

LABORATORIO CLINICO Y FUNCION RENAL

Dr. José R. Salabarría González

Hamburguer en su monografía sobre exploración funcional del riñón hace más de 40 años, señalaba: “ninguna función del organismo se deja explorar con tanta precisión como la función renal de excreción, y no obstante en un servicio consagrado a la nefrología, un paciente de cada dos llega con resultados inexactos y con conclusiones erróneas. Bajo apariencias simples la exploración renal está llena de acechanzas para el laboratorio no especializado. Es muy importante lograr la unión más estrecha entre el médico que lleva el enfermo por un lado, y el laboratorio por el otro. El médico debe mezclarse en la discusión acerca de las técnicas y los resultados si quiere conseguir de la exploración nefrológica los resultados maravillosamente seguros y útiles, que de la misma puede obtener”. Estas aseveraciones mantienen plena vigencia en nuestros días¹.

Por lo general la enfermedad renal crónica provoca pocas señales que obliguen a los pacientes a buscar atención médica. Los estadios iniciales de la enfermedad se caracterizan solo por hipertensión y exámenes anormales de sangre y orina. Mas tarde en la medida que la enfermedad progresa aparecen los síntomas y signos, pero éstos pueden ser vagos y fácilmente pasados por alto. Casi siempre el diagnóstico se hace solo cuando la enfermedad ha seguido su curso provocando complicaciones por fallo renal que amenazan la vida. Debido a la escasez de signos y síntomas los exámenes de laboratorio son esenciales para la detección precoz y el diagnóstico, determinación de la intensidad y pronóstico, selección de la terapéutica, e investigación de la enfermedad renal².

Los exámenes de laboratorio en la exploración renal deben responder las siguientes preguntas:

- 1.- ¿Existe la enfermedad renal?
- 2.- ¿De que tipo es la enfermedad?
- 3.- ¿Cual es la causa de la enfermedad?
- 4.- ¿Cual es la intensidad?
- 5.- ¿Cual es su pronóstico?
- 6.- ¿Cual es el tratamiento más adecuado?

En la mayoría de las enfermedades renales tanto agudas como crónicas existe en algún momento de su evolución, en forma aislada o en conjunto, disminución del filtrado glomerular., proteinuria, hematuria y/o alteraciones del sedimento urinario.

La tasa de filtración glomerular, la biopsia renal y el análisis de orina juegan papeles complementarios en la detección y el diagnóstico de la enfermedad renal. Sin embargo la utilidad relativa de estas pruebas está en gran parte determinada por su sensibilidad y especificidad nosográficas; y la sensibilidad y especificidad a su vez dependen de la exactitud y precisión en su determinación. Más aún, la prevalencia de anomalías en la población de individuos que van a ser investigados afectará también la utilidad clínica de cada una de estas pruebas^{2, 3}.

SEDIMENTO URINARIO

El examen químico y microscópico de la orina constituye una ayuda importante en el diagnóstico diferencial de las enfermedades que afectan a los riñones y al tracto urinario, y debe ser parte de la evaluación inicial de todo paciente sospechoso de tener una enfermedad renal. El sedimento

urinario es el análisis biológico más solicitado por los médicos. La ayuda que puede brindar un sedimento de orina técnicamente bien hecho y profesionalmente mejor valorado es incuestionable.

La técnica habitual para determinar el número de leucocitos en la orina consiste en contar el número de células blancas por campo de mayor aumento en el sedimento resuspendido de una alícuota de orina centrifugada. Con el uso de este método hasta el 50% de los pacientes con bacteriuria significativa no tendrán piuria (> 5 leucocitos por campo de mayor aumento) con un coeficiente de variación de aproximadamente 40%⁴.

El número de elementos formes en la orina puede expresarse como una tasa de excreción (el número de elementos excretados en 12 horas) o como concentración (número de elementos excretados por mililitro de orina). El primer método fue establecido por Addis y modificado por Hamburguer (cituria minutada)¹. Son varias las dificultades inherentes a la recolección de orina, que incluyen además el deterioro de los elementos formes, que han impedido la mayor difusión de esta técnica.

Además otros investigadores han comparado directamente la tasa de excreción y la concentración de elementos figurados, y han encontrado una elevada correlación, obviándose por lo tanto la necesidad de coleccionar orina en el tiempo^{4, 5}. La determinación de la concentración de los elementos celulares es más exacta cuando se emplea orina no centrifugada y una cámara contadora^{5,6,7}.

Utilizando este método tan simple para el recuento de leucocitos en individuos sospechosos de sepsis urinaria (coeficiente de variación de 4%), Stamm ha encontrado lo siguiente⁸:

- 1) Más del 96% de los hombres y mujeres sintomáticos con bacteriurias significativas tenían más de 10 leucocitos por mm³ en sus orinas, menos de 1% de los individuos asintomáticos y sin bacteriuria tenían tal evidencia de piuria.
- 2) La mayoría de las mujeres asintomáticas con piuria pero sin bacteriuria significativa tenían infección urinaria con bacterias uropatógenas presentes con conteos de colonias de menos de 10⁵ /ml de orina o *Chlamydia trachomatis*.
- 3) Los individuos especialmente mujeres, con bacteriuria asintomática probablemente deben dividirse en dos subgrupos: aquellos con infección asintomática verdadera (asociada con piuria) y aquellas con colonización transitoria y autolimitada de la vejiga.
- 4) Los pacientes cateterizados con bacteriuria y piuria tenían una infección real.

Corman estudió 100 niños para ser evaluados por posible UTI (infección del tracto urinario) en un grupo de consulta externa. La presencia de al menos 50 leucocitos por μ l en orina no centrifugada tenía una sensibilidad de 64% y una especificidad de 91% relacionado con un cultivo positivo (definido como al menos 10⁵ CFU/ml)⁹

Varias revisiones sistemáticas de la literatura han investigado el uso de las tiras reactivas para el diagnóstico de la infección del tracto urinario (ITU). Una revisión de 1966 al 2003 reveló 30 estudios que contenían información relevante y útil.¹⁰ La esterasa leucocitaria (LE) o la prueba de nitritos combinadas con otras pruebas positivas mostraron la mayor sensibilidad y especificidad nosográficas.

La utilidad clínica de las tiras depende de la probabilidad pre-prueba de ITU.^{11, 10,12} en otras revisiones se encontró que la esterasa leucocitaria y los nitritos de la tira cuando ambas pruebas se interpretaban en combinación constituyó un elemento útil para confirmar (ambas positivas) o excluir (ambas negativas) una ITU.^{11, 13} en otro estudio se elaboró un algoritmo para marcadores

de infección con tiras reactivas en un punto de urgencias. Dos años después se encontró una reducción significativa en la carga de trabajo a pesar del aumento del número de exámenes¹⁴. Varios artículos han sugerido que el uso de las tiras debe incentivarse como una prueba de pesquisaje para ITU.^{15, 16, 17, 18, 19}

A pesar de que muchas organizaciones de salud no apoyan el pesquisaje de hematuria con tiras reactivas porque tienen un elevado número de falsos positivos, millones de pacientes son investigados anualmente; no obstante los resultados positivos requieren del examen microscópico de la muestra antes de ser emitidos.^{19, 20}

En un estudio realizado por Luco M y colaboradores²¹ en 1173 niños menores que por su sintomatología necesitaron examen microscópico y urocultivo, encontraron una sensibilidad para bacteriuria y leucocituria de 87,4% (82,7%- 91%) y una especificidad de 94,8% (93,2%- 96,1%), un LR+ de 16,7 (16,8- 17,6) y un LR- de 0,13 (0,12- 0,14). Aunque algunos autores han considerado que la sensibilidad de las tiras es muy baja para justificar su uso como una prueba de pesquisaje en grupos de pacientes con una baja probabilidad preprueba de ITU o aquellos con síntomas clínicos clásicos²², el uso de las tiras reactivas se ha extendido de forma notable y ha mostrado su utilidad diagnóstica en diferentes estudios ya mencionados. No obstante estimamos que el paciente debe ser siempre valorado de forma integral y utilizar la opción más racional en cada caso, ninguna prueba puede sustituir al pensamiento médico bien razonado.

En los pacientes con hematuria los resultados justifican el uso de las tiras para el diagnóstico de la misma, aunque es imprescindible el examen microscópico tanto para la confirmación como para el diagnóstico topográfico de la hematuria.

El empleo de las tiras reactivas conlleva una disminución ostensible de la carga de trabajo permitiendo un estudio más detallado de las muestras positivas^{23, 24}.

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS DEL PARCIAL DE ORINA VS. CITURIA CUANTITATIVA⁹

	PARCIAL DE ORINA			CITURIA CUANTITATIVA		
	Cx +	Cx -	TOTAL	Cx +	Cx -	TOTAL
PRUEBAS +	21	5	26	27	2	29
PRUEBAS -	11	661	672	5	664	669
TOTAL	32	666	698	32	666	698
SENSIBILIDAD	65.6 %			84.5 %		
ESPECIFICIDAD	99.2 %			99.7 %		
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	80.8 %			93.1 %		
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	98.4 %			99.3 %		
PREVALENCIA	4.6 %			4.6 %		
+ p< 0.05						

PRUEBAS PARA EL ESTUDIO DEL F.G.R.

El F.G.R. es el indicador más útil de función renal porque refleja el volumen del ultrafiltrado plasmático que llega a los túbulos renales para el mantenimiento del volumen y la composición normal de los líquidos corporales. Una disminución de la tasa de filtración glomerular es la principal anomalía que se encuentra tanto en el fallo renal agudo como en el crónico. La medición de la tasa de filtración glomerular es necesaria para detectar la disminución de la función renal, para monitorear la evolución de esta disfunción y para revelar los efectos adversos

de un medicamento sobre la función renal. Los niños con proteinuria, hematuria y/o hipertensión son, por lo general, remitidos a un nefrólogo pediatra. La identificación de niños asintomáticos que presentan una función renal disminuida es actualmente en extremo importante, por la prevalencia de IRC (insuficiencia renal crónica) en adultos y el hecho de que una intervención temprana puede demorar o prevenir la progresión de la enfermedad⁷.

Marcadores de filtración glomerular^{2,3}:

- Inulina.
- Polifruetosán
- Piracetam
- Vitamina B12
- Gadolinium DTPA
- Marcadores radioisotópicos:
 - I 125 o I 131 Talamato.
 - 99mTe-DTPA (Acido dietilén triamino pentaacético).
 - Cr 51 EDTA.
- Cystatin C
- Creatinina.

Características de un marcador ideal endógeno o exógeno para medir la tasa de filtración glomerular.

- Producción constante.
- Seguro.
- Conveniente.
- Rápidamente difusible en el espacio extracelular.
- No unido a proteínas y libremente filtrable.
- No reabsorción tubular.
- No secreción tubular.
- No eliminación extrarrenal ni degradación.
- Determinación exacta y reproducible.
- No interferencia de compuestos.
- Barato.

Obviamente el marcador ideal para medir la filtración glomerular espera aún por ser descubierto. No obstante un estándar de oro mítico exige principios que deben considerarse en cualquier discusión de métodos que se utilicen para medir la filtración glomerular. Los métodos actuales violan estos principios en diferente forma y con diferentes expresiones de exactitud y practicabilidad.

Al final estas expresiones pueden adaptarse a las situaciones clínicas tomando en cuenta probabilidades previamente determinadas, para asegurar un máximo de información con un costo mínimo. **La cuestión no es cual prueba es mejor sino cual es más adecuada para la situación clínica que se presenta.**

Nos detendremos particularmente en los métodos que emplean la creatinina porque son los más utilizados universalmente y porque son los que tenemos a nuestra disposición en la mayoría de

los laboratorios. No obstante debemos conocer sus limitaciones como marcador de la filtración glomerular.

El aclaramiento de creatinina en la práctica

Desde la sugerencia de Popper y Mandel (1937) de que el aclaramiento de creatinina endógena se aproximaba al FGR, esta prueba ha sido popular en la medicina clínica en una forma u otra. No obstante su realización e interpretación presentan formidables dificultades:

- 1. variaciones en la generación de creatinina.**
- 2. la medición exacta de la creatinina, especialmente en el plasma.**
- 3. la secreción de creatinina por los túbulos renales.**
- 4. la dificultad en obtener colecciones de orina completas y exactas en el tiempo.**

La concentración de creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina son las pruebas más utilizadas para evaluar la función renal en la práctica pediátrica. El aclaramiento de creatinina o el cálculo del mismo empleando la concentración de la creatinina sérica se basan en la fórmula, $C_{cre} = UV/P$, siendo UV la tasa de excreción de creatinina y P la concentración de creatinina en el plasma.

Existen varios problemas para el uso de la creatinina como un marcador de FGR en un estudio de aclaramiento. En primer lugar, al contrario de la inulina la creatinina no es un marcador de filtración perfecto. Su pequeño tamaño (P.M. 113 daltons, radio molecular 0.3 nm) y su no unión a proteínas le aseguran un paso libre a través del glomérulo, no es metabolizada por el riñón y carece de toxicidad. Sin embargo numerosos estudios han demostrado que la creatinina es también secretada por los túbulos en cierta medida. Esta secreción tubular se incrementa a medida que disminuye el filtrado glomerular y puede llegar en niveles bajos de F.G.R. (< 40 ml/min.) a ser tan elevada que el aclaramiento de creatinina sobrestime hasta 2.5 veces al de inulina (prueba de oro). En segundo lugar, la concentración de creatinina en los líquidos corporales que está relacionada con la masa muscular es afectada también por la dieta. En tercer lugar, el método utilizado para medir la concentración de creatinina en la orina y el suero debe ser tal que brinde medidas de FGR similares al aclaramiento de inulina que es el estándar de oro para FGR²⁵.

Otro inconveniente de la creatinina se refiere a su determinación en el Laboratorio, donde habitualmente se mide empleando la reacción de Jaffé (punto final o cinética) la cual es muy imprecisa cuando los niveles de concentración sérica son normales o bajos. Se ha planteado que para que la concentración de creatinina sérica sea útil para la determinación del F.G.R. es necesario que el C.V. (coeficiente de variación) para la creatinina no sea mayor del 7%. A todo lo anterior se añade la reconocida dificultad para obtener recolecciones de orina de 24 horas adecuadas²⁵⁻³⁰.

El primer problema, la secreción tubular de creatinina, puede eliminarse mediante el tratamiento previo de los pacientes con cimetidina, la cual bloquea la secreción tubular de creatinina. El segundo problema es el relacionado con la generación de creatinina. La creatinina que aparece en los líquidos corporales proviene de fuentes endógenas y exógenas. La creatinina exógena proviene de la dieta, específicamente de la ingestión de carne, pescado y aves. Esta fuente puede eliminarse de los estudios de aclaramiento teniendo al paciente en una dieta libre de carne, pescado y aves. La creatinina endógena se forma por la deshidratación no enzimática de la creatina muscular. La creatina es sintetizada primariamente en el hígado y transportada activamente hacia el músculo, que contiene el 98% de toda la creatina corporal.

Aproximadamente 1,6% a 1,7% del total de creatina se convierte en creatinina diariamente. La creatinina difunde hacia los líquidos corporales, no es metabolizada y es excretada casi exclusivamente por los riñones, excepto en pacientes con fallo renal severo, creatinina sérica $>530\mu\text{mol/l}$.

Si se eliminan las fuentes exógenas de creatinina y sus precursores, la tasa de entrada de creatinina a los fluidos corporales y la tasa de excreción son equivalentes y la creatinina sérica permanece constante. Si la secreción tubular de creatinina se bloquea con tratamiento con cimetidina, la creatinina se convierte en un marcador de FGR similar a la inulina. La creatinina tiene la ventaja de no necesitar ser inyectada para medir la FGR. Estudios realizados en pacientes pediátricos han mostrado que el uso de un protocolo con cimetidina y una dieta libre de carne, pescado y aves por 24 horas, resultó en Ccr que se aproximaron al Cinulina^{25,26,27}.

Un problema mayor en cualquier estudio de aclaramiento lo constituye la obtención de recolecciones completas en el tiempo.

EVALUACION DEL COMPLETAMIENTO DE LA RECOLECCION DE ORINA DE 24 HORAS.

Una forma adecuada y práctica para detectar irregularidades en la recolección de orina de 24 horas consiste en el cálculo de la excreción de creatinina por kilogramo de peso corporal y por día. Como es conocido la excreción de creatinina en individuos con una función renal estable y un hábito corporal normal depende de la masa muscular, la cual está relacionada con la edad y el sexo.

EDAD, FUNCION RENAL Y EXCRECION DE CREATININA EN 249 PACIENTES MASCULINOS (COCKCROFT Y GAULT 1976)³³

EDAD RANGO AÑOS	EDAD MEDIA AÑOS	N	CREAT S MEDIA MG/DL	CCR MEDIO ML/MIN	EXCRECION DE CREAT. 24H MEDIA EN MG/KG/24H \pm 1 S
18-29	24.6	22	0.99	114.9	23.6 \pm 5.0
30-39	34.6	21	1.08	98.6	20.4 \pm 5.1
40-49	46.2	28	1.17	95.4	19.2 \pm 5.8
50-59	54.4	66	1.49	77.9	16.9 \pm 4.6
60-69	64.6	53	1.39	57.6	15.2 \pm 4.0
70-79	74.4	42	1.78	38.6	12.6 \pm 3.5
80-92	85.1	17	1.39	37.4	12.1 \pm 4.1

WALSER (1100 Adultos) 1990²

O_{Cr}V (excreción de creatinina en mg/Kg./día)

Hombres O_{Cr}V= 28.2- 0.172 x edad (años)

Mujeres O_{Cr}V= 21.9- 0.115 x edad (años)

GHAZALI (Niños)³⁴

$OCrV = 15 + 0.5 \times \text{edad en años} \pm 6$ (2 D.S.)

$OCrV = OCr \times V \div 8.84 \times P$ OCrV- excreción de creatinina (mg/Kg./día)

OCr- en $\mu\text{moles/l}$

V- volumen urinario en 24 horas (l)

P- peso en Kg.

Recolección adecuada de orina de 24 horas si cae dentro de los límites propuestos, inadecuada por defecto si cae por debajo, y por exceso si cae por encima.

No obstante las limitaciones de la creatinina sérica como marcador de F.G.R., entre las cuales pueden citarse las diferencias en la producción de creatinina entre diferentes individuos y en un mismo sujeto en el tiempo, debidas a cambios en la masa muscular o a la ingestión de creatina o creatinina con la carne, además de la combinación glomerular y tubular en su excreción, ya mencionada, y la eliminación extrarrenal en la insuficiencia renal avanzada; numerosos investigadores han ideado fórmulas matemáticas para inferir el F.G.R. de la concentración de creatinina sérica obviando los inconvenientes de la recolección de orina de 24 horas^{15,16,19-29}

Bajo condiciones ideales la tasa de filtración glomerular medida con un marcador como la creatinina debe ser igual al inverso de la creatinina sérica multiplicado por una tasa constante de excreción de creatinina. De manera que en una situación cambios en el valor del inverso de la creatinina deben ser directamente proporcionales a cambios en la tasa de filtración glomerular. No obstante la situación ideal es raramente aplicable^{2, 3, 33}.

Cambios en la producción de creatinina, eliminación extrarrenal, y secreción tubular de creatinina pueden crear errores en el uso del inverso de la creatinina para medir cambios en la tasa de filtración glomerular. Por lo tanto ninguno de los inconvenientes del uso de la creatinina sérica como marcador de filtración glomerular es eliminado mediante el uso del valor del inverso de la creatinina. Uno de los problemas con el uso de la creatinina sérica o su inverso como medida de la tasa de filtración es que a menudo ocurren diferencias entre pacientes o intrapaciente en la producción de creatinina.

Ecuaciones para estimar el FGR

Las variaciones en la producción de creatinina debidas a diferencias en la masa muscular derivadas de la edad y el sexo se han medido y se han incorporado en fórmulas para mejorar las posibilidades de la creatinina sérica como indicador de filtración glomerular^{30,31, 34-50}.

Las fórmulas reducen la variabilidad de las determinaciones de filtrado glomerular a partir de la creatinina sérica medida en una población constituida por niños, hombres y mujeres, de diferentes edades. Sin embargo no toman en cuenta diferencias en la producción de creatinina entre individuos de la misma edad y sexo o aún en el mismo individuo en el tiempo. Las fórmulas que incluyen el peso sobrestiman sistemáticamente la tasa de filtración glomerular en individuos obesos o edematosos. Más aún las fórmulas no tienen en cuenta la eliminación extrarrenal, el manejo tubular o inexactitudes en la determinación de la creatinina por el laboratorio, cada uno de los cuales contribuye al error en la determinación de la tasa de filtración glomerular.

A continuación exponemos algunas de las fórmulas más empleadas en la actualidad:

ADULTOS (COCKCROFT Y GAULT 1976)³³

$$\text{Ccr} = (140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg.)} \div 72 \times \text{CrS (mg/dl)} \quad (\text{HOMBRES})$$

$$\text{Ccr} = (140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg.)} \times 0.85 \div 72 \times \text{CrS (mg/dl)} \quad (\text{MUJERES})$$

(CRONBERG ET AL 1992)³⁶**MUJERES**

$$\text{Ccr} = (150 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg.)} \div \text{CrS } (\mu \text{ moles/l})$$

HOMBRES < 70 años

$$\text{Ccr} = (170 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg.)} \div \text{CrS } (\mu \text{ moles/l})$$

HOMBRES > 70 años

$$\text{Ccr} = (160 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg.)} \div \text{CrS } (\mu \text{ moles/l})$$

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study)^{30,31,32,43,45-51}

4 variables

$$\text{FGR MDRD} = 186 \times \text{Creats}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 1,212 \text{ (si negro)} \times 0,742 \text{ (si mujer)}$$

NIÑOS Y ADOLESCENTES³⁷**(Schwartz)**

$$\text{F.G./1.73 m}^2 = \text{K} \times \text{L} \div \text{CrS (mg/dl)}$$

L - Talla en cm

K = 0.45 en niños hasta 1 año de edad

= 0.55 en niños de 2 a 12 años

= 0.70 en varones de 13 a 18 años

= 0.55 en hembras de 13 a 18 años

En un estudio realizado por nosotros en más de 200 pacientes de diferentes edades (2 a 18 años) encontramos valores de K en adolescentes varones similares a los de las adolescentes hembras y algo menores a los del grupo de 2 a 12 años, por esta razón empleamos el valor de 0.50 para todos los pacientes de 1 hasta 18 años de edad.

(Counahan- Barrat)³⁸

$$\text{F.G./1,73 m}^2 = 0,43 \times \text{Talla} \div \text{Creat.s (mg/dl)}$$

(Brandt JR)³⁹

Para utilizar en niños con masa corporal fuera de lo normal

$$\text{F.G. (absoluto)} = \text{K} \times \text{sqrt} [\text{edad (meses)} + 6 \times \text{Peso (Kg.)}] \div \text{Creat.s (mg/dl)}$$

K= 0,95 para hembras y 1,05 para varones

Valores de referencia de creatinina sérica en niños de 1 a 15 años de edad.⁵²

Nosotros no disponemos en nuestro país de valores de referencia propios de creatinina sérica en niños, y en la literatura los trabajos sobre esta materia son escasos, por lo que nos dimos a la tarea de establecer los valores de referencia de creatinina sérica en una muestra de la población infantil

que asiste a nuestro centro hospitalario. Estos valores pudieran ser de utilidad a otros centros del país.

En este trabajo se presentan los resultados de la aplicación de la técnica de los intervalos de predicción derivados de una recta de regresión a la construcción de intervalos de referencia para la creatinina sérica en una población infantil. Se demostró la necesidad de establecer los intervalos de referencia para cada sexo y edad por separado, y se englobó la influencia de la superficie corporal. En cada sexo la franja de predicción resultante incluyó la banda delimitada por las parejas de percentiles 1 y 99 lo que constituyó una validación satisfactoria del método.

Intervalos de confianza, de predicción y percentiles para la creatinina. Sexo femenino

<u>Edad</u>	Ordinarios		<u>Intervalos al 99%</u>		De predicción		<u>Percentiles</u>	
			Asociados a la recta de regresión poblacional				1	99
1	25.77	36.15	34.96	40.06	19.22	72.89	22.10	45.08
2	33.75	41.18	36.88	41.65	20.14	76.26	30.06	52.16
3	38.33	47.94	38.88	43.32	21.11	79.79	30.06	55.69
4	42.27	52.91	40.97	45.08	22.12	83.51	35.36	70.72
5	38.71	52.35	43.13	46.95	23.17	87.40	30.94	76.91
6	41.79	57.58	45.35	48.96	24.27	91.50	35.36	69.84
7	45.89	56.05	47.61	51.14	25.42	95.79	41.55	79.56
8	49.11	59.27	49.88	53.53	26.62	100.31	39.78	79.56
9	46.75	57.87	52.15	56.14	27.87	105.05	36.24	66.30
10	44.53	69.07	54.42	58.99	29.17	110.03	36.24	68.07
11	56.68	71.09	56.71	62.07	30.54	115.26	49.50	79.56
12	53.24	64.10	59.04	65.38	31.96	120.76	44.20	86.63
13	56.93	70.77	61.42	68.91	33.45	126.54	47.74	79.56
14	59.94	75.67	63.86	72.67	34.99	132.62	45.08	87.52
15	43.19	109.12	66.38	76.66	36.61	139.00	63.65	74.26

Intervalos de confianza, de predicción y percentiles para la creatinina. Sexo masculino.

<u>Edad</u>	Ordinarios		<u>Intervalos al 99%</u>		De predicción		<u>Percentiles</u>	
			Asociados a la recta de				1	99

regresión poblacional									
1	27.07	32.71	35.00	40.34	19.25	73.34	26.52	34.48	
2	31.68	42.41	37.09	42.10	20.27	77.05	30.06	49.50	
3	34.51	45.48	39.28	43.96	21.33	80.95	30.06	61.00	
4	39.13	49.13	41.59	45.91	22.44	85.07	31.82	63.30	
5	43.09	55.56	43.99	47.99	23.61	89.41	32.71	67.18	
6	45.22	61.57	46.51	50.20	24.84	93.98	36.24	72.49	
7	50.03	58.40	49.09	52.60	26.13	98.80	39.78	79.56	
8	53.33	63.44	51.71	55.21	27.48	103.88	41.55	77.79	
9	51.06	62.07	54.35	58.09	28.90	109.24	44.20	72.49	
10	52.53	64.20	57.00	61.24	30.38	114.90	42.30	76.91	
11	52.66	69.91	59.68	64.68	31.94	120.86	32.71	81.33	
12	55.21	70.68	62.41	68.39	33.57	127.15	39.78	86.63	
13	62.57	72.63	65.21	72.38	35.28	133.79	56.58	85.75	
14	65.39	75.86	68.10	76.65	37.07	140.76	53.92	99.89	
15	21.85	196.69	71.09	81.20	38.95	148.19	55.69	80.44	

Cistatina C

La cistatina C es una cistein-proteasa inhibidora de 13 Kdaltons y 122 aminoácidos, es un componente endógeno del plasma humano que se encuentra en todas las células nucleadas, se filtra libremente por el glomérulo y no es secretada ni reabsorbida por los túbulos. Su medición en plasma se ha propuesto para estimar el FGR de forma análoga que la creatinina. Posee la ventaja que su concentración en plasma no depende de la edad y puede utilizarse por lo tanto un valor de referencia único, esto es muy importante en niños <4 años donde la masa muscular es pequeña y los valores de creatinina son bajos e imprecisos en su determinación. Varios autores han obtenido resultados que muestran una elevada correlación con los métodos de referencia, inulina y I¹²⁵ talamato, superior a los métodos que emplean la creatinina sérica⁵³⁻⁵⁶.

PROTEINURIA

La excreción aumentada de proteínas urinarias puede deberse a cuatro grandes mecanismos:

1. Pasaje transglomerular alterado de proteínas.
2. Concentración aumentada de proteínas que son filtradas normalmente por el glomérulo.
3. Reabsorción tubular disminuida de cantidades normales de proteínas filtradas y 4. Secreción de proteínas por las células epiteliales urinarias.

La proteinuria glomerular es debida a alteraciones de la permeabilidad selectiva de la pared capilar glomerular o a factores hemodinámicos. Como resultado las proteínas que no son normalmente filtradas o son filtradas en pequeñas cantidades, como la albúmina pasan rápidamente al espacio urinario y son excretadas en la orina. La proteinuria tubular se produce, ya por reabsorción disminuida de proteínas usualmente filtradas por el glomérulo normal o por entrada de proteínas dentro de la luz tubular producto del daño de las células epiteliales^{2,3}.

Determinación de las proteínas urinarias. La medición de las proteínas urinarias es útil en la detección de la enfermedad renal; la cantidad y el tipo de proteína ayuda a determinar el tipo de enfermedad renal. Más aún la magnitud de la proteinuria se utiliza comúnmente para determinar la intensidad de la enfermedad, predice el pronóstico, y monitorea la respuesta al tratamiento^{2,3,57,58}.

Métodos semicuantitativos para proteínas totales. El método de las tiras reactivas es el más comúnmente empleado para la determinación de las proteínas urinarias. La almohadilla reactiva contiene el indicador de pH colorimétrico tetrabromofenol azul en un tampón de ácido cítrico a pH 3,0. Debido a su carga negativa las proteínas urinarias se unen al indicador provocando un cambio de color. Las mayores ventajas de este método son las siguientes: es sensible a pequeñas cantidades de proteínas negativamente cargadas como la albúmina, puede realizarse rápida y fácilmente; y pocas sustancias interfieren la reacción. La mayor desventaja es que es relativamente insensible a las proteínas cargadas positivamente, como algunas cadenas ligeras de inmunoglobulinas. El límite de detección para las proteínas urinarias de la tira reactiva es de 100 a 200 mg/l. Dado el amplio rango fisiológico del flujo urinario esta concentración de proteínas puede ser equivalente a una tasa de excreción tan baja como 45 a 65 mg/día en orina concentrada hasta 1,2 a 1,8 g/ día en orina diluida, de lo que se desprende que la tira reactiva no es útil como prueba cuantitativa^{2, 3, 59}.

El método habitualmente utilizado para cuantificar la proteinuria se apoya en la recolección de orina de 24 horas, lo cual consume tiempo, es molesto para el paciente y a menudo inexacto.

La inexactitud en la recolección de la orina es probablemente la causa más grande de error en la cuantificación de la excreción de proteínas en muestras recogidas según el tiempo, y es particularmente cierto en las de 24 horas. No obstante se puede medir la excreción de creatinina para juzgar el completamiento de la recolección como hemos indicado anteriormente.

Todas las pruebas cualitativas o cuantitativas para las proteínas y la albúmina urinarias miden solo la concentración total de proteínas o la albúmina. La sensibilidad y la especificidad nosográficas de estas pruebas pueden estar marcadamente influenciadas por la ingestión de líquidos, el estado de la diuresis, y la concentración urinaria resultante^{2, 3, 57, 58, 60, 61, 75, 76}.

En un esfuerzo por corregir los problemas que surgen de la variabilidad del volumen urinario y la concentración muchos investigadores han empleado la relación proteína/creatinina o albúmina/creatinina en muestras al azar o medidas en el tiempo^{62-74, 77-81}.

Si la excreción de creatinina es constante en presencia de un filtrado glomerular estable es probable que la excreción de proteínas también lo sea. Partiendo de esta hipótesis Ginsberg (1983) postuló que la relación proteinuria/creatininuria (RPC) determinada en una muestra simple de orina reflejaría la excreción de proteínas de 24 horas. Es probable que la RPC sea potencialmente más exacta porque evita las imprecisiones inherentes a la recolección de la muestra de orina de 24 horas³¹.

COMPARACION ENTRE LA CONCENTRACION DE PROTEINAS

URINARIAS G/24HORAS Y RPC (G/G) DE INDIVIDUOS

SANOS Y CON ENFERMEDAD RENAL

G/24H RPC

SANOS	0.15	0.1
GLOMERULONEFRITIS	2.00	2.4
“	0.80	1.0
NEFROSIS	3.90	4.0
“	5.20	5.6

Con el fin de predecir valores absolutos de excreción de proteínas y evitar el efecto que diferentes grados de excreción de creatinina pueden tener sobre los valores de la RPC (recordar que la excreción de creatinina depende de la masa muscular) se propuso una fórmula matemática para adultos, derivada de la fórmula de Cockcroft y Gault para el cálculo del aclaramiento de creatinina, y nosotros elaboramos y proponemos dos fórmulas matemáticas, una derivada de la fórmula de Schwartz para el cálculo del filtrado glomerular en lactantes, niños, y adolescentes, y las otras, derivada una de la fórmula propuesta por Cronberg y colaboradores para el cálculo del aclaramiento de creatinina en adultos.

HOMBRES DERIVADAS DE LA DE COCKCROFT Y GAULT

$$\text{Prot Og}/24\text{h} = \text{RPC} \times (140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg.)} \div 5000$$

MUJERES

$$\text{Prot Og}/24\text{h} = \text{RPC} \times (140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg.)} \times 0.85 \div 5000$$

Elaboradas y propuestas por nosotros:

MUJERES DERIVADAS DE LA DE CRONBERG

$$\text{Prot Og}/24\text{h} = \text{RPC} \times (150 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg.)} \div 6139$$

HOMBRES < 70 años

$$\text{Prot Og}/24\text{h} = \text{RPC} \times (170 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg.)} \div 6139$$

HOMBRES > 70 años

$$\text{Prot Og}/24\text{h} = \text{RPC} \times (160 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg.)} \div 6139$$

NIÑOS Y ADOLESCENTES DERIVADA DE LA DE SCHWARTZ

$$\text{Prot Og}/24\text{h} = \text{RPC} \times K \times L \times \text{S.C.}(m^2) \div 120$$

para $K = 0.50$

$$\text{Prot Og}/24\text{h} = \text{RPC} \times L \times \text{S.C.}(m^2) \div 240$$

$$\text{RPC} = \text{Prot Og}/l \div \text{Cre Og}/l$$

$$\text{RPC} = \text{Prot Og}/l \times 8840 \div \text{Cre O}(\mu \text{ moles}/l)$$

$\text{Prot Og}/24\text{h} = \text{Prot Og}/\text{l} \times 73.67 \times \text{K} \times \text{L} \times \text{S.C.} \div \text{Cre O}(\mu \text{ moles}/\text{l})$

para $\text{K} = 0.50$

$\text{Prot Og}/24\text{h} = \text{Prot Og}/\text{l} \times 44.2 \times \text{L} \times \text{S.C.} \div \text{Cre O}(\mu \text{ moles}/\text{l})$

Recomendamos que la RPC sea determinada en una muestra de orina recogida después de la primera micción de la mañana, por el reconocido efecto de la posición supina sobre la excreción de proteínas.

DETERMINACION DE PROTEINAS ESPECÍFICAS

Separación de proteínas mediante electroforesis.

Después de la detección y cuantificación, la determinación de la composición de las proteínas urinarias puede aportar información diagnóstica. Un incremento de albúmina y proteínas de elevado peso molecular sugiere proteinuria glomerular, mientras que incrementos aislados de proteínas de bajo peso molecular son más sugestivos de proteinuria tubular. No es común que la proteinuria tubular exceda 1 a 2 g/día; y solo una pequeña fracción de esas proteínas es albúmina. Las proteínas tubulares son heterogéneas, no obstante la β_2 microglobulina es a menudo un constituyente mayor^{2, 3, 45}.

Para asegurar una cantidad adecuada de proteínas para la prueba debe concentrarse la orina de 80 a 200 veces. Esta solución concentrada se aplica sobre una membrana de acetato de celulosa y se separan las proteínas por electroforesis según su carga eléctrica. Las fracciones proteicas se tiñen y la membrana se lleva a un densitómetro el cual gráfica según la densidad óptica de las bandas proteicas.

Esta evaluación puede ser útil para identificar a pacientes con proteinuria glomerular pura o tubular pura; no obstante, los pacientes a menudo tienen un patrón mixto.

Además puede ser difícil diferenciar una proteinuria monoclonal de otra de cadenas ligeras policlonales, porque al contrario de su aspecto en la electroforesis del suero, la cadena ligera monoclonal produce generalmente una banda ancha en la electroforesis de la orina. Si se sospecha la existencia de cadenas ligeras es necesario realizar una inmunolectroforesis de las proteínas urinarias.

PROTEINURIA EN RANGO NO NEFROTICO

Se define como la correspondiente a una excreción de proteínas urinarias entre 150 mg y 3.5 g/día. La interrogante a responder por el médico es si la proteinuria se debe a alteraciones de la permeabilidad glomerular, reabsorción tubular, o sobreproducción de proteínas filtradas por un glomérulo normal. La electroforesis de proteínas, la inmunolectroforesis y la determinación de proteínas específicas en la orina pueden ayudar a distinguir entre estas posibilidades^{2, 3}.

PROTEINURIA EN RANGO NEFROTICO

Se define como la correspondiente a una excreción total de proteínas urinarias mayor de 3.5 g/día. La proteinuria en rango nefrótico es por lo general de origen glomerular; no obstante la enfermedad tubulointersticial y la sobreproducción de proteínas plasmáticas pueden en ocasiones ser causa de este grado de proteinuria. La albúmina aporta la mayor proporción de proteína urinaria si existe un defecto selectivo del tamiz, relativo a la carga eléctrica o si hay una

alteración de ambas propiedades (carga y tamaño) del filtro glomerular. En ausencia de enfermedad tubulointersticial la cantidad de proteínas de bajo peso molecular no se incrementa significativamente a pesar del exceso de albúmina filtrada^{2, 3, 65-67}

Es necesario tener en consideración unos cuantos hechos de importancia práctica en relación con la proteinuria en el rango nefrótico.

1) La intensidad de la proteinuria no se correlaciona con la afectación del FGR en los primeros estadios de la enfermedad.

2) Si la hipoalbuminemia es intensa (concentración de albúmina sérica menor de 1.5 g/l), la cantidad filtrada y la excreción de albúmina por la orina disminuyen. En estas circunstancias la excreción urinaria de proteínas puede descender al rango no nefrótico.

3) Grandes cambios cuantitativos en la excreción de proteínas (ej- una disminución de 15 a 5 g/día) pueden deberse a alteraciones en la hemodinámica glomerular asociada con el ejercicio, la fiebre, o medicamentos, por lo que pueden no estar en relación con un cambio en la enfermedad como tal.

4) La enfermedad glomerular puede coexistir con una enfermedad tubulointersticial o una sobreproducción de proteínas. Por ejemplo, la glomeruloesclerosis focal puede complicar una nefropatía de reflujo y la amiloidosis puede coexistir con enfermedades asociadas con proteinuria por cadenas ligeras, tales como el mieloma múltiple.

5) La relación cuantitativa entre la excreción urinaria de proteínas de peso molecular intermedio, tales como la transferrina (88 000 daltons) y proteínas de elevado peso molecular tales como la IgG (índice de selectividad), se ha empleado para clasificar a los pacientes con síndrome nefrótico. Un índice de aclaramiento de IgG/transferrina de menos de 0.1 se define como proteinuria selectiva, el que ha mostrado estar asociado con una reducción aislada de la barrera glomerular de carga. Un índice de aclaramiento mayor de 0.2 a 0.5 se considera como proteinuria no selectiva lo cual indica la presencia de grandes poros en la membrana basal glomerular que permite el paso de grandes moléculas de diferente carga. Por lo general la proteinuria selectiva se corresponde con la enfermedad por daño mínimo, y la no selectiva se asocia a otras enfermedades glomerulares^{83, 84, 85}.

PROTEINURIA TUBULAR

La proteinuria tubular se describió inicialmente en pacientes con defectos tubulares congénitos o intoxicación por metales pesados. Desde entonces se ha descrito la proteinuria tubular asociada con otras enfermedades tubulointersticiales con anomalías glomerulares mínimas o no detectables. En la mayoría de los casos la excreción total de proteínas no excede los 2g/día, y menos del 15% de las proteínas totales es albúmina. Las proteínas urinarias son heterogéneas, pero las fracciones β_2 microglobulina, gamma 1 globulina, y gamma 2 globulina constituyen los componentes mayores.

La determinación de proteínas específicas, tales como la β_2 -M y la lisozima, se ha empleado en el diagnóstico temprano de trastornos tubulointersticiales seleccionados. La elevación de β_2 -M en la orina precede al debut de la insuficiencia renal en pacientes que reciben aminoglucósidos, en los expuestos de forma crónica a metales pesados, o con la nefropatía balcánica^{2, 3, 67}

Microalbuminuria

La microalbuminuria fue descrita hace casi 50 años, cuando Harry Keen en Londres, hizo referencia a que excreciones elevadas de albúmina por debajo del rango de proteinuria, podrían tener significación en la historia natural de la nefropatía diabética temprana. Pero fue recién hace poco más de 20 que se documentó a la microalbuminuria como elemento predictivo de la evolución de la nefropatía diabética y se evidenció la importancia de su control, mediante el tratamiento intensivo de la diabetes^{73, 77}. Poco tiempo después se demostró similar importancia de la variación de la microalbuminuria en la valoración de la eficacia del tratamiento antihipertensivo y en el retardo de la evolución de la enfermedad renal en la diabetes⁷⁸. Muchos de estos conceptos se hicieron extensivos, con el tiempo, a las nefropatías no diabéticas, y de esta manera se consideró a la microalbuminuria un importante y precoz marcador evolutivo de la enfermedad renal.

Definición: En la población general sana el rango normal de microalbuminuria varía entre 1,5 y 20 µg/min con una media de 6,5 µg/min. La definición de proteinuria clínica es cuando se supera los 200 µg/min o bien los 300 mg/24 horas. Así el valor ubicado entre la normalidad y el de proteinuria, entre 20 y 200 µg/min se define como microalbuminuria, lo que representa una concentración urinaria entre 30 y 200 mg/l y una excreción urinaria de 24 Horas entre 30 y 300 mg/24 horas.

En la última década han proliferado los datos experimentales y clínicos que relacionan la presencia de microalbuminuria, no solamente como un marcador de riesgo renal, sino frecuentemente asociado a la hipertensión arterial, y como un potente indicador de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular, no solamente en los pacientes diabéticos^{79,80} sino también en hipertensos esenciales⁸¹.

Quizás los datos más concluyentes con respecto a la importancia de la microalbuminuria los aporta el programa PREVEND realizado en la ciudad de Groningen en Holanda donde 11165 pacientes de esa ciudad fueron evaluados y de estos 7579 individuos no diabéticos fueron considerados la cohorte de población base. Sobre la misma los primeros resultados con los datos basales del estudio se publicaron en el año 2000. En este trabajo se mostraron los resultados de la aplicación de un modelo de análisis multivariado, ajustado por los factores de riesgo convencionales como: edad, sexo, presión arterial, colesterol y glucosa sérica e índice de masa corporal. En el mismo se confirma que la microalbuminuria estuvo independientemente asociada con daño vascular coronario (con patentes electrocardiográficas de infarto de miocardio - riesgo 1.61, con patentes de isquemia mayor – riesgo 1.43 y con isquemia menor - riesgo 1.32. También estuvo con mortalidad en un seguimiento a 2 años con curvas significativamente distintas y progresivamente más riesgosas de muerte, inclusive para pérdidas urinarias de 10 y 20 mg/24 horas, que suelen ser consideradas dentro de rangos normales. Posiblemente, la intervención sobre la microalbuminuria, mediante tratamientos que apuntan a descender la presión arterial y los lípidos, mejorar la disfunción endotelial y el estrés oxidativo como está comprobado que producen tanto el bloqueo de la angiotensina como las estatinas sean alternativas interesantes^{74, 77-80}.

Está bien establecida la importancia clínica de la microalbuminuria como predictor del desarrollo de la nefropatía diabética y está asociada con un aumento de la mortalidad en la enfermedad cardiovascular en sujetos diabéticos y no diabéticos y un riesgo aumentado para el desarrollo de la retinopatía hipertensiva (lesión en órganos diana: riñón, corazón y retina); de ahí que sea de gran importancia para el diagnóstico disponer de métodos lo suficientemente exactos y precisos y de valores de referencia adecuados que se traduzcan en resultados útiles que aseguren un valor

diagnóstico apropiado. Los resultados que se basan en muestras de orina recogidas en el tiempo tienen el inconveniente del frecuente error introducido por la recolección; y los que relacionan la excreción de albúmina con la de creatinina urinaria dependen de la variabilidad de la excreción de la misma entre diferentes individuos (ya que ésta depende de la masa muscular). Esta variabilidad puede reducirse ostensiblemente mediante el empleo de fórmulas matemáticas que incluyen las variables que influyen sobre la excreción de creatinina (edad, sexo, peso y talla) como hemos propuesto para la proteinuria de 24 horas⁷⁷.

Desde hace años se producen tiras reactivas que facilitan la determinación semicuantitativa de la albúmina^{75,76} y hemos evaluado con éxito un reactivo de látex para determinación semicuantitativa de microalbuminuria⁸¹.

HEMATURIA

Ante la presencia de una hematuria microscópica o macroscópica surge una pregunta inevitable, ¿de donde proviene el sangramiento?, y si precisamos algo más nos preguntaremos, ¿es de origen glomerular o no?, una respuesta en uno u otro sentido implicaría conductas diagnósticas y terapéuticas diferentes que pueden conducir en última instancia a una biopsia renal⁸⁶.

La hematuria microscópica fue descrita por primera vez por François Rayer (1793-1867) y su asociado Eugène Napoléon Vigla (1813-1872) en 1837⁸⁷. La hematuria microscópica aislada es un trastorno bastante común que afecta del 0,6- 4% de los niños, 4 – 16% de los adultos y hasta el 20% de individuos por encima de los 50 años de edad⁸⁸.

Dismorfias: caracterización de las alteraciones específicas glomerulares.

Las patologías que afectan al glomérulo son básicamente las de causa nefrológica (glomerulonefritis, síndrome nefrótico, púrpuras, lupus eritematoso, amiloidosis, nefroangioesclerosis, neuropatías secundarias a paraproteínas, gota, diabetes, hipertensión y dislipidemias, etc), mientras que las postglomerulares incluyen todas las entidades urológicas, tales como procesos invasivos neoplásicos, infecciosos, litiásicos, etc. El laboratorio dispone de una técnica de fácil ejecución, económica y no invasiva para determinar la procedencia de la hematuria. De hecho pocas técnicas de laboratorio son tan fáciles de realizar y a la vez proporcionan tan importantes datos al clínico. Los hematíes se han clasificado en glomerulares o dismórficos y postglomerulares o isomórficos.

Al inicio (década del 80), el término isomórficos se adjudicó exclusivamente a los hematíes sin alteraciones morfológicas (normales), siendo los demás denominados como dismórficos. Por motivo de esta clasificación se produjeron muchas discrepancias entre los resultados de laboratorio y el diagnóstico clínico (especificidad \approx 80%) y fue necesario investigar la presencia de alteraciones no específicas de lesión glomerular. Para ello, se experimentó “in vitro” con hematíes normales para provocarles alteraciones artificiales al exponerlos controladamente a distintas situaciones físico- químicas. Todas ellas eran posibles tanto en fisiología humana como en las condiciones de trabajo de un laboratorio. Se incluyeron variaciones osmolares (orinas hiper / hiposmolares), electrolíticas, de pH, velocidad de centrifugación y tiempo de demora en el análisis. El objetivo era ver cuales de las alteraciones morfológicas eran reproducibles “in vitro”. Estos ensayos experimentales y la correlación con los casos clínicos evidenciaron cuales eran las alteraciones específicas que solo se producían por el paso del hematíe a través del glomérulo y cuales otras eran inespecíficas que se producían por manipulaciones en el laboratorio^{20,88-103}.

Son alteraciones específicas (**dismorfia**) los hematíes anulares, polidiverticulares, vacíos, espiculares y mixtos (combinaciones de los anteriores). Pertenecen al grupo de isomórficos o

eumórficos los hematíes normales y las alteraciones inespecíficas tales como los hematíes estrella, gigantes, fantasmas, y septados. Los hematíes monodiverticulares se encuentran casi siempre en los casos de dismorfia junto con las otras alteraciones mencionadas.

A continuación se exponen alguno de los métodos más utilizados para el estudio de la morfología de los hematíes urinarios.

METODOS

Microscopio de luz¹⁰³

Microscopio con contraste de fase^{86, 88, 89-98}

Microscopio con interferencia diferencial⁹⁹

Microscopía electrónica

Analizador hematológico

Coloración inmunquímica de los hematíes urinarios¹⁰⁰

Resistencia osmótica de los hematíes urinarios¹⁰¹

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TUBULAR

A nivel del túbulo proximal se absorben un 60-80% del agua y sodio filtrado, así como prácticamente la totalidad de la glucosa, aminoácidos, proteínas de bajo peso molecular, potasio, bicarbonato y citratos. También se reabsorben en esta porción del túbulo los ácidos orgánicos y elevados porcentajes del fósforo filtrado. A nivel del asa de Henle se reabsorbe aproximadamente un 25% del NaCl filtrado y también tiene lugar la absorción de bicarbonato, de cantidades importantes de calcio y magnesio, así como la secreción de potasio. En la rama descendente del asa de Henle se produce un proceso de concentración urinaria por reabsorción del 15% del agua filtrada, mientras que el asa ascendente es impermeable al agua. En el túbulo distal se reabsorbe el 7% del agua filtrada además de sodio y cloro. En este segmento se secreta característicamente el potasio y los hidrogeniones. Las modificaciones de la orina que acontecen en el tubo colector dependen del estado de hidratación. En situaciones de hiperhidratación se excretará orina diluida. Por el contrario, en situaciones de deshidratación se estimulará la reabsorción de agua mediada por la hormona antidiurética, originando una orina escasa y concentrada. Aunque la capacidad de reabsorción de los segmentos distales es limitada, funcionalmente es a este nivel donde tienen lugar las modificaciones últimas de la calidad y cantidad de la orina emitida.

Antes de considerar patológica la pérdida renal de una sustancia es necesario conocer la situación del balance corporal de la misma. Una eliminación aumentada puede corresponder a la respuesta renal ante una sobrecarga, a una diuresis de solutos o a un fármaco, o ser secundaria a una alteración tubular. Es además fundamental localizar el trastorno tubular (proximal o distal) mediante el cálculo de las excreciones de las distintas sustancias¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

ELECTROLITOS URINARIOS

Es nuestro propósito brindar una actualización sobre el uso de los electrolitos y la osmolalidad urinarios en pacientes con trastornos de los líquidos, electrolitos y/o metabolismo ácido básico. **Es importante resaltar que no existen “valores normales” para estos parámetros, solo “valores esperados” relacionados con las situaciones clínicas particulares presentes en el paciente.**

Por ejemplo, un sujeto privado de agua debe eliminar una orina con la osmolalidad mas alta posible ($> 1000 \text{ Mosm/Kg. H}_2\text{O}$), mientras un paciente que ha ingerido un exceso de agua debe excretar la orina mas diluida posible ($50 \text{ Mosmol/Kg. H}_2\text{O}$). De esta forma el fallo para hallar la “respuesta esperada” mas que una desviación de los valores habituales nos debe indicar la existencia de una lesión.

Tanto el Na como el Cl urinarios deben medirse para detectar una reducción ligera a moderada del volumen intravascular efectivo. Las alteraciones tanto de la función renal como de la adrenal representan limitaciones adicionales para la determinación, así como el empleo de diuréticos.

Comparando las concentraciones de Na, K y Cl urinarios puede obtenerse una visión sobre la etiología de bajo volumen intravascular efectivo.

La forma mas confiable para determinar la concentración urinaria de amonio es la carga total urinaria (Cl vs Na + K), más sencilla que su determinación directa la cual no se realiza en la gran mayoría de los laboratorios. La determinación de amonio es importante en el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica hiperclorémica.

Para evaluar la respuesta renal a la hipo - o hiperpotasemia deben examinarse los dos componentes de la excreción de K (secreción de K y débito urinario). El primero se evalúa empleando el gradiente de concentración transtubular de K. La osmolalidad urinaria se emplea para investigar la acción de la hormona antidiurética (HAD) y la osmolalidad de la médula renal, y para determinar la etiología de la poliuria y/o hipernatremia. La osmolalidad urinaria puede usarse también para determinar la concentración de amonio utilizando el GAP osmolal urinario, así como para detectar osmoles urinarios no habituales.

Muestra simple de orina

Bajo volumen intravascular: Na, Cl $< 15 \text{ Mmol/l}$

OLIGURIA

Prerrenal	Renal
Na urinario $< 20 \text{ Mmol/l}$	$> 40 \text{ Mmol/l}$
Osmolalidad	
Orina/Suero > 1.3	< 1.1
Ind.Exc.Na% < 1	> 1

Para valorar la reabsorción de solutos a lo largo del túbulo renal se calcula el porcentaje de excreción fraccional de una sustancia (equivale a la depuración de dicha sustancia referida a 100 ml de FG) ¹⁰²⁻¹⁰⁵

$$EFNa = \frac{[\text{Na}] \text{ orina} \times [\text{Cr}] \text{ sangre}}{[\text{Na}] \text{ sangre} \times [\text{Cr}] \text{ orina}} \times 100$$

$$EFK = \frac{[\text{K}] \text{ orina} \times [\text{Cr}] \text{ sangre}}{[\text{K}] \text{ sangre} \times [\text{Cr}] \text{ orina}} \times 100$$

Cuando el FG es normal, los valores normales de EFNa% son menores de 0,6 +/- 0,35 y los de EFK% de 9,6 +/- 4% en niños. En los lactantes son normales valores un 25% más elevados. El cálculo de la EFCl% es idéntico y los valores superponibles a los de la EFNa% aunque ligeramente más elevados.

En cuanto al fosfato, su transporte tubular se expresa como reabsorción fraccional de P:

$$\text{RTP (TRP)} = 1 - \text{EFP\% (o CP\%)} = 1 - \frac{[\text{P}] \text{ orina} \times [\text{Cr}] \text{ sangre}}{[\text{P}] \text{ sangre} \times [\text{Cr}] \text{ orina}} \times 100$$

Los valores normales del TRP son de 78,7 +/- 8,4% en lactantes y de 92 +/- 4,2% en mayores de 2 años.

Calciuria: mg/kg/24 horas. Valores normales 2,15 +/- 1,31 mg/kg/día (se considera hipercalciuria cuando supera 4 mg/kg/día).

Magnesia: Valores normales: 1,6 +/- 0,8 mg/kg/día.

Glucosuria: habitualmente no se detecta en la orina excepto si la glicemia es > 10 mmol/l.

Proteinuria: <4 mg/m²/hora

Proteinuria en rango nefrótico >40 mg/m²/hora.

En las tubulopatías la proteinuria no suele ser masiva y generalmente está constituida por proteínas de bajo peso molecular, entre 10 000 y 50 000 daltons (alfa-1 –microglobulina, betamicroglobulina, proteína transportadora del retinol). El aumento de la albúmina en orina orienta hacia patología glomerular.

En la práctica, la primera estimación de la función tubular se obtiene a partir de índices obtenidos en una micción aislada, especialmente en lactantes:

Índice Ca/creatinina¹⁰⁸

Edad	mg/mg	mmol/mmol
<1	0, 53	1, 5
1-<2	0, 44	1, 25
2-<5	0, 35	1, 0
5-<10	0, 25	0, 7
10-18	0, 21	0, 6

Índice ac. Úrico/creatinina (mg/mg) normal 0,4- 0,8; (mmol/mmol) 0,27- 0,54

Índice Mg/creatinina (mg/mg) normal 0,08- +/- 0,04

Índice P/creatinina (mg/mg) normal hasta 1

Índice proteínas/creatinina (mg/mg) normal hasta 0,3 (0,5 en lactantes). Un valor de 0,2 equivale a 4 mg/m²/hora y un valor >2, a 40 mg/m²/hora.

ACIDOSIS METABOLICA ^{106,107}

+ - -

Anión GAP plasmático Na - (Cl + CO₃H)

Acidosis metabólica con GAP amplio (cetoacidosis, Ac. Láctico, pirúvico, salicilatos, acidemias orgánicas congénitas, etc.)

Acidosis metabólica con GAP normal - Acidosis metabólica hiperclorémica (AMHC)

Amonio urinario normal: 30 - 40 Mmol/ día

Acidosis metabólica crónica: hasta 200 Mmol-/ día

Anión GAP urinario (índice de excreción de amonio) $Na + K - Cl$

Acidosis metabólica hiperclorémica

- Pérdida de Bicarbonato

Por la orina: Acidosis metabólica renal tubular proximal (AMRTP)

Por el tracto gastrointestinal (Diarreas)

- Fallo en la excreción de Amonio: Acidosis metabólica renal tubular distal (AMRTD).

AMONIO URINARIO

Perdida de Bicarbonato por vía
gastrointestinal

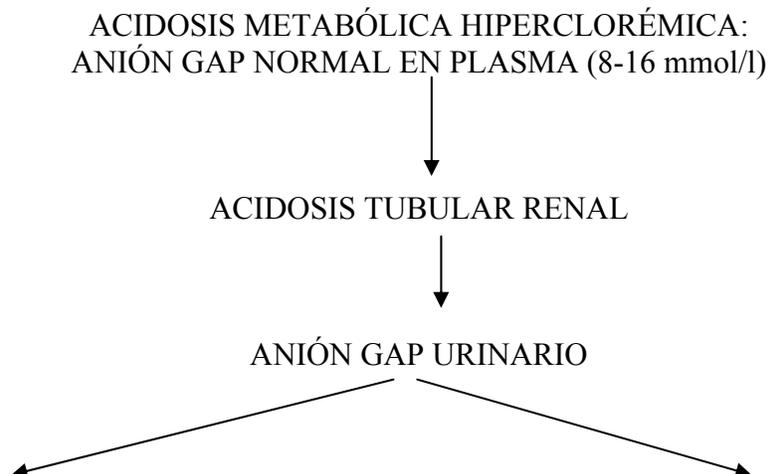
Aumentado

Acidosis metabólica renal tubular distal

Disminuido

Cálculo de hiato aniónico

En la acidosis tubular renal (ATR) se observa acidosis metabólica con hipercloremia e hiato aniónico (“anión gap”) plasmático normal $[Na - (Cl + bicarbonato)] = 12 \pm 2$ mmol/l. El diagnóstico diferencial entre ATR proximal y distal se establece fácilmente mediante el cálculo del hiato aniónico en orina ($Na + K - Cl$)



NEGATIVO

$$(Cl > Na + K)$$

Pérdida digestiva de bicarbonato
Ingesta de ClH

ACIDOSIS TUBULAR PROXIMAL

Se excreta bicarbonato pero es
posible acidificar la orina, Ph <5,5

POSITIVO

$$(Cl < Na + K)$$

↓
ACIDOSIS TUBULAR DISTAL

↓
POTASIO EN PLASMA

Si el potasio es normal/bajo y la orina alcalina con pH >5,5 incluso en la sobrecarga ácida: ATR distal. Si el potasio es elevado y se conserva la capacidad de acidificar la orina, la acidosis es secundaria a un hipoadosteronismo.

HOMEOSTASIS DEL POTASIO ¹⁰⁹

Gradiente transtubular de Potasio (TTKG)

$$TTKG = [K \text{ Orina} \div (\text{Orina/Plasma Osmolalidad})] \div K \text{ Sangre venosa}$$

USO DEL TTKG**VALORES ESPERADOS**

Hipopotasemia < 2

Hiperpotasemia < 10 Si bajo

- 6.- La glutamina que por vía sanguínea llega a la célula tubular lo hace en la forma ionizada y por lo tanto su desaminación da lugar a NH_4^+ en vez de NH_3 .
- 7.- La eliminación de NH_4^+ por el riñón no constituye como se creía hasta ahora, un mecanismo para la excreción de H^+ sino una vía para la eliminación de amonio.
- 8.- La ureogénesis constituye una bomba de protones manejada por ATP en la cual estos son transferidos forzosamente del NH_4^+ al HCO_3^- a expensas de 2 ATP en un proceso que responde a las necesidades del pH sistémico.
- 9.- El metabolismo nitrogenado hepático y renal están ligados por un flujo de glutamina interórgano y acoplados a la regulación sistémica del equilibrio ácido base.
- 10.- Trastornos clínicos funcionales del riñón o el hígado, asociados con trastornos ácido-base, pueden explicarse correctamente a la luz de este nuevo enfoque de la homeostasis del pH.

BIBLIOGRAFIA

1. Hamburguer, J; Richet, G; Crosnier, J.; et al : Exploración funcional del riñón. Los métodos de exploración renal. Elicien, Barcelona 1965.
2. Levey, A.S.; Madaio, M.P.; Perrone. R.D.: Laboratory assessment of renal disease: In Brenner, B.M.; Rector, F.C.Jr (Eds): The Kidney, 4rd Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1990. pp 919-968.
3. Cohen, P.E.; Lehman, J.Jr: The role of the Laboratory in the evaluation of kidney function. Clin Chem, 37. 6: 785-96.1991.
4. Gadeholt, H.: Quantitative estimation of cells in urine. Acta Med Scand 183: 369, 1968.
5. Saito A, Kawada Y. Reliability of pyuria detection method. Infection; 22 Suppl 1: S36-7.1994.
6. Hida Y, Yamashita M, Gejyo F, et al. Quantitative urine microscopic examination using disposable chambers for diagnosis of urinary tract infection. Rinsho Byori; 43(12):1273-9.1995.
7. Kiyota H, Ohishi Y, Onodera S, et al. Evaluation of pyuria by means of urinary sediment method- a comparison to the counting chamber method. Kansenshogaku Zasshi; 72(12): 1295-9. 1998.
8. Stamm, WE. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. Am J Med 75:53.1983?
9. Hoberman, A; Wald, E.R.; Perchansky, L. et al: Enhanced urinalysis to screen for urinary tract infection. Pediatrics 91, 1196-1198. 1993.
10. Regeniter A, Haenni V, Risch L, et al: Urine analysis performed by flow cytometry: reference range determination and comparison to morphological findings, dipstick chemistry and bacterial culture results- a multicenters study. Clin Nephrol. 2001, 55(5): 384-92.
11. Whiting P, Wetwood M, Watt I et al: Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years, a systematic review. BMC Pediatr 2006, 5: 44.

12. St John A, Boyd Jc, Lones Aj, Price CP: The use of urinary dipstick tests to exclude urinary tract infection: a systematic review of the literature. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006, 126(3): 428-36.
13. Koeijer Sj, Kessels AG NVss, Bartelds A et al: Evaluation of the nitrite and leukocyte esterase activity tests for the diagnosis of acute symptomatic urinary tract infection in men. *Clin Infect Dis* 2007, 45(7): 294-6.
14. Antwi S, Bates I, Bafloe-Bonnie B, Critchley J: Urine dipstick as screening test for urinary tract infection. *Ann Trop Paediatr* 2008. 28(2): 117-22.
15. Cochat P, Dubourg L, Koch Nogueirs, et al : Urine analysis by dipstick. *Arch Pediatr*, 1998, 5: 55-70.
16. Sharief N, Hameed M, Petts D: Use of rapid dipstick tests to exclude urinary tract infection in children. *Br J Biomed Sc.* 1998, 55: 242-6.
17. Ticello DG, Richmond DH,: Evaluation of reagents strips in detecting asymptomatic bacteriuria in early pregnancy: prospective case series. *BMJ.* 1998, 316: 435-7.
18. Question: How accurate is the urine dipstick for diagnosing urinary tract infection? *American Family Physician.* 2006.129.
19. Rao PK, Jones JS. How to evaluate dipstick hematuria: what to do before you refer. *Cleve Clin J Med* 2008. 75(3): 222-33.
20. García JB, García S, Martínez H, Santana S, Duarte MC, Carpio R, Salabarría JS: diagnóstico topográfico de la hematuria mediante el porcentaje de hematies dismórficos. *Rev Cubana Pediatr.* 69 (1) 11-17. 1997.
21. Luco M, Lizama M., Reichard C, Hirsch T: Urine microscopy as screen for urinary tract infection in a pediatric emergency unit in Chile. *Pediatr Emerg Care*, 2006. 10: 705-9.
22. Lachs VS, Nachampkin I , Edelstein PH, et al: Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests. Lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. *Ann Intern Med*, 1992, 17: 135-139.
23. Pabel HD, Livey SA, Swann RA, Bwkhari SS: Can urine dipstick testing for urinary tract infection at point of care reduce laboratory workload? *J. Cli. Pathol.* 2005. 58(9): 951-4.
24. dos Santos JC, Portal WI , Rodríguez PR: Evaluation of urinalysis parameters to predict urinary tract infection. *Braz J Infect Dis*, 2007, 11(5).
25. Hellerstein, S; Bernbom, M; Ervin, P; Wilson, N; Dimaggio, S: Creatinine for evaluation of glomerular filtration rate in children. *Clin Pediatr*, 45:525-530.2006.
26. Hellerstein, S; Berenbom, M; Alu, US et al: Creatinine Clearance following cimetidine for estimation of glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol.* 1998: 12: 49-54.
27. Burgess, E; Blair, A; Krichman, K; et al: Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine in humans, *Renal Physiol*; 5:27-30.1982.

28. Lamb E, Wood J, Stowe H et al: Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem.* 42(Pt1):11- 8.2005.
29. Jabary Ns, Martin D, Muñoz MF et al: Serum creatinine and creatinine clearance to estimate renal function in essential hypertension. *Nefrología* 26 (1): 64-73.2006
30. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470.
31. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:155A-155A
32. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al: Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 145: 247-254. 2006
33. Cockcroft, D.W. and Gault, M.H.: Predicting creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
34. Ghazali, S.; Barrat, T.M.: Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child* 49; 97. 1974.
35. Perrone, R.D.: Means of clinical evaluation of renal disease progression. *Kidney International.* 41, Suppl. 36 (1992): S-26 - S-32.
36. Cronberg, S; Nordstrom, L; Ringberg, H: Prediction of creatinine clearance by several methods in patients with severe infections. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42(2): 193-5.
37. Schwartz, G.J.; Lue P., B.; Spitzer, A.: Uso de la concentración de creatinina plasmática para estimar el índice de filtración glomerular en lactantes, niños y adolescentes. *Clin Ped. Nort.* 3: 615-636, 1987.
38. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 51: 875 –878, 1976
39. Brandt JR, Wong CS, Harrahan JD, et al. Estimating absolute glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 21(12):1865-72.2006.
40. Salabarría, J.S.; Solar, J.; De la Rosa, O.: Cálculo del filtrado glomerular en niños a partir de la concentración de creatinina plasmática. *Rev. Cub. Ped.* 57 (1): 23-30.1985.
41. Shoken A, Hossain MA, Koru-Sengul T, Bajju DI, Cockcroft D. Performance of creatinine clearance equations on the original Cockcroft- Gault population. *Clin Nephrol*, 66(2): 89-97. 2006.
42. Barroso S, Martinez JM, Martin MV et al: Accuracy of indirect estimates of renal function in advanced chronic renal failure patients. *Nefrología*, 26(3): 344-50.2006.
43. Zappitelli M, Josph L, Gupta IR et al: Validation of child serum creatinine –based prediction equations for glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 22 (2):167-9.2007.
44. Pozuelos G, Molina L, Romero JJ et al. Prevalence of hidden renal failure calculated through formulas on the degree of renal function in hypertensive patients over 60 referred to outpatient to blood pressure monitoring. *Aten Primaria*, 39(5): 247-53. 2007.

45. Nyman V, Bjork J, Stenner G et al. Standardization of p-creatinine assays and use of lean body mass allow improved prediction of calculated glomerular filtration rate in adults: a new equation. *Scand J Clin Invest* 66(6):451-68.2006.
46. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:69A-69A.
47. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18
48. Rigalleau V, Lasseur C, Perreomine C et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or Modification of diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care*, 28: 838-843.2005.
49. Froissart M, Rossert J, Christian J et al: Predictive performance of the Modification of diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Nephrol*. 16: 763-773. 2005.
50. Poggio E, Wang X, Greene T, et al. Performance of the Modification of diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and chronic Kidney disease. *J Am Nephrol* 161:459-466. 2005.
51. Grubb A, Nyman U, Björk J et al. Simple Cystatin C- based equation for glomerular filtration rate compared with de Modification of Diet in Renal Disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barrat prediction equation for Children. *Clinical Chemistry*. S1:1420-1431.2005.
52. Salabarría, J.S.; Santana, S.; Martínez, H; Benitez, L.M.: Intervalos de predicción como valores de referencia para la creatinina sérica en una población infantil. *Bol. Med Hosp Infant Mex*. 54(3): 115-123.1997.
53. Hoek FJ, Frits A, Kemperman FA, and Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 18:2024-2031.2003.
54. Herget-Rosenthal s, Bokenkamp A, Hofmann N. How estimate GFR- serum creatinine, serum Cystatin C or equations? *Clin Biochem*, 40 (3-4): 153-161.2007.
55. Stickle D, Cole B, Huck K et al. Correlation of plasma concentration of Cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clinical Chemistry*, 44:1334-1338.1998.
56. Herrero- Morin JD, Malaga S, Fernández N et al. Cystatin C and beta2 microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Crit. Care*, 11(3):R59.2007.
57. Hogg Rj, Furth S, Lemley KV et al: National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney disease en Children and Adolescents: Evaluation, Classification and Stratification. *Pediatrics* 11: 1416- 1421.2003.
58. Cameron, J.S.: Renal function testing. *Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University. pp 24-49. 1992.

59. Cochat P, Dubourg L, Koch Nogueirs, et al: Urine analysis by dipstick. *Arch Pediatr*, 1998, 5: 55-70.
60. Wilson DM, Anderson RL. Protein-osmolality ratio for the quantitative assessment of proteinuria from a random urinalysis sample. *Am J Clin Pathol*. 1993 Oct; 100(4):419-24.
61. Hooman N, Otoukesh H, Safaii H, Mehrazma M, Shokrolah Y. Quantification of proteinuria with urinary protein to osmolality ratios in children with and without renal insufficiency. *Ann Saudi Med*. 2005 May-Jun; 25(3):215-8
62. Ginsberg, J.M.; Chang, B.S.; Matarase, R.A.; Garella, S.: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N. Engl. J. Med*. 309:1543-1546. 1983.
63. . Lehman, J.J.; Doumas, B.T.: Proteinuria in health and disease assessed by measuring the urinary protein/creatinine ratio. *Clin.Chem*. 33:297-9. 1987.
64. Yoshimoto, M; Tsukahara, H; Saito, M; Hayashi, S.; Hauki, S; Fujisawa, S.; Sudo, M.: Evaluation of variability of proteinuria indices. *Pediatr Nephrol* 4: 136-139. 1990.
65. Chachar, O.P.; Bundella. B.; Chachar, C.K.; Puohit, M.: Quantitation of proteinuria by use of single random spot urine collection. *J Indian Med Assoc* 91(4): 86-7. 1993.
66. Rabello, A.L.; Lambertucci, J.R.; Freire, M.H.; Garcia, M.M.; Amorin, M.N.; Katz, N.: Evaluation of proteinuria in an area of Brazil endemic for schistosomiasis using a single urine sample. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87(2): 187-9. 1993.
67. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005 Sep; 51(9):1577-86
68. Salabarría, J.S.; González, M.; Costa, E.; Montoto, A; Blanco, B.: Nueva fórmula matemática para el cálculo de la proteinuria de 24 horas en niños. *Rev. Cubana Pediatr* 68(2): 99-104. 1996
69. Ruggenti, P; Gaspari F; Perna , A; Remuzzi, G.: Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein: creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998: 316- 504.
70. Jahan S, Islam MS, Hossain MM. Spot urinary protein/osmolality ratio as a predictor for proteinuria of nephrotic range. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2007 Aug; 33(2):65-8.
71. Leung YY, Szeto CC, Tam LS, Lam CWK, Li EK, Wong KC et al. Urine protein creatinine ratio in an untimed urine collection is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *Rheumatology* 2007 46(4): 649-652.
72. Tamura S, Shimizu T, Kawakatsu H, Tateishi S. Correlation between 24-hour urinary protein excretion and protein/creatinine ratio in the first voided urine samples. *Nipón Jinzo Gakkai Shi*. 46(1):26-34. 2004.
73. Cooper, M E: Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *The Lancet*. 352: 213-19. 1998.

74. Inserra F. Microalbuminuria como marcador de disfunción endotelial, riesgo renal y cardiovascular. Instituto de Investigaciones Cardiológicas (ININCA)-Universidad de Buenos Aires. 2001.
75. Puggia, MJ; Lott, JA; Clarl, LW; Parker, DR; Wallace, JF; Willis, TW: Comparison of urine dipsticks with quantitative methods for microalbuminuria. *Eur. J.Clin Biochem*; 35(9): 693-700, 1997.
76. Leong, SO; Lui, KF; Ng, WY; Thai, A.C.: The use of semi-quantitative urine test- strip (Micral test) for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus. *Singapore Med J*; 39(3): 101-3, 1998.
77. Salabarría JR, Hernández JG, Blanco B, Comas C. Microalbuminuria: significación clínica y utilidad diagnóstica. *Salud UIS* 32.100-104. 2000.
78. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Clausen P, Appleyard M, Jensen G. Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors. A population-based study of 1254 hypertensive individuals. *J Hum Hypertens* 1997 Nov; 11(11):727-32
79. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of Microalbuminuria in Hypertensive Subjects. *Hypertension*. 2005; 46:33.
80. Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, Vasiliadou C, Tousoulis D, Papademetriou V, Toutouzas P, Stefanadis C, Kallikazaros I. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 2005 Oct 1; 96(7):946-51.
81. Hernández Carretero J, Salabarría J et al: Evaluación de un reactivo de látex para la detección de albuminuria. INDEXMEDICO. <http://indexmedico.com>.
82. Aanstoot, HJ: Laboratory standards in the assessment of the quality of care. *Horm Res*; 50 Suppl: 62, 3, 1998.
83. Salabarría, J.S.; Magrans, Ch; Durán, S.; Ondrusikova, O: Selectividad de la proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico. *Rev. Cub. Ped.* 53b: 1981.
84. Sugai H, Kitamura H, Yusa N, Kishi K, Ohba I, Taguma Y, Hotta O. Clinical significance of urinary cholesterol/total protein ratio as a marker of selectivity of proteinuria: comparison with selectivity index. *Rinsho Byori*. 2009 Feb; 57(2):118-23.
85. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2000 Oct; 58(4):1732-41.
86. Birch, D.F., Fairley, K.F.: Hematuria: glomerular or nonglomerular? *Lancet* 2:845-46, 1979.
87. Vigla EN (1837) Etude de l'urine éclairée par l'analyse clinique. *Expérience* 12:177-190

88. Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M et al : Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008. 23(7):1093-100.
89. Dodge WF, West EF, Smith EH, Harvey B 3rd (1976) Proteinuria and hematuria in schoolchildren: epidemiology and early natural history. *J Pediatr* 88:327–347
90. Britton JP, Dowell AC, Whelan P (1989) Dipstick hematuria and bladder cancer in men over 60: results of a community study. *Br Med J* 299: 1010–1012
91. Rizzoni, R.G., Braggion, F.; Zaeche, G.: Evaluation of glomerular and non-glomerular hematuria by phase contrast microscopy. *J. Pediatr* 3(3): 370-74, 1983.
92. Fassett, R.G.; Horgan, B.; Mathew, T.H.: Detection of glomerular bleeding by phase contrast microscopy. *Lancet* 1: 1432-34, 1982.
93. Dalet, F; Segovia, T; Del Rio, G y cols.: Alteraciones morfológicas de los eritrocitos en la orina. Su importancia en el diagnóstico del origen de las hematurias. *Rev Clin Esp* 1987; 181: 246-53.
94. Sayer, J; McCarthy, MP; Schmidt, JD: Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. *J. Urol* 1990; 143: 545-8.
95. Kihöler, H.; Wandele, E.; Brunck, B.: Acanthocyturia- a characteristic marker of glomerular bleeding. *Kidney Int*: 40: 115. 1991.
96. Roth, S.; Renner, E; Rathert, P: Microscopic hematuria: Advances in identification of glomerular dysmorphic erythrocytes. *J Urol* 1991; 146: 680-4.
97. Kitamoto, Y. et al: Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron* 64: 32-6, 1993.
98. Crompton, C.H. et al: The use of urinary red cell morphology to determine the source of hematuria in children. *Clin Nephrol* 39 (1): 44-9, 1993.
99. Di Paolo, N et al: A new method of evaluating urinary erythrocyte dysmorphic (VED) in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 39 (1): 50-52, 1993.
100. Janssens, P.M.W.: Localizing the site of hematuria by immunocytochemical staining of erythrocytes in urine. *Clin Chem* 38 (2): 216-22, 1992.
101. Voghenzi, A et al: Osmotic resistance of urinary red cells in glomerular and non-glomerular hematuria. *Exp Nephrol* 1: 196- 197, 1993.
102. Dalet, F: El sedimento urinario: ¿Que hay de Nuevo en algo tan Viejo? *Revista electrónica: diagnóstico in Vitro*. 2006.
103. Youn T, Trachtman H, Gautier B. Clinical spectrum of gross hematuria in pediatric patients. *Clin Pediatr*. 45:135-141.2006.
104. Kamel, K et al: Urine electrolytes and osmolality: where and how to use them. *Am J Nephrol* 1990: 10: 89-102.
105. Ariceta G. Tubulopatías primarias: metodología diagnóstica y manejo terapéutico. *Pediatría Integral*; 5(8): 838-848. 2000.
106. Battle, DC et al: The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1988; 318; 595-599.

107. Rodríguez Soriano J, Vallo Boado A: Acidosis tubular renal. En: García Nieto V, Santos F editores. Nefrología Pediátrica. Madrid.Aula Médica Ediciones 2000, páginas 81- 90.
108. Metz MP. Determining urinary calcium/creatinine cut-offs for the paediatric population using published data. *Ann Clin Biochem.* 2006 Sep; 43(Pt 5):398-401.
109. Rodríguez Soriano J. Potassium homeostasis and its disturbances in children. *Pediatr Nephrol*; 9: 364-374. 1995.
110. Fall PJ.A stepwise approach to acid- base disorders. *Postgrad Med* 2000; 107(3): 249-63.
111. Bourke, E.; Haussinger, D.: pH homeostasis: The conceptual change. Belyne GM (ed): *The Kidney Today.Selected Topics in Renal Science. Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 1992, vol 100.pp 58-88.