. 2014.

Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology. Sixth Edition. Elsevier 2019.