

Uroanálisis: más que un examen de rutina

Germán Campuzano Maya¹, Mario Arbeláez Gómez²

Resumen: un uroanálisis (citoquímico de orina) completo incluye el exámen físico, químico y microscópico. La muestra ocasional de orina es útil en la mayoría de los casos, pero estas muestras deben ser evaluadas dentro de las dos primeras horas después de haber sido recogidas. La orina turbia frecuentemente es el resultado de cristales de fosfatos precipitados en orinas alcalinas, aunque también puede estar causado por piuria. Un olor fuerte puede ser el resultado más de la concentración de la orina que el efecto de una infección del tracto urinario. Puede ser útil la evaluación de la orina por medio de tirillas, pero se debe recordar que también pueden ocurrir los falsos positivos y negativos con éste método. La gravedad específica provee una gran información sobre el estado de hidratación del paciente. La microhematuria tiene una gran gama de causas, desde las benignas hasta las que ponen en peligro la vida del paciente. Las causas glomerulares, renales o urológicas de la microhematuria pueden ser fácilmente diferenciadas por otros elementos del uroanálisis. Aunque la proteinuria transitoria típicamente es una condición benigna, la proteinuria persistente requiere evaluaciones más complejas. Las infecciones del tracto urinario no complicadas diagnosticadas por estereotipo leucocitaria positiva o nitritos positivos pueden ser tratadas sin la necesidad del cultivo.

Palabras clave: uroanálisis, citoquímico de orina, orina

Campuzano-Maya, G. Arbeláez-Gómez, M. Uroanálisis: más que un examen de rutina. *Medicina & Laboratorio* 2006; 12: 511-556.

Módulo 11 (Orina), número 2. Editora Médica Colombiana S.A., 2006®.

Los términos “uroanálisis”, “urianálisis”, “análisis de la orina”, “citoquímico de orina”, “parcial de orina” describen un perfil o grupo de pruebas tamiz con capacidad para detectar enfermedad renal, del tracto urinario o sistémica. Desde el punto de vista de los procedimientos médicos, la orina se ha descrito como una biopsia líquida, obtenida de forma indolora, y para muchos, la mejor herramienta de diagnóstico no invasiva de las que dispone el médico.

Historia

El estudio de la orina es la prueba de laboratorio más antigua. Veamos algunos de los aspectos más relevantes en la historia de esta prueba:

■ Siglo V antes de Cristo, Hipócrates escribió un libro sobre uroscopia y los clínicos de ese tiempo concentraron sus esfuerzos diagnósticos en dichos conceptos. Por ejemplo, diagnosticaban la diabetes, si al orinar el paciente sobre el suelo, al poco tiempo abundaban las hormigas. Además, en los dibujos del hombre de las cavernas, en los jeroglíficos egipcios

¹ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Director, Laboratorio Clínico Hematológico S.A. Medellín, Colombia. Correspondencia: Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. e-mail: gcampuzano@hematologico.com

² Médico especialista en Medicina Interna y Nefrología. Profesor Titular. Jefe, Sección de nefrología, departamento de medicina interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

y en papiros quirúrgicos de Edwin Smith, se observa al médico examinando su sabor y elaborando un diagnóstico al observar el color, la turbidez, el olor y el volumen.

- Siglo I, Caraka, un médico hindú, describió diez tipos de orina, incluida la que contiene azúcar.
- Siglo II, Claudio Galenus de Pérgamo (Galeno), recogió todo el conocimiento de la época bajo su doctrina de la patología humoral, en donde “no son los órganos sólidos el foco de las enfermedades sino los cuatro fluidos o humores corporales: sangre, cólera, flema y melancolía y la enfermedad se produce por el desequilibrio de estos fluidos y la naturaleza y localización de la misma puede establecerse de la composición y apariencia de los humores. Por lo tanto, una enfermedad también se manifiesta en la orina”. Las enseñanzas de Galeno dominaron el pensamiento médico hasta el siglo XVI y sobrevivieron hasta el siglo XIX.
- Siglo X, el médico árabe Isaac Judaeus, basándose en las teorías del humor de Galeno, desarrolló un esquema con el que elevó los hallazgos en orina al nivel de criterio diagnóstico casi “infalible” de todos los estados patológicos conocidos para la época, teoría que se denominó uromancia o uroscopia, la cual fue practicada en la Edad Media. Bajo esta teoría se distinguían más de 20 matices de color de la orina, desde el cristalino, pasando por el “tono pelo de camello”, el blanco, el “rojo mora” y el verde pálido hasta el negro, de los que se extraían las conclusiones correspondientes acerca de la enfermedad del paciente. Esta posición poco científica condujo a la “adivinación por la orina”, duramente criticada por los médicos del siglo XVI.
- Siglo XVII, con la invención del microscopio, el uroanálisis adquirió gran importancia al analizar el centrifugado, lo que dio origen al estudio del sedimento, estudio ampliado por Thomas Addis, para fines del siglo XIX ya existieron tratados completos sobre el examen macroscópico y microscópico de la orina.
- 1797, Carl Friedrich Gärtner propuso estudiar la orina en la cabecera del paciente y William Cruikshank describió por vez primera la propiedad de coagulación (presencia de proteínas) de la orina al aplicar calor en algunas muestras.
- 1827, Richard Bright, en “Reports of Medical Cases”, al describir la “naturaleza albuminosa de la orina”, inició la química cualitativa aplicada a la orina.
- 1850, Jules Maumené es el padre de las tiras reactivas si se tiene en cuenta que para esa época impregnó una tira de lana de oveja merino con “protocloruro de estaño” (cloruro de estaño) la cual al aplicar una gota de orina y calentándola con una vela, la tira se tornaba negra inmediatamente si la orina contenía azúcar.
- 1883, George Oliver comercializó sus “papeles de prueba de orina”, papel de filtro impregnado de los reactivos necesarios para la facilitar la tarea del médico frente al paciente.
- 1904, la empresa Helfenberg AG inicia la comercialización de papeles reactivos y entre ellos una prueba para detectar la presencia de sangre en la orina mediante un método de química húmeda que utilizaba bencidina, mucho antes que una prueba similar de bencidina sobre papel apareciera en el mercado.
- 1920, Fritz Feigl publica su técnica de “análisis inmediato” dando origen a lo que años más tarde serían las tirillas reactivas de hoy.
- 1950, la compañía Boehringer Mannheim fabricó las tirillas reactivas por vez primera a nivel industrial.

1964, aparecen la primeras tirillas de Combur (Roche Diagnostics).

Con el presente módulo se actualiza el titulado, en 1996, como “Uroanálisis” [1], con el propósito de que el médico conozca los principios básicos de la prueba más solicitada al laboratorio clínico y que éste la realice dentro de los más estrictos estándares de eficiencia y calidad. La parte gráfica de este módulo se ha enriquecido gracias a la autorización de la Editorial de la Universidad de Antioquia y las autoras del “*Atlas de sedimento urinario*” [2] para la utilización de la mayoría de las figuras que aparecen en el documento.

De acuerdo con la “Guía Europea para el Uroanálisis”, la estrategia para lograr que la prueba sea efectiva para el diagnóstico y manejo de las enfermedades en donde tiene aplicación se basa en procedimientos estandarizados en relación con la muestra, los procedimientos y la interpretación de la prueba [3]. Este módulo está diseñado para lograr el máximo aprovechamiento de la prueba; se hará énfasis en tres aspectos: la muestra, el fisicoquímico y el sedimento.

Muestra

Los resultados de las pruebas de laboratorio son proporcionales a la calidad de la muestra: solo es posible tener resultados confiables de muestras adecuadas [3, 4] y la orina es la prueba que con mayor frecuencia se ve influenciada por esta circunstancia. Para tener una muestra de orina adecuada para el estudio es indispensable que el médico [4] y el paciente conozcan las circunstancias que pueden afectarla y que el laboratorio clínico la maneje, procese e informe adecuadamente.

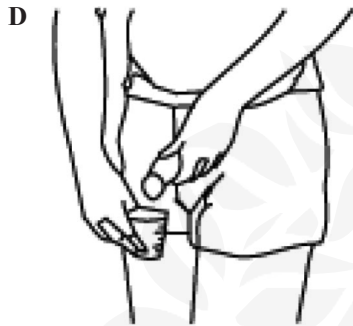
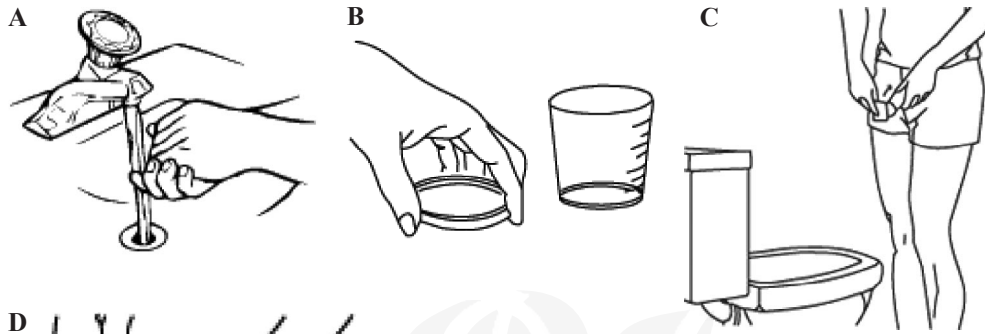
Preparación del paciente

Una vez el médico le ha solicitado la prueba el laboratorio clínico, el paciente debe conseguir en la farmacia o reclamar en el laboratorio clínico un recipiente adecuado para tomar la muestra. El médico debe dar las primeras instrucciones, sobretodo en lo que tiene que ver con la suspensión de algunos medicamentos o el aplazamiento de la iniciación de antibióticos u otros medicamentos que puedan interferir con la prueba. Si es el laboratorio clínico quien suministra el recipiente debe ampliar la explicación de cómo tomar la mejor muestra de orina e idealmente entregar instrucciones escritas para que el paciente siga al momento de tomarla [3].

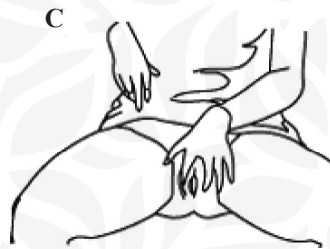
De acuerdo con la “Guía Europea para el Uroanálisis”, de las diferentes muestras de orina, la que mejores resultados arroja en el uroanálisis es la primera orina de la mañana. Idealmente, la muestra la debe tomar el paciente en la casa. Las muestras espontáneas tomadas en los laboratorios clínicos con frecuencia, especialmente en mujeres, resultan “contaminadas” y, más que de utilidad clínica, son fuente de problemas administrativos de los laboratorios, además de posibles interferencias analíticas, que llevan a informar hallazgos que no corresponden a la realidad y en más de una ocasión generan estudios complementarios e innecesarios.

La muestra ideal para el uroanálisis es la primera de la mañana, la que toma el paciente después de una noche de cama, inmediatamente al momento de levantarse, siguiendo las instrucciones, antes de desayunar o desarrollar cualquier actividad [3]. La orina debe permanecer al menos 4 horas en la vejiga, de tal manera que las reacciones que puedan detectarse en el estudio se lleven a cabo en este tiempo [3].

En la **figura 1** se esquematizan las instrucciones para la toma de la muestra de orina para el uroanálisis [5].



A. Lávese las manos con agua y jabón durante 30 segundos. Abra el paquete que contiene las toallitas desechables que la enfermera le dió y póngalas en un lugar limpio y seco, cercano a usted. **B.** Destape el frasco para recoger la muestra y coloque la tapa con el lado plano hacia abajo. No toque el interior del recipiente o de la tapa. **C.** Prepárese para orinar (si no está circuncidado, deslice el prepucio hacia atrás). Usando una toallita, limpie la cabeza del pene empezando por la abertura uretral y continúe en dirección a usted, como muestra la ilustración. Cuando termine, bote la toallita usada. **D.** Orine una pequeña cantidad de líquido en el inodoro. Después de pasar 1 o 2 segundos, recoja aproximadamente 1 onza de orina (30 ml) en el recipiente.



A. Lávese las manos con agua y jabón durante 30 segundos. Abra el paquete que contiene las toallitas desechables que la enfermera le dió y póngalas en un lugar limpio y seco, cercano a usted. **B.** Destape el frasco para recoger la muestra y coloque la tapa con el lado plano hacia abajo. No toque el interior del recipiente o de la tapa. **C.** Siéntese en el inodoro, lo más hacia atrás que pueda. Separe los labios vaginales con una mano, y mantenga los pliegues separados.



D. Usando las toallitas, limpie bien la zona entre los labios y alrededor de la uretra, vaya de adelante hacia atrás. Use una toallita nueva en cada pase. **E.** Orine una pequeña cantidad de líquido en el inodoro. Después de pasar 1 o 2 segundos, coloque el frasco debajo del flujo urinario y recoja aproximadamente 1 onza de orina (30 ml) en el recipiente. No deje que el frasco toque la piel en ningún momento.

Figura 1. Instrucciones para la toma de la muestra para el uroanálisis [5].

Manejo de la muestra

Si siguiendo las instrucciones para la adecuada toma la muestra de orina, ésta debe llevarse lo más pronto posible al laboratorio clínico.

Conservación de la muestra

El laboratorio clínico debe asegurarse que el estudio se realice dentro de las dos primeras horas después de haberse tomado la muestra, situación que en el medio, por múltiples circunstancias que no son objeto de este módulo, se incumple con relativa frecuencia, sobre todo en los laboratorios clínicos con grandes volúmenes de muestras. Estas últimas se procesan fuera del tiempo requerido, cuando puede haberse presentado destrucción de leucocitos y eritrocitos, proliferación de bacterias, degradación bacteriana de la glucosa, aumento del pH por formación de amoníaco como resultado de la degradación bacteriana de la urea, y oxidación de la bilirrubina y del urobilinógeno, entre otras [6], situaciones que dan resultados falsos positivos y falsos negativos, como oportunamente será analizado y frecuentemente inducen a estudios complementarios innecesarios.

Cuando no es posible hacer el estudio dentro de las dos primeras horas, las muestras pueden ser conservadas en un recipiente bien cerrado en la nevera a 4°C.

Para la mayoría de los constituyentes químicos examinados por medio de tirillas no son necesarios preservativos si el tubo es refrigerado y se realiza el análisis en menos de 24 horas. Con respecto a los análisis químicos cuantitativos, se conoce que algunas proteínas específicas son inestables en orina pero que los preservativos pueden inhibir su degradación. En el análisis de partículas, la muestra debe ser refrigerada si no será examinada en menos de una hora, sin embargo, puede ocurrir precipitación de uratos y fosfatos. Además, mientras mayor sea el retraso en el análisis de la muestra, será mas probable que ocurra citólisis, especialmente si el pH es alcalino y hay densidad relativa baja, aún con refrigeración [3]. Las muestras que requieren investigación microbiológica deben ser examinadas en menos de dos horas, y si esto no es posible se deben refrigerar sin preservativos y examinadas en menos de 24 horas, y si esto tampoco es posible debe utilizarse ácido bórico como preservativo sólo o en combinación con algún medio estabilizador (formato de sodio disuelto en glicerol [7]) y examinadas en menos de 48 horas [3]. En la **tabla 1** se resumen las principales alteraciones de la orina relacionadas con la conservación de la muestra [8].

Desde el punto de vista práctico, el uroanálisis está constituido por dos grandes grupos de estudios: los relacionados con los aspectos fisicoquímicos de la orina y sus elementos.

Aspectos fisicoquímicos de la orina

Aspectos físicos

Dentro de los diferentes aspectos físicos de la orina, el laboratorio clínico debe evaluar el volumen (cuando se analiza orina de 24 horas), el aspecto, el color y el olor (antiguamente se evaluaba también el sabor probando la orina).

Volumen

El volumen de la orina no hace parte del estudio rutinario [9], pero es indispensable en los estudios de orina de 12 y 24 horas (orina minutada). Normalmente en el adulto oscila entre

Tabla 1. Condiciones de conservación, factores influyentes e interferencias [8].

| Parámetro médico | Estabilidad en orina | | Factores influyentes | factores de interferencia | Observaciones |
|-------------------------------|----------------------|------------|--|--|--|
| | 4-8°C | 20-25°C | | | |
| Peso específico (densidad) | Inestable | 20-25°C | Ingestión de líquidos, diuréticos | pH > 7 | La precipitación cambia el peso específico |
| pH | Inestable | Inestable | Dieta (carne ↓, vegetariana ↑) | | Aumenta al formarse amoniaco |
| Leucocitos | 1-4 h | 1-4 h | Secreción vaginal | Fuerte color de la orina ↑ Valores altos de glucosa y proteínas ↓ Ciertos antibióticos ↑ o ↓ | Lisis rápida con un peso específico <1.000 y pH > 7. Mezclar bien la muestra de orina |
| Nitrito | 8 h | 4 h | Recuento bacteriano | Fuerte color de la orina ↑ Ácido ascórbico ↓ Fenazopiridina ↑ | Los antibióticos inhiben la formación de nitrito |
| Proteína (albúmina) | 7 días | 1 día | Actividad física, embarazo | Eyaculado ↑ Conservantes ↑ | |
| Glucosa | 8 h | 2 h | Embarazo, fiebre, vejez | Bacterias ↓ | |
| Cetonas | 6 h | 2 h | Hambriuna, ayuno, fiebre | Femilectonas ↑ F/taínas ↑ Compuestos sulfidrilos ↑ | El test es más sensible al ácido acetocético que a la acetona |
| urobilinógeno | | 2 h | | Luz ↓ Ácido ascórbico ↑ Fenazopiridina ↑ | Oxidación al aire |
| Bilirrubina | | 2 h | | Luz ↓ Ácido ascórbico ↓ Fenazopiridina ↑ | Oxidación al aire |
| Sangre (eritrocitos) | 1-4 h | 1-4 h | Menstruación, fuerte actividad física | Productos de limpieza oxidantes ↑ | Lisis rápida con un peso específico <1.000 y pH > 7. Mezclar bien las muestras de orina |
| En el sedimento: Bacterias | 24 h | | | | Las células se destruyen dependiendo del pH de la orina |
| Cilindros | 1-4 h | Inestables | | | Eritrocitos |
| Células epiteliales | horas | | | pH y la osmolaridad | |
| 1-4 h | 1-4 h | | | La osmolaridad | |
| Leucocitos | 1-4 h | | | | < 300 mmol/L reduce la estabilidad de la conservación |
| Cultivo urinario | | | pH bajo, antibióticos, infecciones fuera de la vejiga (cálculos renales, próstata), microorganismos relacionados | | Resultados demasiado bajos o falsos negativos |
| | | | Catéter insertado, técnica de obtención (niños, ancianos): retraso en el desarrollo | | Resultados demasiado altos o falsos positivos |

700 y 2.000 mL/día. Cuando el volumen urinario es superior a 2.500 mL/día se habla de poliuria, cuando es inferior a 500 mL/día de oliguria y cuando es inferior a 100 mL/día de anuria [1].

Aspecto

El aspecto normal de la orina es transparente o límpido y cualquier variación a este criterio debe ser analizado y comprobado por estudios complementarios, incluso en el microscopio. Muchas causas pueden ser responsables de orinas turbias, ante este hallazgo debe investigarse la posibilidad de que esté causado por el uso de medios de contraste utilizados en radiología, de lociones, de talcos y de cremas o estar en presencia de células epiteliales, moco, espermatozoides, líquido prostático, materia fecal o menstruación. También se puede tornar turbia cuando la orina se guarda bajo refrigeración, por precipitación de uratos amorfos, con una precipitación rosada o con una turbidez blanquecina por fosfatos [3]. La formación de una pequeña cantidad de espuma, al emitir la orina o sacudir la muestra en un recipiente, es normal, pero cuando ésta es abundante y persistente se debe sospechar una proteinuria o la existencia de sales biliares que modifican la tensión superficial [1]. Si en la muestra existe bilirrubina, la espuma será amarillo verdosa o parda, en tanto que en su ausencia será ligeramente amarilla [1]. El aspecto turbio (turbidez de la orina) también puede estar relacionado con piuria, en infecciones masivas bacterianas o por hongos (recuento microbiano $>10^7$ /mL), o con lipiduria (lípidos en la orina) en presencia de síndrome nefrótico o en caso de proteinuria masiva [3]. La neumatúria, presencia de finas burbujas de gas, clínicamente es un síntoma poco frecuente que indica la presencia de una fístula entre el tracto urinario y el intestino, usualmente con fecaluria (materia fecal en la orina) [10-12]. En la **tabla 2** se relacionan los principales cambios del aspecto y el color de la orina [3, 8, 9, 13-16].

Tabla 2. Causas comunes de cambios en el aspecto y el color de la orina [3, 8, 9, 13-16]

| Color | Causas patológicas | Causas medicamentosas y alimentarias |
|----------------|--|--|
| Turbio | Fosfaturia, piuria, quiluria, lipiduria, hiperoxaluria | Dieta alta en alimentos ricos en purinas (hiperuricosuria) |
| Café | Pigmentos biliares, mioglobina | Leguminosas Levodopa, metronidazol, nitrofurantoina, algunos agentes antimaláricos |
| Pardusco-negro | Pigmentos biliares, melanina, meta-hemoglobina | Cáscara, levodopa, alfa-metildopa, senna |
| Verde o azul | ITU por pseudomona, biliverdina | Amitriptilina, índigo carmín, cimetidina IV, prometazina IV, azul de metileno, triamtereno |
| Naranja | Pigmentos biliares | Fenotiazinas, fenazopiridina |
| Rojo | Hematuria, hemoglobinuria, mioglobinuria, porfiria | Remolacha, zarzamora, ruibarbo Fenoltaleina, rifampicina |
| Amarillo | Orina concentrada | Zanahoria, cáscara |

ITU: infección del tracto urinario; IV: intravenoso.

Color

La orina normal tiene un color ámbar (amarillo claro) característico. El color de la orina depende de los urocromos, que normalmente se encuentran allí presentes, como porfirinas, bilirrubina y uroeritrina. Es importante aclarar que un color diferente al normal no necesariamente indica enfermedad pues esta situación puede presentarse por algunas drogas o alimentos [17].

Olor

El olor normal de la orina es “*sui generis*”, se describe como urinoide, este olor puede ser más fuerte en muestras concentradas sin que esto implique infección [17]. En la **tabla 3** se resumen algunas de las variaciones más significativas del olor de la orina [3, 8, 9, 13-16].

Tabla 3. Variaciones en el aspecto y color de la orina y su significado clínico [3, 8, 9, 13-16].

| Color | Causas patológicas | Causas medicamentosas y alimentarias |
|----------------------------|--|--|
| Aspecto turbio | Ácido úrico, bacterias, cálculos (arenilla), carbonatos, contaminación con materia fecal, eritrocitos, espermatozoides, fosfaturia, grumus, hiperoxaluria, leucocitos, levaduras, líquido prostático, medio de contraste radiopaco, mucina (moco), pus, tejidos, urato | Dieta alta en alimentos ricos en purinas (hiperuricosuria) |
| Aspecto lechoso | Cremas vaginales, grasas, lipuria, piuria | |
| Café | Pigmentos biliares, mioglobina | Leguminosas, levodopa, metronidazol, nitrofurantoina, algunos agentes antimaláricos |
| Pardusco (castaño) a negro | Ácido homogentísico, ácido parahidroxifenilpirúvico, fenol, melanina, metahemoglobina, mioglobina, pigmentos biliares (bilirrubina), porfirinas | Alfa-metildopa, compuestos de hierro (especialmente intravenosos), levodopa, metronidazol, nitrofurantoina, quinina, resorcinol |
| Verde o azul | Biliverdina, infección del tracto urinario por <i>Pseudomona</i> | Acriflavina, amitriptilina, azul de Evans, azul de metileno, cimetidina intravenosa, complejo de vitamina B, fenilsalicilato, índigo carmín, prometazina intravenosa, timol, triamtereno |
| Amarillo fuerte a naranja | Pigmentos biliares (bilirrubina), urobilina | Acriflavina, azogastrina, colorantes de alimentos, fenazopiridina, fenotiazinas, nitrofurantoina, orina concentrada, Pyridium, quinacrina, riboflavina, ruibarbo, serotonina, sulfasalazina, zanahoria |
| Rojo o castaño a púrpura | Porfirinas, porfobilinógeno, uroporfirinas | Fenoltaleína, remolacha, rifampicina, ruibarbo, zarzamora |
| Rosado o rojo | Hematuria, hemoglobinuria, mioglobinuria, porfirinas, profobilina | Amiodarona, antipiramina, bromosulfaleína, colorantes de alimentos, difenilhidantoína, fenacetina, fenotiazina, metildopa, Pyridium, remolacha |
| Blanco | Pus, quilo | Fosfatos |

Aspectos citoquímicos

En la actualidad, y gracias a los avances logrados con las tirillas para orina, el laboratorio clínico está en capacidad de medir, con alto grado de sensibilidad y especificidad, dentro de un uroanálisis de “rutina” los siguientes parámetros: gravedad específica, pH, proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, bilirrubina, urobilinógeno, nitritos, leucocitos y eritrocitos.

Gravedad específica (peso específico o densidad)

Principio de la prueba

La prueba, mediante reacción con un formador de complejos y detección de los protones liberados, mide las concentraciones iónicas en orina. Como resultado de las reacciones se producen cambios cromáticos, que el bacteriólogo mediante una tabla de comparación puede leer o el lector de tirillas detectar. Dependiendo de la marca de tirillas utilizadas, se determina o no los componentes no iónicos de la orina, tales como la glucosa o la urea.

Interpretación de la prueba

Valores de referencia: 1.016 a 1.022. A diferencia de la osmolaridad, que depende sólo del número de partículas en la orina, la gravedad específica depende tanto del peso como del número de ellas. Es así como sustancias de alto peso molecular pueden aumentar significativamente la gravedad específica sin mayor modificación de la osmolaridad. Desde el punto de vista de los valores de la gravedad específica de la orina, hay términos que se definen con ella: isostenuria cuando constantemente está en 1.010 e hipostenuria cuando está por debajo de este valor; en tanto que el término de hiperstenuria no se utiliza [1]. En estado normal, la gravedad específica de la orina puede oscilar entre 1.003 y 1.030, pero en la práctica, un valor menor de 1.010 indica una relativa hidratación y un valor mayor de 1.020 sugiere una relativa deshidratación [18].

Utilidad clínica de la prueba

Como parámetro de laboratorio, la gravedad específica ofrece al médico información importante sobre el estado de hidratación y de la capacidad de concentración de los riñones de un paciente. La gravedad específica de la orina se aumenta en presencia de glucosuria, en el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética y puede estar disminuida por el uso de diuréticos, en la diabetes insípida, en el hiperaldosteronismo, en la insuficiencia suprarrenal y cuando hay daño de la función renal [18]. En la mayoría de los pacientes con enfermedad renal parenquimatosa, el margen de variación de la gravedad específica se estrecha con el tiempo, hasta que finalmente el filtrado glomerular no se altera en su paso por el nefrón en donde se fija en 1.010 o menos [1]. En el paciente con oliguria, la densidad específica puede ayudar a distinguir entre insuficiencia renal aguda, en la que hay isostenuria y la oliguria por deshidratación, en la cual se encuentra elevada [1]. Ejemplos de hipostenuria persistente son la diabetes insípida, la ingestión compulsiva de agua, la hipopotasemia grave, la hipercalcemia, enfermedades renales parenquimatosas fundamentalmente del tipo de túbulo intersticial, la insuficiencia renal aguda y los defectos tubulares renales [1].

Además, la gravedad específica puede ser de utilidad para evaluar la calidad de la muestra en estudios antidopaje y consumo de drogas de abuso ya que cuando está por debajo de 1.005 es altamente sospechosa de estar diluida [8].

Resultados falsos positivos o negativos

La gravedad específica tiende a estar falsamente elevada en orinas con pH por debajo de 6 y falsamente disminuida en orinas con pH por encima 7 [13, 17]. Cuando en la orina hay pequeñas cantidades de proteínas (100 a 500 mg/día) o cetonuria, la gravedad específica usualmente arroja valores un poco más altos que los reales [13].

Limitaciones de la prueba

La gravedad específica de la orina depende del estado de hidratación, la cual puede estar modificada, intencional o accidentalmente, debido a la ingesta de éstos, la transpiración, la temperatura medioambiental y el uso de diuréticos, incluido el café. Cuando la densidad específica está por debajo de 1.010 tiene significación analítica por cuanto en dicha orina, cuando hay eritrocitos y/o leucocitos, éstos se destruyen rápidamente dando como resultado un sedimento urinario negativo (falso negativo) mientras que la reacción para eritrocitos y leucocitos es positiva en la tirilla (verdadero positivo).

Interferencia con medicamentos

Los medicamentos, y cualquier otro tipo de sustancias, que modifican la diuresis pueden dar resultados falsamente bajos o altos, con valores que pueden oscilar entre 1.000 y 1.040, incluso en personas sanas [8].

pH urinario

Principio de la prueba

La prueba se basa en la combinación de tres indicadores: el rojo de metilo, el azul de bromotimol y la fenoltaleína, que reaccionan con los iones de hidrógeno, presentes en la muestra de orina. Las reacciones producen cambios cromáticos, que van del naranja al verde amarillo y al azul, que el bacteriólogo mediante una tabla de comparación puede leer o el lector de tirillas detectar para determinar el pH de la orina. Antes de interpretar el pH de la orina vale la pena recordar que los riñones normales producen orina con pH de 4,6 a 8,0, usualmente éste se encuentra alrededor de 5,5 a 6,5. La orina se torna más alcalina después de las comidas; debido a la secreción de ácido por la mucosa gástrica su pH es mas bajo en estados de ayuno. Las proteínas causan disminución del pH y los cítricos lo aumentan [13]. Además, en los niños usualmente es alcalina, relacionado con el consumo de leche. En la **figura 2** se esquematiza el principio sobre el cual se basa la prueba.

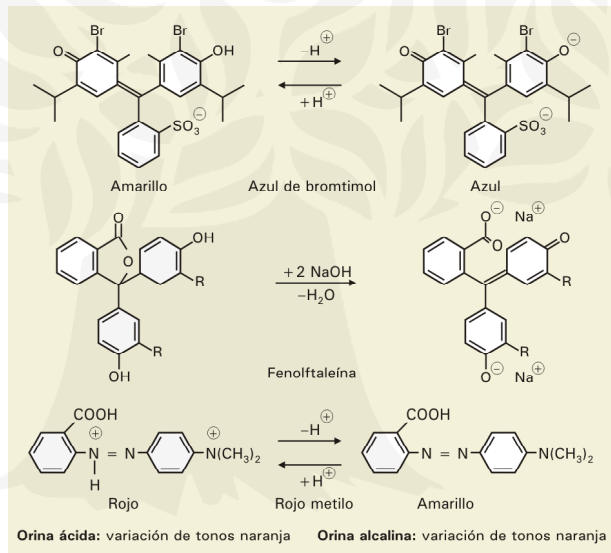


Figura 2. Principio de la determinación del pH en orina.

Interpretación de la prueba

Valores de referencia: 4,8 a 7,4 a lo largo del día y 5,5 a 6,5 en la orina de la primera muestra de la mañana. Una de las principales funciones del riñón es mantener el equilibrio ácido-base del organismo, de tal manera que el pH sanguíneo se mantenga estable [3]. En términos generales, a excepción de los pacientes con acidosis tubular renal, el pH de la orina refleja el pH sérico. La incapacidad para acidificar la orina a un pH menor de 5,5, a pesar de un ayuno prolongado y de la administración de una carga de ácido, es considerado como el sello característico de la acidosis tubular renal. En la acidosis tubular renal tipo I (distal), el pH sérico es ácido pero la orina es alcalina, esto es secundario a la incapacidad de secretar los protones en la orina. La acidosis tubular renal tipo II (proximal) se caracteriza por una inhabilidad en la absorción del bicarbonato. Esta situación produce la orina alcalina inicialmente, pero como la carga de filtración de bicarbonato disminuye, la orina se torna más ácida [14].

Utilidad clínica

El pH de la orina es útil en la evaluación del estado ácido-básico de un determinado paciente, por ejemplo:

- Pacientes $\text{pH} < 7$ debido a una acidosis metabólica por ayuno prolongado, acidosis diabética, insuficiencia renal, acidosis tubular renal, algunas sustancias químicas y medicamentos (salicilatos, etilen-glicol, alcohol, biguanidas, anfotericina, espironolactona, AINES [19]) o a una acidosis respiratoria por retención de CO_2 , como puede ocurrir en pacientes con enfisema.
- Pacientes con $\text{pH} > 7$ debido a alcalosis metabólica por deficiencia grave de potasio, ingestión excesiva de álcalis, diuréticos y vómito o a alcalosis respiratoria por hiperventilación.

El pH de la orina también es de utilidad en el diagnóstico y manejo de las infecciones y cálculos del tracto urinario. La orina alcalina en un paciente con infección del tracto urinario sugiere la presencia de un organismo que degrada la urea, la cual puede estar asociada con cristales de fosfato de amonio y magnesio que pueden formar cálculos coraliformes. Los valores de pH reiteradamente alcalinos evidencian una infección del tracto urogenital [17], a pesar de la disminución de la sobrevida de los leucocitos. Los cálculos de ácido úrico están asociados con la acidificación de la orina.

Resultados falsos positivos o negativos

Si la muestra no se procesa en el tiempo adecuado, la orina puede tornarse alcalina como consecuencia de la descomposición bacteriana de la urea y en este caso la determinación del pH carecería de valor diagnóstico.

Limitaciones de la prueba

El pH urinario puede modificarse según los hábitos nutricionales del individuo: las proteínas animales y las frutas ácidas acidifican la orina y las dietas vegetarianas y ricas en citrato la alcalizan [4, 20, 21]. Cuando el pH urinario se encuentra en extremos, alto o bajo, puede haber destrucción prematura de leucocitos y eritrocitos, lo que explica la combinación de resultados negativos en el sedimento con una reacción positiva para alguna de estas células en la tirilla.

Proteínas

Principio de la prueba

La prueba se basa en el denominado error de proteína de los indicadores de pH. En la zona de reacción de la tirilla hay una mezcla tampón y un indicador que cambia de color amarillo a verde en presencia de proteínas en la orina, aunque el pH se mantenga constante. Estos cambios cromáticos pueden ser detectados por el lector de tirillas o leídos por el bacteriólogo mediante una tabla de comparación para determinar la presencia de proteínas en la orina. La reacción es particularmente sensible a la albúmina, siendo positiva a partir de concentraciones de albúmina mayores de 6 mg/dL. En la **figura 3** se esquematiza el principio sobre el cual se basa la prueba.

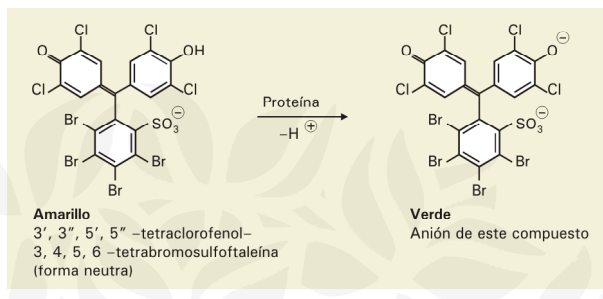


Figura 3. Principio de la determinación de proteína en orina.

Interpretación de la prueba

Valores de referencia: negativo (< 10 mg/dL). En personas sanas, la pared capilar glomerular es permeable sólo a sustancias con un peso molecular menor de 20.000 daltons. Una vez filtradas, las proteínas de bajo peso molecular son hidrolizadas, reabsorbidas y metabolizadas por las células tubulares proximales. Entre las proteínas urinarias normales se incluyen la albúmina, las globulinas séricas y las proteínas secretadas por los túbulos renales. El uroanálisis por tirilla presenta una sensibilidad y especificidad mayor del 99% para detectar la albuminuria [22]. La proteinuria, uno de los aspectos más característicos de la enfermedad renal, es definida como la excreción urinaria de proteínas mayor de 150 mg por día. La microalbuminuria se define como la excreción de 30 a 150 mg de proteína por día y es un signo de enfermedad renal temprana, particularmente en los pacientes diabéticos [23]. En todos los casos en donde la tirilla es positiva para proteínas es mandatorio realizar proteinuria de 24 horas [3].

Desde el punto de vista práctico, la proteinuria detectada por la tira reactiva cualitativamente, en cruces, se correlaciona cuantitativamente en la siguiente escala: 1+ (una cruz) corresponde aproximadamente a 30 mg/dL de proteína, ++ corresponden a 100 mg/dL, +++ a 300 mg/dL y ++++ a 1.000 mg/dL [24, 25].

Utilidad clínica

Es importante aclarar que la presencia de proteínas en orina no constituye una prueba de nefropatía, ni su ausencia la excluye. En todos los casos en que se encuentre en la orina, o se sospeche clínicamente, se deberán realizar los estudios complementarios y establecer un diagnóstico diferencial adecuado, considerando las siguientes posibilidades: proteinuria benigna, proteinuria extrarrenal, proteinuria renal y proteinuria posrenal, como se analizará a continuación. En la tabla 4 se relacionan las causas más frecuentes de proteinuria [3, 8, 9, 13-16].

Proteinuria transitoria

La proteinuria transitoria, mal llamada benigna, se puede observar proteinuria leve de edad en quienes los procesos benignos constituyen el 90% de las proteinurias detectadas en personas menores de 30 años. Ver **tabla 4** [13].

Tabla 4. Algunas causas de proteinuria [13].

| | | | |
|---|---|---|--|
| Proteinuria normal | Albúmina \leq 35mg/24 horas | | |
| | Proteína de Tamm-Horsfall \leq 50mg/24 horas | | |
| Proteinuria prerrenal | Insuficiencia cardiaca congestiva | | |
| | Transitoria, asociada con estados febriles, cirugía, anemia, hipertiroidismo, evento cerebrovascular, ejercicio ó convulsiones | | |
| | Proteinuria de Bence Jones asociada con mieloma, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis (proteinuria de cadenas ligeras) | | |
| | Proteinuria ortostática | | |
| | Lisozima asociada con leucemia mielocítica | | |
| Proteinuria renal | Hipertensión renovascular | | |
| | Hipertensión maligna de cualquier causa | | |
| | Proteinuria glomerular $>$ 3,5 g/24 horas usualmente refleja una lesión glomerular (en niños $>$ 1g/m ² /día) | Nefropatía membranosa y glomerulonefritis proliferativa | |
| | | Pielonefritis crónica | |
| | | Poliquistosis renal | |
| | | Nefropatía diabética | |
| | | Amiloidosis | |
| | | Lupus eritematoso | |
| | | Síndrome de Goodpasture | |
| | | Trombosis de las venas renales | |
| Nefropatía de cambios mínimos | | | |
| Glomeruloesclerosis focal segmentaria | | | |
| Nefropatía por VIH | | | |
| Síndrome de Alport | | | |
| Preeclampsia | | | |
| Proteinuria de alto peso molecular | | | |
| Tubular, usualmente $<$ 1g/24 horas | Síndrome de Fanconi | | |
| | Enfermedad de Wilson | | |
| | Acidosis tubular renal | | |
| | Intoxicación por metales pesados | | |
| | Galactosemia | | |
| Intersticial | Proteinuria de bajo peso molecular | | |
| | Beta2-microglobulinemia | | |
| | Pielonefritis bacteriana | | |
| | Depósitos de ácido úrico, uratos o calcio | | |
| | Reacción idiosincrásica a drogas | | |
| Enfermedad intersticial (manifestada generalmente como defectos tubulares o enfermedad tubular mixta) | | | |
| Proteinuria posrrenal | Tumores de la vejiga o la pelvis renal | | |
| | $<$ 1g/24 horas, excreción de IgM, la cantidad de la proteinuria se relaciona con el tamaño y la extensión del tumor | | |
| | Cistitis severa | | |

Las proteinurias benignas se manifiestan de forma intermitente. Mientras que en la orina matinal la excreción de proteína es normal (tirilla negativa), pueden observarse valores que alcanzan los 500 mg/dL a lo largo del día. Basándose en esta característica, la proteinuria benigna se distingue fácilmente de la forma patológica repitiendo el análisis de la orina de la primera hora de la mañana. Si la proteinuria es benigna, los resultados de otros análisis de la orina para

detectar nitritos, sangre y leucocitos en la orina, y la medición de la presión sanguínea, serán normales. Sin embargo, si se diagnostica una proteinuria benigna, es prudente establecer un control periódico a fin de detectar a tiempo el posible desarrollo de una nefropatía.

Proteinuria renal

El aumento de la permeabilidad de los capilares glomerulares debido a procesos patológicos provoca proteinuria renal. Por lo general, las proteinurias de origen renal son persistentes y se observan tanto en la orina nocturna como en la diurna y, en general, el nivel supera los 25 mg/dL. Las proteinurias más pronunciadas se detectan en pacientes con síndrome nefrótico. En la glomerulonefritis, la excreción de proteína suele ser de 200 a 300 mg/dL, pero puede haber valores inferiores en el caso de glomerulonefritis asociada con pocos síntomas. La proteinuria tubular puede estar relacionada con lesiones de las células tubulares y/o a trastornos de la absorción tubular de las proteínas del filtrado glomerular. Ver **tabla 4** [13].

Proteinuria posrenal

La proteinuria posrenal puede manifestarse como consecuencia de una inflamación de la vejiga o de la próstata y en hemorragias en el tracto urinario. Ver **tabla 4** [13].

Dada la importancia clínica de la proteinuria ésta será objeto de un próximo módulo de MEDICINA & LABORATORIO

Resultados falsos positivos

La prueba de tirilla aún frente a pequeñas cantidades de proteínas puede dar resultados falsos positivos con concentraciones tan bajas como 5 ó 10 mg/dL (más bajo que el umbral límite para la proteinuria clínicamente significativa) [20]. Además, puede haber un resultado falso positivo tras la infusión de polivinilpirrolidona (sustituto de la sangre) y en presencia de desinfectantes que contengan grupos de amonio cuaternario o clorhexidina, en los recipientes utilizados para tomar o manejar la muestra.

Resultados falsos negativos

Los reactivos de la mayoría de las pruebas de tirilla son sensibles a la albúmina pero no detectan bajas concentraciones de gamma-globulinas ni de la proteína de Bence-Jones [13].

Interferencia con medicamentos

La fenazopiridina puede dar un resultado falso positivo [13]. La quinina, la quinidina, la cloroquina, la tolbutamida, las sulfonamidas y la penicilina pueden afectar ligeramente la reacción y falsearla dando origen a resultados falsos positivos o falsos negativos [13].

Glucosa

Principio de la prueba

La detección de la glucosa se basa en una reacción específica de la glucosa oxidasa/peroxidasa (método GOD/POD), en la cual la D-glucosa se oxida enzimáticamente por el oxígeno del aire y se convierte en D-gluconolactona. El peróxido de hidrógeno resultante, oxidado, bajo la catálisis de la peroxidasa, al indicador (TMB: tetra-metil-bencidina) para dar una coloración azul-verdosa sobre el papel amarillo reactivo de la tirilla, que el bacteriólogo mediante una tabla de comparación puede leer o el lector de tirillas detectar para determinar la presencia de glucosa en la orina. La reacción es específica para glucosa y no depende del pH ni de la

gravedad específica de la orina, ni se ve afectado significativamente por la presencia de cuerpos cetónicos. En la **figura 4** se esquematiza el principio sobre el cual se basa la prueba.

Interpretación de la prueba

Valores de referencia: negativa (< 30 mg/dL). Normalmente la glucosa es filtrada por el glomérulo, pero ésta es reabsorbida casi completamente en el túbulo proximal. La glucosuria ocurre cuando la carga de glucosa filtrada excede la capacidad de reabsorción del túbulo, es decir 180 mg/dL, como se esquematiza en la **figura 5**.

Utilidad clínica

Entre las diferentes causas de glucosuria están la diabetes mellitus, el síndrome de Cushing, la enfermedad pancreática, las enfermedades hepáticas y el síndrome de Fanconi. La ausencia de glucosuria no excluye un trastorno del metabolismo de la glucosa y sobretodo, no excluye el diagnóstico de diabetes mellitus.

Glucosuria renal

Si el umbral renal se ha reducido notablemente debido a una disminución de la reabsorción de glucosa a nivel de los túbulos renales, se observará un aumento de la excreción de glucosa por la orina, aunque la glucosa en sangre sea normal. La glucosuria que se observa frecuentemente durante el embarazo (en el 5% a 10% de los casos) también se debe, por lo general, a una reducción del umbral renal. Este tipo de glucosuria desaparece tras el parto. La glucosuria renal sintomática se produce cuando la función renal se reduce a un 30% o menos. Este tipo de diabetes mellitus se observa también en la insuficiencia renal aguda.

Glucosuria alimentaria

Puede ocurrir por una ingestión excesiva de hidratos de carbono, en ausencia de diabetes mellitus o de algún tipo de daño renal [13].

Resultados falsos positivos

La presencia de restos de detergentes que contengan peróxido de hidrógeno u otros oxidantes fuertes en los recipientes utilizados para tomar o manejar la muestra, puede inducir resultados falsos positivos.

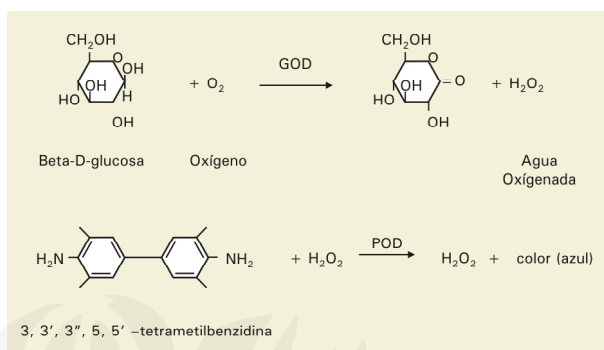


Figura 4. Principio de la determinación de la glucosa en orina.

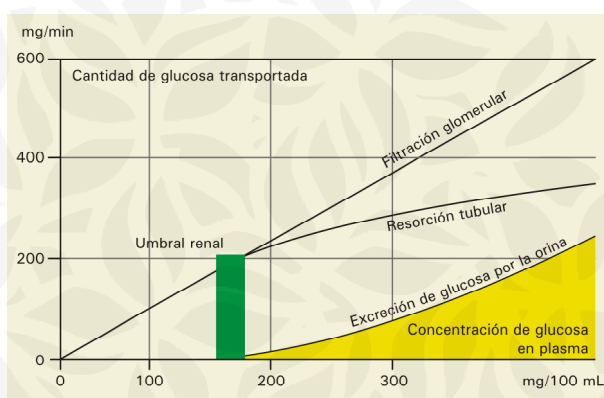


Figura 5. Umbral renal de la glucosa.

Resultados falsos negativos

Las primeras tirillas daban resultados falsos negativos por interferencia con vitamina C (ácido ascórbico) en la orina, situación que en las tiras reactivas disponibles en la actualidad está completamente controlada [13].

Limitaciones de la prueba

La medición de rutina de la glucosuria con las tirillas convencionales puede ser mejorada con el uso de tirillas especialmente diseñadas para controlar la glucosa en la orina de pacientes diabéticos (Diabur-test 5000 y Keto-Diabur-test 5000), con intervalos de medición del campo de la glucosa más amplio si se le compara con el de las tirillas convencionales, permitiendo una exacta diferenciación del contenido mínimo de glucosa en la orina [13].

Interferencia con medicamentos

La prueba puede ser influenciada, aunque levemente, por productos de degradación de los salicilatos.

Cetonuria

Principio de la prueba

La prueba se basa en el principio de la prueba de Legal. El ácido acetoacético y la acetona reaccionan con nitroprusiato sódico y glicina en un medio alcalino para formar un complejo color violeta, que el bacteriólogo mediante una tabla de comparación puede leer

o el lector de tirillas detectar para determinar la presencia de cetonas en la orina. La reacción es específica para el ácido acetoacético y la acetona. No es interferida por el ácido beta-hidroxibutírico ni por la presencia de glucosa, proteínas y ácido ascórbico en la muestra. En la **figura 6** se esquematiza el principio sobre el cual se basa la prueba.

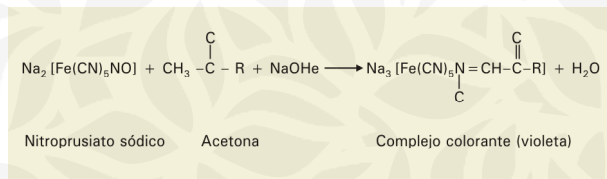


Figura 6. Principio de la determinación de cetonas en orina.

Interpretación de la prueba

Valores de referencia: negativo (< 5 mg/dL). Las cetonas (ácido acetoacético, beta-hidroxibutírico y acetona) aparecen en la orina cuando en el organismo se produce un aumento de la degradación de las grasas por un aporte energético insuficiente de hidratos de carbono. El predominio de la lipólisis sobre la lipogénesis produce un aumento de los niveles de ácidos grasos libres en el suero y, por su descomposición en el hígado, se forma más acetilcoenzima A, que puede ser utilizada por otros procesos metabólicos como el ciclo del ácido tricarbóxico. Este exceso se convierte en ácido acetoacético, que a su vez se transforma parcialmente en ácido beta-hidroxibutírico y de la acetona.

Utilidad clínica

Desde el punto de vista clínico, la detección de cetonuria, sin ser exclusiva, es particularmente útil en los pacientes con diabetes mellitus. La cetonuria se encuentra muy asociada a la diabetes descompensada, pero también puede ocurrir durante el embarazo, debido a dietas libres de carbohidratos, a deshidratación, ayuno, inflamación intestinal e hiperemesis.

Cetonuria en la diabetes mellitus

La detección de las cetonas en la orina (ácido acetoacético y acetona) es especialmente importante en la diabetes mellitus para comprobar la descompensación metabólica. Los estados precomatosos y comatosos en la diabetes, a excepción del coma hiperosmolar, casi siempre van acompañados de cetoacidosis. La carencia relativa o total de insulina reduce el consumo de glucosa de las células grasas y musculares, provocando un aumento de la lipólisis. Las cetonas resultantes, en combinación con otros cambios fisiopatológicos de la descompensación metabólica (como la deshidratación y el desplazamiento de electrolitos), pueden contribuir al coma diabético. El coma diabético es un estado de riesgo para la vida y la cetonuria es un signo precoz del desequilibrio metabólico.

Los diabéticos deben estar en capacidad de comprobar los cuerpos cetónicos de su orina de forma regular. En la diabetes insulínica y en la juvenil, en las que el coma puede manifestarse en pocas horas, la comprobación de los cuerpos cetónicos en la orina debería formar parte del autocontrol, mano a mano del paciente, junto con la comprobación de la glucosuria.

Cetonuria de origen no diabético

La presencia de cetonas en la orina no es exclusivo de la diabetes mellitus. También se puede encontrar en los siguientes casos:

- (1) Estados de carencia de alimentos (ayuno prolongado), en dietas de adelgazamiento bajas en hidratos de carbono o por una alimentación rica en proteínas.
- (2) Pacientes que llevan dietas de ayuno total. Sin embargo el equilibrio ácido/base sigue totalmente compensado si se garantiza una buena función renal con suficiente ingestión de líquidos. En estos casos, la comprobación de las cetonas también sirve para controlar el cumplimiento de la dieta.
- (3) Niños pequeños con vómitos acetónicos.
- (4) Pacientes con fiebre, especialmente en presencia de enfermedades infecciosas.
- (5) Pacientes con vómitos incoercibles del embarazo (hiperémesis gravídica).
- (6) Pacientes con algunas alteraciones metabólicas congénitas (síndrome de Fanconi).

Interferencia con medicamentos

El captopril, la mesma (sal sódica del ácido 2-mercaptoetanosulfónico) y otras sustancias con grupos sulfhídrido pueden producir resultados falsos positivos.

Bilirrubina

Principio de la prueba

La prueba se basa en la unión de la bilirrubina con una sal de diazonio estable (2,6-diclorobenceno-diazoniofluoroborato) en un medio ácido del papel reactivo. La más leve coloración rosada indica un resultado positivo, que el bacteriólogo mediante una tabla de comparación puede leer o el lector de tirillas detectar. En la **figura 7** se esquematiza el principio sobre el cual se basa la prueba.

Interpretación de la prueba y utilidad clínica

Valores de referencia: negativo (< 0,2 mg/dL). Las reacciones que se presentan en la tirilla son muy sensibles y pueden detectar cantidades tan pequeñas como 0,05 mg/dL de bilirrubina en la

orina. La bilirrubina conjugada es soluble en agua y en consecuencia puede encontrarse en la orina de pacientes con ictericia obstructiva, daño hepático y cáncer de páncreas o de conductos biliares, en tanto que la bilirrubina no conjugada, la que resulta de procesos hemolíticos, es insoluble en agua y no pasa a través del glomérulo y por lo tanto no aparece en la orina [13]. Por consiguiente, en ictericias hereditarias, como en la enfermedad de Dubin-Johnson y en el síndrome de Rotor es positiva y es negativa en el síndrome de Gilbert y en la enfermedad de Crigler-Najjar [13].

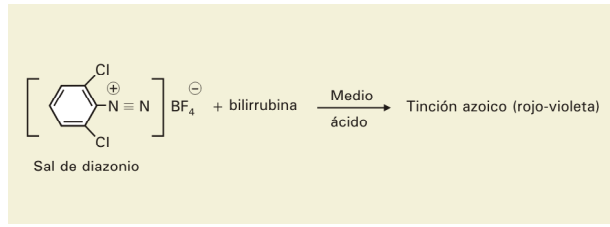


Figura 7. Principio de la determinación de la bilirrubina en orina.

Además de lo anterior, al momento de interpretar una prueba de bilirrubina en la orina es importante tener en cuenta que la prueba, como tamizaje, tiene una especificidad del 79% al 89% y un valor predictivo positivo del 89% [26], en pacientes con falla renal grave la excreción renal de la bilirrubina aumenta [27] y en todos los casos en donde la bilirrubina en orina sea detectada por las tirillas reactivas ésta debe confirmarse con medición en suero [13].

Resultados falsos negativos

Se pueden presentar frente a grandes cantidades de ácido ascórbico y nitritos en la orina. También por la inestabilidad del analito, cuando la orina se procesa después de varias horas de exposición a la luz en las mesas del laboratorio [13].

Resultados falsos positivos

En caso de que la orina se contamine con materia fecal puede obtenerse un resultado falso positivo [13]. Además, por medicamentos que tiñen la orina o que se tornan rojos en contacto con un medio ácido, como la fenazopiridina [13].

Interferencia con medicamentos

Algunos medicamentos como el ácido mefamánico, la clorpromacina, la rifampicina y el etodolaco reaccionan con los sustratos de la prueba y otros como la fenazopiridina (Pyridium), el hidrocloreuro de etoxasene y algunos metabolitos de anestésicos locales cambian el color de la orina, dando origen a resultados falsos positivos para la bilirrubina [13].

Urobilinógeno

Principio de la prueba

Una sal de diazonio estable, p-metoxibenceno diazoniofluoborato presente en la tira reactiva, reacciona casi inmediatamente con el urobilinógeno, dando lugar a la formación de un colorante azoico rojo, que el bacteriólogo mediante una tabla de comparación puede leer o el lector de tirillas detectar. En la **figura 8** se esquematiza el principio sobre el cual se basa la prueba.

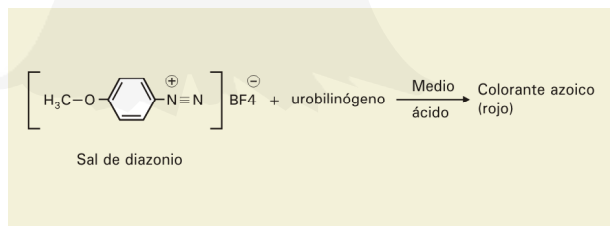


Figura 8. Principio de la determinación del urobilinógeno en orina.

Interpretación de la prueba

Valores de referencia: negativo (< 1 mg/dL). Normalmente la orina contiene sólo pequeñas cantidades de urobilinógeno, producto final de la bilirrubina conjugada luego de haber sido excretada por los conductos biliares y metabolizada en el intestino por la acción de las bacterias allí presentes. El urobilinógeno es reabsorbido a la circulación portal y eventualmente una pequeña cantidad es filtrada por el glomérulo. La prueba de tirilla es específica para el urobilinógeno y no se afecta por los factores interferentes como ocurre en la prueba de Ehrlich.

Utilidad clínica

El urobilinógeno se encuentra aumentado en la orina de pacientes con enfermedades hepatocelulares y en las anemias hemolíticas [13]. La presencia de urobilinógeno en orina es un indicador temprano de daño del parénquima hepático, usualmente antes de que se presenten manifestaciones clínicas [13]. Es importante reconocer que la excreción del urobilinógeno tiene variación diurna [13], una razón más para estandarizar la muestra a la primera de la mañana.

Resultados falsos negativos

Se pueden presentar resultados falsos negativos cuando el paciente recibe antibióticos por vía oral, debido a que éstos disminuyen significativamente el número de bacterias que degradarían la bilirrubina en la luz intestinal, cuando hay suspensión de la colepoyesis (estimulación de la producción de bilis) en el hígado por ejemplo en hepatitis viral severa y lesiones hepatotóxicas graves o cuando hay una obstrucción de los conductos biliares, debido a que en este caso la bilirrubina no pasaría al tracto digestivo [13].

También se presentan resultados falsos negativos cuando la muestra se procesa más allá del tiempo óptimo, debido a la oxidación del urobilinógeno expuesto a la luz y cuando la orina es conservada con formaldehído a una concentración mayor de 200 mg/dL.

Resultados falsos positivos

El pH alcalino de la orina aumenta la depuración del urobilinógeno y aumenta la cantidad del urocromo en la orina [13].

Interferencia con medicamentos

Se presenta interferencia con las sulfonamidas, el PABA (ácido para-amino benzoico) y el ácido para-aminosalicílico ya que pueden ocurrir resultados falsos positivos para urobilinógeno [13]. Otros fármacos que tiñen la orina de rojo o son de color rojo en un medio ácido, como la fenazopiridina, también pueden dar resultados falsos positivos [13].

Nitritos

Principio de la prueba

La prueba se basa en el principio del ensayo de Griess y es específica para el nitrito. La reacción revela la presencia de nitrito y por lo tanto, indirectamente, la existencia de bacterias formadoras del mismo en la orina, coloreando el tampón de la prueba de color rosa rojizo, que el bacteriólogo mediante una tabla de comparación puede leer o el lector de tirillas detectar para determinar la presencia de nitritos en la orina. En la **figura 9** se esquematiza el principio sobre el cual se basa la prueba.

Interpretación de la prueba

Valores de referencia: negativo. Los nitritos normalmente no se encuentran en la orina, se producen cuando las bacterias reducen los nitratos urinarios a nitritos. La mayoría de los organismos Gram negativos y algunos Gram positivos son capaces de realizar esta conversión, por lo que un resultado positivo indica que estos microorganismos están presentes en una cantidad considerable (más de 10.000 por mL).

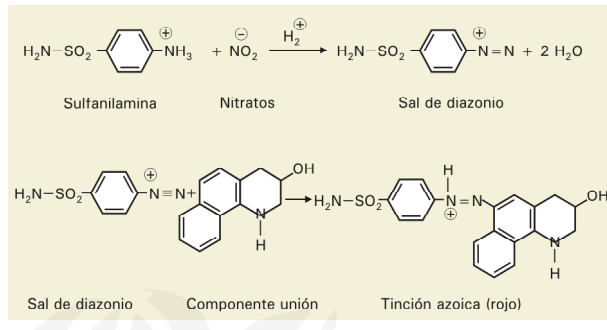


Figura 9. Principio de la determinación de nitritos en orina.

Utilidad clínica de la prueba

La prueba es muy específica pero poco sensible, por lo que un resultado positivo es útil, pero un resultado negativo no descarta una infección del tracto urinario [28]. La detección de nitrito es específica de la presencia de bacteriuria y en todos los casos debe ser confirmada por un cultivo [13]. Un resultado de nitrito negativo no excluye una infección del tracto urinario porque el recuento bacteriano y el contenido de nitratos pueden variar ampliamente, o la bacteria presente en la orina puede no contener la enzima reductasa, que convierte el nitrato a nitrito.

Resultados falsos negativos

La prueba puede dar un resultado falso negativo por una de las siguientes circunstancias:

- (1) Presencia de microorganismos que no reducen los nitratos, como puede ocurrir con *Streptococcus faecalis* y otros cocos Gram negativos, *Neiseria gonorrhoeae* y *mycobacterium tuberculosis* [13].
- (2) Bajo nivel de nitrato en la orina como resultado de una dieta baja en nitratos.
- (3) Inadecuada retención de orina en la vejiga. Se necesita que la orina permanezca por más de 4 horas para que el nitrato se convierta en nitrito, motivo más para preferir la primera orina de la mañana.
- (4) Almacenamiento prolongado de la muestra a temperatura ambiente en el laboratorio clínico, situación que puede llevar a degradar los nitritos presentes originalmente en la muestra de orina.
- (5) Cuando hay aumento de la diuresis con evacuación frecuente de orina de tal manera que no se da tiempo para que se produzca la reacción, cuando la dieta es pobre en vegetales, cuando se está en ayunas y el estudio se hace en una muestra diferente a la primera de la mañana o cuando se está recibiendo alimentación parenteral.
- (6) La presencia de altos niveles de ácido ascórbico en la orina que puedan inhibir la conversión de nitratos en nitritos.
- (7) Cuando se está recibiendo tratamiento con antibióticos que pueden reducir significativamente la carga de bacterias hasta niveles no detectables.

Resultados falsos positivos

Los nitritos pueden tener resultados falsos positivos cuando hay contaminación bacteriana, el estudio se realiza varias horas después de tomada la muestra o el paciente recibe tratamiento con medicamentos que contienen fenazopiridina [13].

Limitaciones de la prueba

El reactivo para nitritos es sensible al contacto con el aire, por lo que los recipientes se deben cerrar inmediatamente se retire una tira de uroanálisis. Después de una semana de exposición, una tercera parte de las tiras pueden dar resultados falsos positivos y después de dos semanas, las tres cuartas partes [29], circunstancia que frecuentemente pasa inadvertida en laboratorios clínicos con baja carga de trabajo.

Leucocitos

Principio de la prueba

La tirilla tiene una zona que contiene un éster de indoxilo que es disociado por la esterasa leucocitaria. El indoxilo libre reacciona con una sal de diazonio para formar una tinción violeta, que el bacteriólogo mediante una tabla de comparación puede leer o el lector de tirillas detectar. En la **figura 10** se esquematiza el principio sobre el cual se basa la prueba.

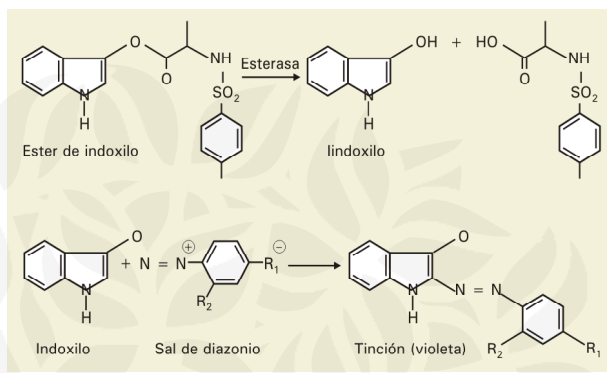


Figura 10. Principio de la determinación de leucocitos en orina.

Interpretación de la prueba

Valores de referencia: negativo (menos de 10 leucocitos por mL). Los leucocitos excretados en la orina son casi exclusivamente granulocitos (polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos) y la tirilla reactiva detecta su presencia mediante la actividad de la estearasa que poseen [13]. La prueba de estearasa detecta la presencia de leucocitos a niveles tan bajos como 5 células por campo de alto poder, tanto íntegras como lisadas, situación que explica porqué un resultado positivo en la tirilla puede ser negativo para leucocitos en el sedimento [13].

Utilidad clínica

La prueba es muy buena cuando hay infecciones urinarias con recuentos mayores de 10^5 UFC/mL y cuando se combina con la prueba de nitrito, con una sensibilidad del 84%, especificidad del 98,3%, valor predictivo positivo del 84% y negativo del 98,3% [30]. La prueba de estearasa leucocitaria cuando se compara con el microscopio tiene una sensibilidad y especificidad de 80% y 70% respectivamente [13]. Los microorganismos como *Chlamydia* y *Ureaplasma urealyticum* se deben considerar en pacientes con piuria y con cultivos negativos. Dentro de las causas de piuria estéril se incluyen la balanitis, la uretritis, la tuberculosis, los tumores de vejiga, las infecciones virales, la nefrolitiasis, los cuerpos extraños, el ejercicio, la glomerulonefritis y el uso de corticoesteroides y de ciclofosfamida.

Con respecto a la prueba de estearasa leucocitaria es importante dejar claro que:

- Como prueba tamiz es inadecuada a no ser que se utilice combinada con la prueba de nitritos
- A pesar de lo anterior puede reemplazar el estudio bacteriológico directo, Gram y cultivo en el diagnóstico de la infección urinaria [31].

Resultados falsos positivos

Se pueden presentar por contaminación de la muestra con secreciones vaginales o uretrales.

Resultados falsos negativos

Cuando en la muestra de orina hay grandes cantidades de albúmina, ácido ascórbico y glucosa, así como cuando la gravedad específica está muy elevada [13]. También puede presentarse en pacientes con neutropenia [13].

Interferencia con medicamentos

Se pueden presentar resultados falsos negativos en pacientes que consumen cefalexina, cefalotina, nitrofurantoina, gentamicina, tetraciclinas y ácido oxálico (especialmente en tomadores de “té helado”) [13]. Medicamentos como imipenem, meropenem y ácido clavulánico pueden inducir resultados falsos positivos.

Las bacterias, las tricomonas o los eritrocitos presentes en la orina no afectan la reacción de forma significativa [13].

Limitaciones de la prueba

Aún con piuria al microscopio, la estearasa leucocitaria es un mal predictor de urocultivo positivo [32].

Sangre

Principio de la prueba

La prueba detecta sangre completa (eritrocitos), sangre lisada (hemoglobina) y mioglobina. Para lograr el objetivo, la prueba se basa en la acción peroxidativa de la hemoglobina o la mioglobina que cataliza la oxidación del indicador cromático (TMB: tetra-metil-bencidina) mediante un hidropéroxido orgánico, el 2,5-dimetilhexano-2,5-dihidroperóxido, para producir un color azul verdoso que sobre el papel amarillo de la tirilla, que el bacteriólogo mediante una tabla de comparación puede leer o el lector de tirillas detectar para determinar la presencia de hemoglobina (en forma de eritrocitos o hemoglobina libre) o mioglobina en la orina. En las zonas de reacción, de acuerdo al patrón de coloración es posible distinguir eritrocitos intactos de hemolizados. Los eritrocitos intactos se hemolizan sobre el papel reactivo y la hemoglobina liberada inicia la reacción de color, formando puntos verdes visibles y por el contrario, la hemoglobina disuelta en la orina (eritrocitos lisados), o la mioglobina, origina un color verde uniforme. En la **figura 11** se esquematiza el principio sobre el cual se basa la prueba.

La sensibilidad de la prueba se consigue añadiendo un activador al reactivo. En algunas de las marcas disponibles comercialmente, se ha eliminado el riesgo de interferencia con ácido ascórbico mediante una malla impregnada con yodato que cubre el papel reactivo oxidado por el ácido as-

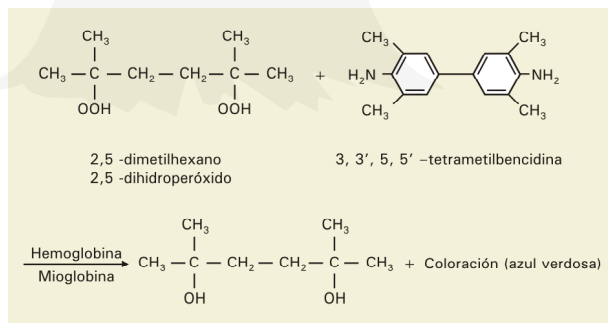


Figura 11. Principio de la determinación de sangre en orina.

córbico presente en la muestra. Otras tirillas que no tienen este recurso, usualmente incorporan un compartimiento adicional que reacciona con el ácido ascórbico.

Interpretación de la prueba

Valores de referencia: negativo (0 a 2 eritrocitos por mL). La prueba de la tirilla detecta la actividad peroxidasa de los eritrocitos. Sin embargo, la mioglobina y la hemoglobina también pueden catalizar esta reacción, por lo que un resultado positivo de la prueba puede indicar hematuria, hemoglobinuria o mioglobinuria.

Utilidad clínica

De acuerdo con la Asociación Americana de Urología, se acepta como definición de hematuria la presencia de tres o más eritrocitos por campo de alto poder en dos o tres muestras de orina [33]. La visualización de eritrocitos intactos en el examen microscópico del sedimento urinario puede diferenciar la hematuria de otras condiciones. El examen microscópico también puede detectar cilindros eritrocitarios o eritrocitos dismórficos. De acuerdo con el origen, la hematuria se subdivide en glomerular, renal o no glomerular y de etiología urológica, como se presenta en la **tabla 5** [34]. Desde el punto de vista clínico, la hematuria puede presentarse por una de estas tres situaciones: por daño glomerular (hematuria glomerular), por daño renal no glomerular (hematuria renal) o por sangrado en otras zonas del tracto urinario diferentes al riñón (hematuria urológica) o en condiciones fisiológicas como la menstruación o el ejercicio extenuante. En la **figura 12** se muestran los principales sitios de origen de sangrado del tracto urinario. A continuación, en forma muy resumida, las diferentes causas de hematuria y cómo el uroanálisis permite sospechar el origen de la ella.

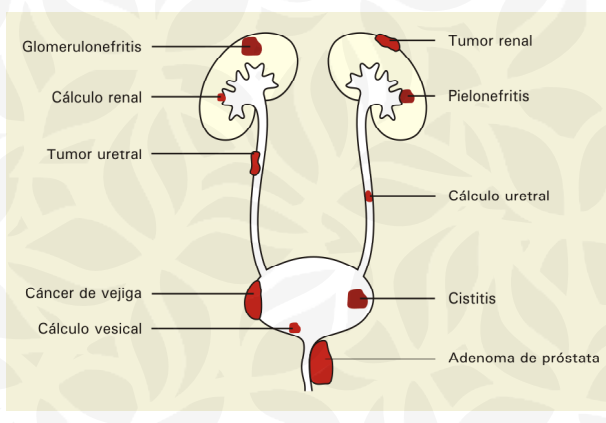


Figura 12. Principales causas de hematuria.

Causas de hematuria

Daño glomerular

La hematuria glomerular típicamente está asociada con proteinuria significativa, cilindros eritrocitarios y eritrocitos dismórficos. Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes con glomerulonefritis diagnosticada por biopsia se presentan sólo con hematuria [35].

Daño renal no glomerular

La hematuria no glomerular es secundaria a trastornos tubulointersticiales, renovasculares o metabólicos. Similar a la hematuria glomerular, ésta frecuentemente se encuentra asociada con proteinuria significativa; sin embargo, no está asociada con eritrocitos dismórficos o cilindros eritrocitarios. Esta indicada la evaluación más amplia de los pacientes con hematuria glomerular y no glomerular determinando la proteinuria en orina de 24 horas o la relación de albúmina y creatinina.

Tabla 5. Causas frecuentes de hematuria [34].

| Causas glomerulares | Causas renales | Causas urológicas |
|---|--|--|
| Causas familiares | Malformación arteriovenosa | Hiperplasia prostática benigna |
| Enfermedad de Fabry | Hipercalciuria | Cáncer (riñón, ureteral, vejiga, próstata y uretra) |
| Nefritis hereditaria (síndrome de Alport) | Hiperuricosuria | Cistitis/pielonefritis |
| Síndrome patela-uña | Síndrome hematuria-lumbalgia | Nefrolitiasis |
| Enfermedad de la membrana basal | Hipertensión maligna | Prostitis |
| Glomerulonefritis primaria | Riñón medular esponjoso | Infección por <i>Schistosoma Haematobium</i> |
| Glomerulonefritis focal segmentaria | Causas metabólicas | Tuberculosis |
| Enfermedad de Goopasture | Necrosis papilar | Otras causas |
| Púrpura de Henoch-Schölein | Enfermedad poliquística renal | Drogas (por ejemplo, anti-inflamatorios no esteroideos, heparina, warfarina, ciclofosfamida) |
| Nefropatía por IgA (enfermedad de Berger) | Embolismo de arteria renal | Trauma (por ejemplo, deportes de contacto, carreras y catéter de Foley) |
| Glomerulonefritis mesangioproliferativa | Trombosis de la vena renal | |
| Glomerulonefritis postinfecciosa | Anemia de células falciformes o el rasgo | |
| Glomerulonefritis rápidamente progresiva | | |
| Glomerulonefritis secundaria | Causas tubulointersticiales | |
| Síndrome hemolítico urémico | Causas vasculares | |
| Nefritis lúpica | | |
| Púrpura trombocitopénica trombótica | | |
| Vasculitis | | |

Urológica

Las causas urológicas de hematuria incluyen los tumores, los cálculos y las infecciones. La hematuria urológica se diferencia de otras hematurias por la ausencia de proteinuria significativa, eritrocitos dismórficos y cilindros eritrocitarios. Aún en hematurias significativas, la concentración de proteínas se elevará solo hasta 2 ó 3 cruces en la prueba de la tirilla [36]. Hasta el 20% de los pacientes con hematuria franca tienen malignidad del tracto urinario, por

lo que esta indicado en estos pacientes el solicitar cistoscopia e imagenología del tracto urinario superior [37]. Entre los pacientes con hematuria microscópica asintomática (sin proteinuria o piuria), del 5% al 22% tendrán una enfermedad urológica seria y del 0,5% al 5% tendrán una enfermedad maligna del tracto genitourinario [38-41]. La hematuria inducida por el ejercicio es relativamente común, esta es una condición benigna que frecuentemente está asociada con ejercicios de largas distancias. Los resultados de uroanálisis repetidos 48 a 72 horas después de los iniciales, deben ser negativos en los pacientes con esta condición [42].

Dada la importancia clínica de la hematuria ésta será objeto de un próximo módulo de MEDICINA & LABORATORIO.

Hemoglobinuria

Como se ha expresado, además de los eritrocitos la prueba detecta hemoglobina libre (hemoglobinuria) y mioglobina (mioglobinuria) en la orina. Cuando hay hemoglobinuria la tirilla es reactiva, usualmente con una coloración verde uniforme, y en el sedimento no se observan eritrocitos. Las tirillas reactivas detectan la presencia de hemoglobina libre en la orina a partir de 100 mg/dL y de mioglobina a partir de 15 a 20 mg/dL. La hemoglobinuria o mioglobinuria se presentan en anemia hemolítica severa, intoxicaciones graves, enfermedades infecciosas graves, quemaduras extensas, ejercicio físico intenso, lesiones musculares y enfermedades musculares progresivas. También se puede presentar mioglobinuria en pacientes con rabdomiolisis por medicamentos como las estatinas, aún con daño renal [43-45]. En la **tabla 6** se resumen las principales causas de hemoglobinuria [13].

Tabla 6. Causas de hemoglobinuria [16].

Asociada com hemolisis

Anticuerpos

Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

Drogas (acetanilidina)

Microorganismos (*Bartonella*)

Químicos

Trauma: hemoglobinuria por marcha

Hemoglobinas inestables

Reacciones transfusionales

Sangre incompatible

Quemaduras de grandes extensiones

Intoxicaciones

Mordedura de serpientes o arañas

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Hemoglobinuria paroxística al frío

Mioglobiburia (puede ser falsamente detectada como hemoglobinuria)

Resultados falsos positivos

Si en la orina hay restos de detergentes procedentes de los recipientes utilizados para la recolección de la muestra.

En la **tabla 7** se resumen algunas de las principales causas de resultados falsos positivos y resultados falsos negativos con las tirillas reactivas, que tanto el laboratorio clínico, que realiza la prueba, como el médico, que la interpreta y aplica en el campo de la clínica, deben conocer y tratar de controlar lo más que sea posible [14, 15].

Los estudios de orina derivados del uso de las tirillas reactivas son excelentes siempre y cuando se manejen dentro de los más estrictos criterios de calidad, siguiendo estrictamente las recomendaciones relacionadas en la **tabla 8** [16].

Tabla 7. Causa de resultados falsos positivos y falsos negativos en el uroanálisis [16].

| Prueba de tirilla | Falso positivo | Falso negativo |
|------------------------|---|---|
| Bilirrubina | Fenazopiridina | Clorpromazina, selenium |
| Sangre | Deshidratación, ejercicio, hemoglobinuria, sangre menstrual, mioglobinuria | Captopril, gravedad específica aumentada, pH menor de 5.1, proteinuria, vitamina C |
| Glucosa | Cetonas, levodopa | Gravedad específica aumentada, ácido úrico, vitamina C |
| Cetonas | Orina ácida, gravedad específica aumentada, mesna, fenoltaleina, algunos metabolitos de medicamentos (levodopa) | Retraso en el examen urinario |
| Estereasa leucocitaria | Contaminación | Gravedad específica aumentada, glucosuria, cetonuria, proteinuria, algunas drogas oxidativas (cefalexuna, nitrofurantoina, tetraciclina, gentamicina), vitamina C |
| Nitritos | Contaminación, exposición de la tirilla al aire, fenazopiridina | Gravedad específica aumentada, niveles de urobilinógenos elevados, bacteria nitrato reductasa negativa, pH menor de 6.0, vitamina C |
| Proteínas | Orina concentrada o alcalina, fenazopiridina, compuestos amonio cuaternarios | Orina diluida o ácida, la proteína primaria no es la albúmina |
| Gravedad específica* | Soluciones azucaradas, medios de contrastes IV, proteinuria | Orina alcalina |
| Urobilinógeno | Niveles de nitritos elevados, fenazopiridona | — |

IV: intravenoso. *- Los resultados falsos positivos son causados por una falsa elevación; los resultados falsos negativos están causados por una falsa disminución.

Tabla 8. Recomendaciones para las tirillas de orina [16].**Almacenamiento**

- Proteger de la humedad y calor excesivo
- Almacenar en un lugar seco y fresco, pero no en la nevera
- Observar cualquier cambio en la coloración, el cual puede indicar pérdida de la reactividad
- No utilizar tirillas o tabletas que hayan perdido el color normal
- Mantener bien cerrado el recipiente con las tirillas
- Revisar las instrucciones que acompañan las tirillas cada vez que se cambie de lote

Procedimiento

- Analizar la orina tan pronto sea posible
- Retire sólo las tirillas necesarias para el análisis inmediato y cierre bien el recipiente
- Utilice la muestra sin centrifugar pero bien mezclada
- Las muestras de orina deben estar a temperatura ambiente
- No tocar la parte reactiva de la tirilla con los dedos
- No utilice las tirillas en presencia de sustancias volátiles ácidas o alcalinas
- Sumerja brevemente la tirilla en la orina —máximo por un segundo—
- Remueva el exceso de orina de la tirilla —corriendo la tirilla por el borde del tubo o secando el borde sobre papel absorbente
- No permita que la orina sobre los reactivos se mezcle
- No deje la tirilla con la orina directamente encima de la mesa de trabajo
- Siga las recomendaciones exactas en la medición del tiempo para cada prueba química
- Compare la tirilla lo más cerca posible con la tabla de colores y bajo buena iluminación
- Conozca las fuentes de error, la sensibilidad y la especificidad de cada prueba en la tirilla

Tomado y traducido de **McPherson RA, Ben-Ezra J, SZhao S.** Urine and other body fluids. In: Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods, R. A. McPherson and M. R. Pincus. 21th edition, 2007; Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA. 394-425 {McPherson, 2007 #116}.

Sedimento urinario

El examen microscópico es una parte indispensable del uroanálisis, la identificación de cilindros, de células, de cristales y de microorganismos ayuda a dirigir el diagnóstico en una variedad de condiciones. Para preparar una muestra de orina para el examen microscópico, se toman de 10 a 15 mL de orina fresca que debe ser centrifugada a 1.500-3.000 rpm (400 g) por 5 minutos. El supernadante es decantado y el sedimento es resuspendido en el líquido remanente, de este se transfiere una gota a una placa de vidrio limpia y se aplica un cubre objetos [46].

Preparación de la muestra para sedimento urinario

El examen debe hacerse siempre en una muestra de orina fresca y bien mezclada, si el examen debe retardarse por un período corto se debe guardar en un refrigerador. La primera muestra de la orina de la madrugada es la más adecuada para el análisis, especialmente si se le examina

al poco tiempo de haber sido emitida, ya que es más concentrada, y es menos probable que se produzca lisis o deformación de los elementos formes.

Constituyentes del sedimento urinario

En individuos sanos se excretan algunos eritrocitos, leucocitos, células y cilindros en la orina. Su número puede aumentar en individuos normales después de ejercicios fuertes o de exposición al frío intenso. Muchas sustancias exógenas pueden contaminar el sedimento urinario, como fragmentos de algodón, gotas de aceite provenientes de lubricantes, bacterias o levaduras procedentes de recipientes sucios y gránulos de almidón. También pueden aparecer en la orina secreciones vaginales, incluyendo bacilos y tricomonas. Ocasionalmente si el enfermo padece diarrea o tiene una fístula rectovesical, la orina puede estar contaminada con materia fecal e incluso pueden hallarse *Giardia lamblia* o *Entamoeba histolytica*. Las células epiteliales que provienen de las vías urinarias se pueden observar en gran cantidad en la orina, y generalmente tienen poco significado, ocasionalmente se encuentran también células del epitelio vaginal [1].

Células

Es posible identificar dos tipos de células en el sedimento urinario de acuerdo con su origen: las que proceden (de la descamación) del tracto urinario y las que proceden de la sangre.

Células procedentes del tracto urinario

En la orina de individuos normales es habitual encontrar algunas células derivadas de la descamación del tracto urinario, con morfología característica de acuerdo con el epitelio de donde se originan: las tubulares o renales, las de transición y las pavimentosas o escamosas.

Las células tubulares o renales se derivan de epitelio que recubre los túbulos proximal, distal y colector (valor de referencia: 0 a 2 células por campo de alto poder) y su aumento se asocia con un daño tubular desencadenado por diferentes situaciones como la necrosis tubular aguda y la pielonefritis [2]. Ver figura 13 [2].

Las células de transición se derivan de los epitelios que recubren el tracto urinario desde la pelvis renal hasta la porción superior de la uretra y su presencia aumentada, usualmente con leucocitosis, sugiere inflamación del tracto urinario que recubren. Ver **figuras 14 y 15** [2]. Si se presentan en acúmulos son sospechosas de un proceso maligno localizado entre la pelvis renal y la vejiga urinaria [2]. Ver figuras 16 y 17 [2].

Las células pavimentosas o escamosas, son grandes y de bordes irregulares, con un núcleo pequeño y un citoplasma granular fino, se derivan de los epitelios que recubren la porción inferior de la uretra y la vagina. El aumento de estas células en la orina de la mujer es altamente sospechosa de contaminación de la muestra, por lo que debe repetirse antes de darles una interpretación clínica [2]. Ver figura 18 [2].

Células procedentes de la sangre

Los eritrocitos y leucocitos que se observan en el sedimento urinario pueden proceder de cualquier sitio del tracto urinario, desde el glomérulo hasta la uretra.

Eritrocitos

Normalmente se encuentran en muy poca cantidad (valores de referencia: 0 a 3 por campo de alto poder). Los glóbulos rojos pueden confundirse con gotas de grasa, levaduras o células

epiteliales degeneradas. Cuando hay presencia de coágulos en la orina debe sospecharse que el origen de la hematuria está en las vías excretoras. Empleando un microscopio de contraste de fase o utilizando microscopía electrónica de barrido se puede observar la morfología de los eritrocitos. Cuando ésta es similar al eritrocito normal, puede sospecharse que la hematuria se origina en las vías urinarias, a diferencia de cuando existe la presencia de eritrocitos deformes, distorsionados, fragmentados (acantocitos), que es un indicio claro de que la hematuria es de origen glomerular. Esta distorsión de los eritrocitos se debe a su paso a través de la barrera de filtración a nivel glomerular. La presencia de cilindros de glóbulos rojos, hemáticos o eritrocitarios, cuyo significado es el mismo, siempre indican enfermedad y deben ser buscados diligentemente. Estos cilindros hemáticos se forman a través del paso de los eritrocitos por los túbulos renales quedando atrapados en los cilindros formados por la mucoproteína de Tamm-Horsfall, por lo tanto son siempre indicativos de enfermedad renal parenquimatosa [1]. Ver figuras 19 a 22 [2].

Con los contadores de partículas utilizados en hematología, es posible identificar el origen de la hematuria observando el histograma de eritrocitos en orina, metodología que será objeto del futuro módulo que sobre hematuria aparecerá en *MEDICINA & LABORATORIO*.

Leucocitos

La orina normalmente tiene algunos leucocitos (valores de referencia: 0 a 4 por campo de alto poder). La mayoría de los leucocitos observados en la orina son polimorfonucleares neutrófilos que en la práctica no se diferencian. Ver **figura 23** [2]. Cuando se requiere hacer un recuento diferencial de leucocitos (polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y monocitos) es necesario hacer un estudio citológico con coloraciones especiales, incluida la coloración de Wright utilizada de rutina en la coloración de placas de hematología [47]. La presencia anormal de leucocitos en orina (leucocituria) debe hacer pensar al médico en la posibilidad de una infección urinaria pero no debe olvidarse que en el caso de las mujeres puede haber contaminación con flujo vaginal, en cuyo caso también se observan células epiteliales. Las leucociturias son importantes en enfermedades inflamatorias de las vías urinarias, como en la uretritis, la cistitis y la pielonefritis, particularmente en las formas agudas [9]. También pueden verse en pacientes con procesos febriles, tumores de las vías urinarias y trastornos inflamatorios crónicos o agudos. En caso de que se observe leucocitosis sin bacteriuria debe pensarse en tuberculosis o en uretritis por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Mycoplasma ssp* [3].

En las orinas hipotónicas o diluidas, los leucocitos absorben agua y aumentan de tamaño, sus gránulos se tornan refringentes y presentan movimiento browniano, fenómeno que da origen a las células conocidas como brillantes o centelleantes, mejor visualizadas con el colorante de Sternheimer y Malbin [48-51]. Las células centelleantes también se encuentran en pacientes con pielonefritis y procesos inflamatorios del tracto urinario. [2]. Ver **figura 24** [2].

En casos de leucocituria, es importante saber que los leucocitos pueden disminuir hasta un 50% al cabo de 2 a 3 horas después de haber tomado la muestra, si ésta se mantiene a temperatura ambiente [52], situación que con frecuencia se presenta en los laboratorios clínicos con grandes cargas de trabajo.

En las enfermedades inmunológicas y algunas infecciosas con compromiso tubulointersticial pueden detectarse leucocitos debido a la quimiotaxis, migración de macrófagos y monocitos al sitio de inflamación, y de ahí a la orina, visualizándose con la ayuda de la coloración de Wright o Papanicolaou [3]. Ver **figura 25**.

La leucocituria también podría estar relacionada con reacciones injerto-contra huésped en pacientes con transplante renal [53].

Eosinofilia

Subtítulo aparte amerita la presencia de eosinófilos en la orina (eosinofilia). Para estudiarla adecuadamente es preciso hacerlo con la coloración de Hansen [54]. Se pueden encontrar eosinófilos en la orina en pacientes con nefritis intersticial aguda, usualmente inducida por fármacos [55], en la glomerulonefritis aguda [56], en la nefropatía por IgA, en la pielonefritis crónica [57, 58], en el rechazo agudo de aloinjerto renal y de páncreas [59], en la uropatía obstructiva, la prostatitis [57, 58], la cistitis eosinofílica por *Schistosoma hematobium* [60, 61], el cáncer de vejiga [57, 58], el síndrome Churg-Strauss [62] y el embolismo de colesterol en el riñón [63].

Cilindros

Los cilindros son estructuras longitudinales formadas en los túbulos renales debido a la precipitación o gelificación de la mucoproteína de Tamm-Horsfall o a la inclusión de diferentes elementos a una matriz proteica, dicha mucoproteína no se encuentra en el plasma y es secretada por las células epiteliales del túbulo renal [2]. Los cilindros están constituidos por caras paralelas y extremos redondeados o romos, su forma y tamaño depende de las características del túbulo donde se forme [2]. Los cilindros pueden ser utilizados para localizar el sitio específico del tracto urinario donde ocurre la enfermedad, como se relaciona en la **tabla 9** [64].

El tipo de cilindro está determinado por los elementos celulares predominantes, por lo tanto pueden formarse diferentes tipos de cilindros: hialinos, eritrocitarios, leucocitarios, bacterianos, epiteliales, granulares (finos, burdos y pardos), anchos, grasos, céreos y mixtos por combinación

Tabla 9. Cilindros urinarios y condiciones patológicas asociadas [38]

| Tipo de cilindro | Composición | Condición asociada |
|------------------|---|--|
| Hialino | Mucoproteínas | Pielonefritis, enfermedad renal crónica Puede ser un hallazgo normal |
| Eritrocitario | Células rojas sanguíneas | Glomerulonefritis Puede ser un hallazgo normal en deportistas de contacto |
| Leucocitario | Células blancas sanguíneas | Pielonefritis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, procesos inflamatorios renales |
| Epitelial | Células tubulares renales | Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial, eclampsia, síndrome nefrítico, rechazo de inhecho, ingestión de metales pesados, enfermedad renal |
| Granular | Varios tipos de células | Enfermedad renal avanzada |
| Céreo | Varios tipos de células | Enfermedad renal avanzada |
| Graso | Células tubulares renales cargadas de lípidos | Síndrome nefrótico, enfermedad renal, hipotiroidismo |
| Mixtos | Varios tipos de células | Enfermedad renal en estadio terminal |

de los anteriores [2, 64]. En estado normal, usualmente no se observan cilindros, a pesar de que después de ejercicio intenso pueden aparecer ocasionalmente algunos hialinos o granulosos, los otros tipos de cilindros, por lo general acompañados de proteinuria, indican enfermedad renal [2, 64]. En las **figuras 26 a 36** se muestran algunos de los cilindros citados [2].

Cristales

Son elementos que se forman debido a la precipitación de diferentes componentes urinarios como consecuencia de su aumento en la orina, o por la alteración en la solubilidad de esta última [2]. Los cristales más frecuentes son los uratos y los fosfatos amorfos, los oxalatos de calcio, los de ácido úrico y los de trifosfato de amonio y magnesio. Ver **figuras 37 a 43** [2]. Normalmente, en la orina recién emitida no se encuentran cristales: estos pueden aparecer después de un reposo prolongado de la muestra o luego de haber sido sometida a cambios en la temperatura, por lo tanto, la búsqueda de éstos debe hacerse en una orina fresca [2]. Para la diferenciación e interpretación de los cristales es necesario conocer el pH de la muestra y las características de solubilidad de los componentes ya que en las orinas alcalinas aparecerán cristales de carbonato de calcio, fosfato de calcio, uratos de amonio, fosfato triple, y en las orinas ácidas aparecerán cristales de ácido úrico, uratos de sodio y oxalato de calcio. La mayoría de los cristales aparecen únicamente después de que la orina ha alcanzado la temperatura ambiente [1].

La presencia de cristales en la orina puede tener un valor diagnóstico importante, sin embargo en raras ocasiones ofrecen información clínica fundamental. La presencia de cristales en la orina tiene significado patológico en caso de trastornos metabólicos, en la formación de cálculos y en la regulación de medicamentos [2]. Los cristales de mayor importancia clínica son:

- (1) Los cristales de cistina, presentes en alteraciones del metabolismo de la cistina. Ver **figura 44**.
- (2) Los cristales de leucina, en la leucinosis o enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y en las hepatopatías graves. Ver **figura 45**.
- (3) Los cristales de tiroxina en la tirosinosis y en las hepatopatías graves.
- (4) Los cristales de colesterol en casos de quiluria, embolismo por colesterol y procesos nefríticos y nefróticos.
- (5) Los cristales de bilirrubina, en casos de hiperbilirrubinemia severa. Ver **figura 46** [2].
- (6) Los cristales de sulfonamidas, relacionados con las sulfas que pueden llevar a daño renal por su precipitación a nivel de los túbulos renales.

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben indinavir pueden presentar además cristaluria por este medicamento [65-69], la cual puede ser importante y tener consecuencias nefastas [70-72]. La presencia masiva de cristales de oxalato en orina fresca es sospechoso de una intoxicación con etilen-glicol [13] y debe ser informada inmediatamente al médico tratante. Ver figura 47.

Otros elementos

Aparte de los hasta aquí enunciados, en el sedimento urinario pueden encontrarse, en mínimas cantidades y sin significado clínico, bacterias, blastoconidias, moco, gotas de grasa y

espermatozoides [2]. A continuación se analizarán algunos aspectos de importancia clínica relacionados con este último subtítulo. Ver figuras 48 a 51 [2].

Bacteriuria

Valor de referencia: negativo. Los estafilococos, los estreptococos y los Gram negativos se pueden diferenciar por sus características en el campo de alto poder. La coloración de Gram puede orientar para la elección del tratamiento antibiótico, pero no está indicado realizarla de rutina en el paciente ambulatorio. En las mujeres, cinco o más bacterias por campo de alto poder reflejan 100.000 o más unidades formadoras de colonias por mililitro, criterio de diagnóstico clásico de bacteriuria asintomática y muy compatible con una infección del tracto urinario. En pacientes sintomáticos, una cantidad de unidades formadoras colonias tan baja como de 100 por mililitro, se correlaciona con una infección del tracto urinario por lo que debe considerarse el inicio de tratamiento antibiótico. La presencia de bacterias en una muestra recogida apropiadamente en un paciente masculino, sugiere infección y se deben tomar muestras para cultivo. Ver figura 52.

Lipiduria

En ausencia de contaminación, la presencia de lípidos en la orina siempre debe considerarse anormal [3, 73]. La lipiduria se puede observar en pacientes con hiperlipidemia importante, sobretodo cuando está asociada con diabetes mellitus grave, síndrome nefrótico y en pacientes con preeclampsia severa [3]. También puede presentarse en pacientes con fracturas óseas y embolización grasa, intoxicación por fósforo, intoxicación por monóxido de carbono y quimioterapia con cisplatino [74].

Papanicolaou en el sedimento urinario

No es un procedimiento de rutina para los laboratorios clínicos ni hace parte del uroanálisis, pero es importante que el médico conozca la oportunidad de este tipo de estudio ya que puede ser útil en el diagnóstico de neoplasias del tracto urinario [75, 76]. Si se desea realizar un estudio citológico específico del sedimento urinario, la orina debe emitirse directamente en un recipiente que contenga un volumen aproximadamente igual de alcohol al 70%. Después de centrifugado, el sedimento se tiñe mediante la técnica de Papanicolaou como para el estudio de células malignas. Es útil para identificar las células cancerosas, en el sarampión y otras enfermedades virales como la infección por citomegalovirus o papilomavirus (coilocitos) [75, 76].

En la **figura 53** se presenta un algoritmo para la interpretación del uroanálisis en población general de acuerdo con Guía Europea de Uroanálisis. Tomado de Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, W.G. G. European Urinalysis Guidelines. Scan J Clin Lab Invest. 2000; 60: 1-96 [3].

Conclusión

El uroanálisis es una excelente herramienta en el diagnóstico y manejo de un sin número de enfermedades pero su utilidad clínica está condicionada a la calidad de la prueba, infortunadamente relegada por los sistemas actuales de salud y menosprecio por la misma.

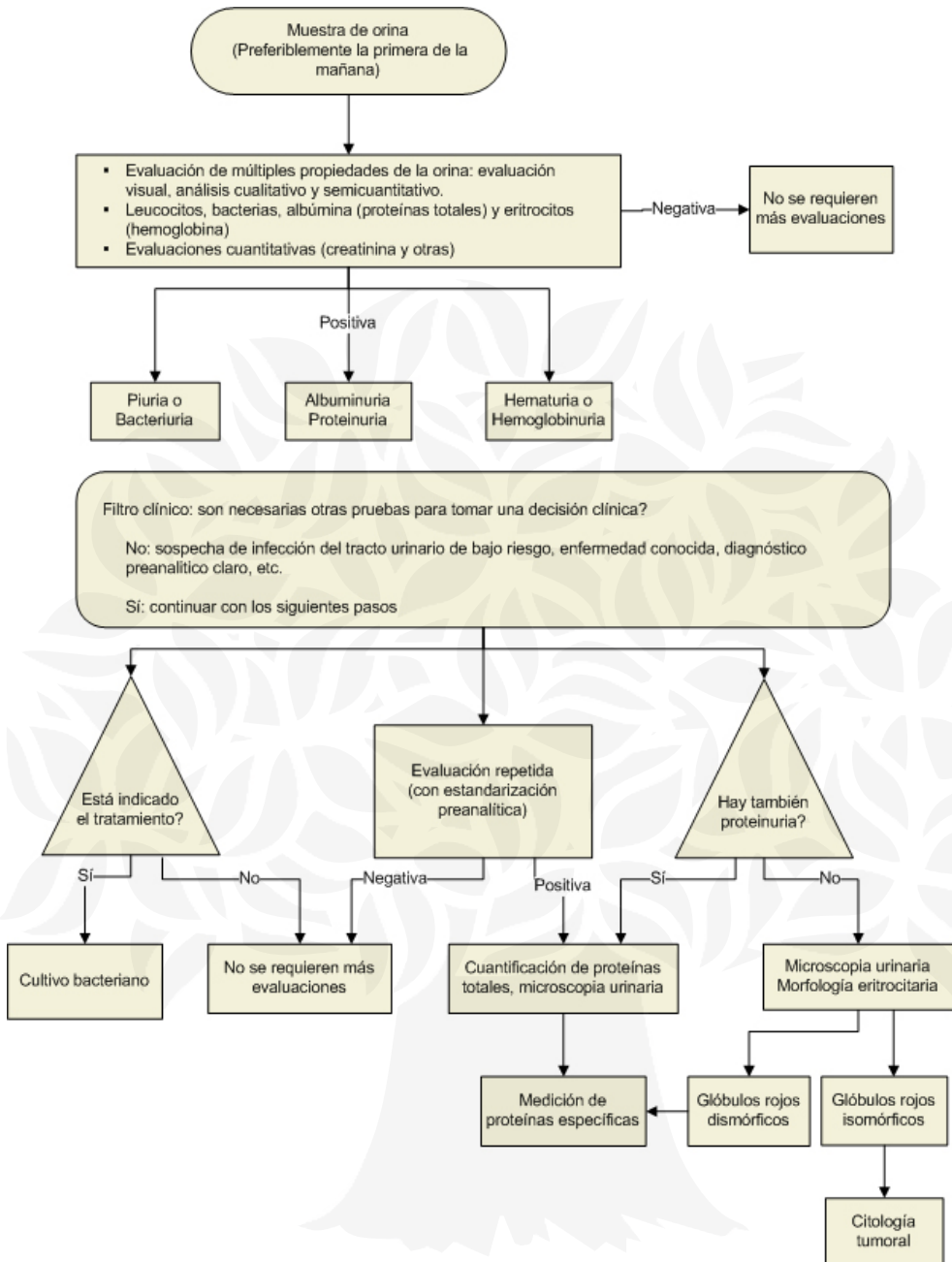


Figura 53. Algoritmo para la interpretación del uroanálisis en población general de acuerdo con Guía Europea de Uroanálisis. Tomado de Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, W.G. G. European Urinalysis Guidelines. Scan J Clin Lab Invest. 2000;60:1-96 [3].

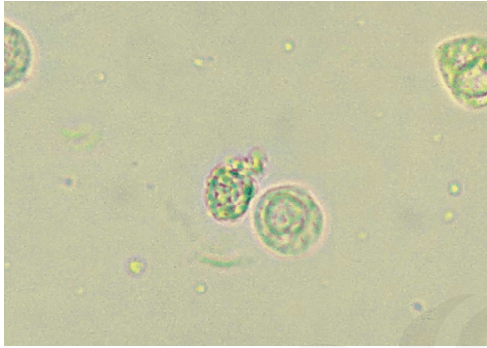


Figura 13. Células tubulares. Pueden originarse en los túbulos proximal, distal y colector, tener diferente apariencia y tamaño. Cuando provienen de los túbulos distales y proximales, tienen forma ovoide, de menor tamaño que las células de transición y núcleo pequeño. Cuando se desprenden de los túbulos colectores son de mayor tamaño que el leucocito, tiene forma cuboide o poligonal, con núcleo grande, redondo y generalmente rechazado hacia la periferia. Señalados, se observan (a) célula tubular, (b) un leucocito y (c) un eritrocito. 40x. [2].

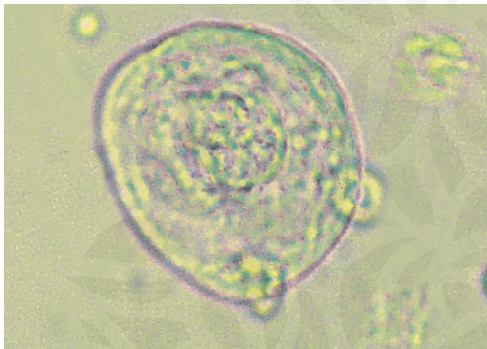


Figura 14. Células de transición. Células de menor tamaño que las del epitelio plano, redondas o en forma de pera, con núcleo grande y central; algunas veces pueden tener cola (caudadas) o ser binucleadas. 40x. [2].

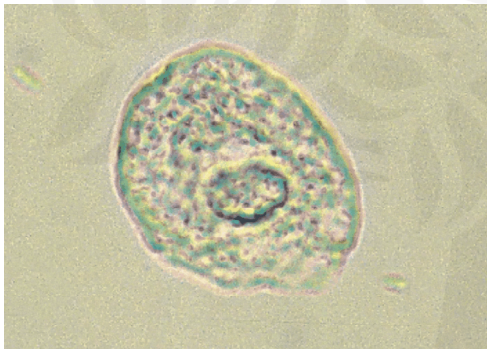


Figura 15. Células de transición. Células de menor tamaño que las del epitelio plano, redondas o en forma de pera, con núcleo grande y central; algunas veces pueden tener cola (caudadas) o ser binucleadas. 40x. [2].

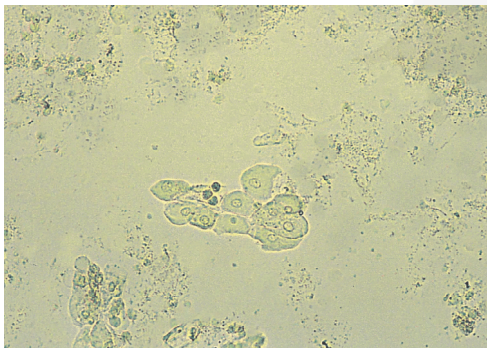


Figura 16. Células pavimentosas. Acúmulo de células pavimentosas o escamosas. 10 x. [2].

Figura 17. Células de descamación. Se observan diferentes tipos de células: (a) pavimentosas o escamosas, (b) de transición. Compare la forma y tamaño de lass estructuras. 40x. [2].



Figura 18. Célula pavimentosa o escamosa. Mayor detalle de la célula 40x. [2].

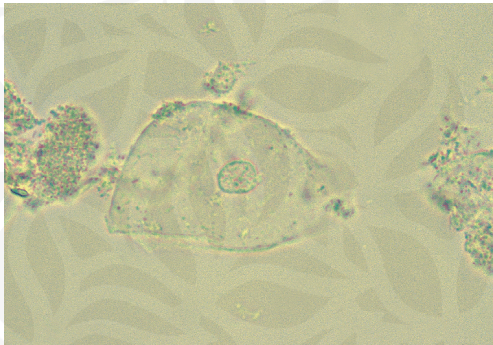


Figura 19. Eritrocitos. Se observan diferentes formas y tamaños de eritrocitos: (a) normales: discos bicóncavos transparentes o amarillo pálido, que carecen de núcleo, de aproximadamente 7 μ de diámetro; (b) crenados: eritrocitos con bordes dentados o rugosos, que están presentes en orinas hipertónicas; (c) sombras hemáticas: anillos incoloros debido a la lisis y pérdida de hemoglobina, están presentes en orinas hipotónicas o alcalinas. 40x. [2].

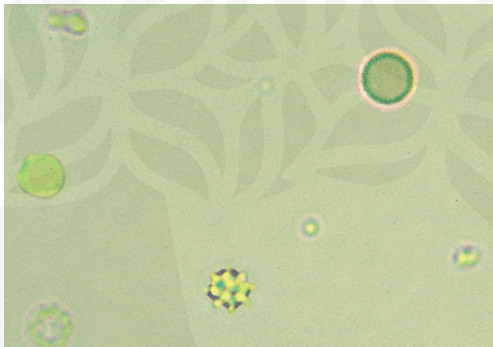
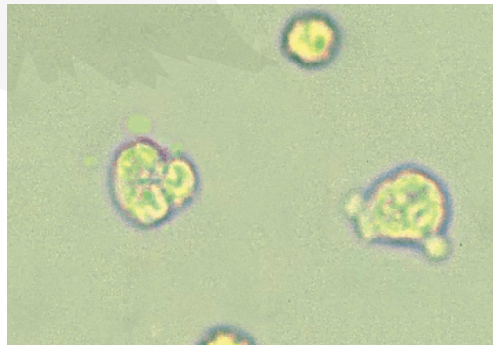


Figura 20. Eritrocitos. Eritrocitos dismórficos. 40x. [2].



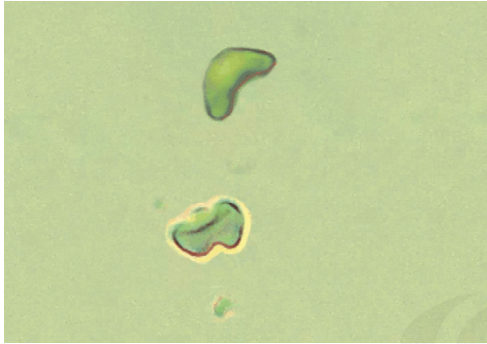


Figura 21. Eritrocitos. Se observan diferentes formas y tamaños de eritrocitos anormales en orina: (a) en pesa y (b) semiluna. 40x. [2].



Figura 22. Cilindro eritrocitario. Estructura conformada por eritrocitos adheridos a la matriz proteica; obsérvese el color amarillo verdoso aunque algunas veces puede verse incoloro y en el fondo, la presencia de eritrocitos. Está asociado con hematuria de origen renal, como la producida por la glomerulonefritis. 40x. [2].

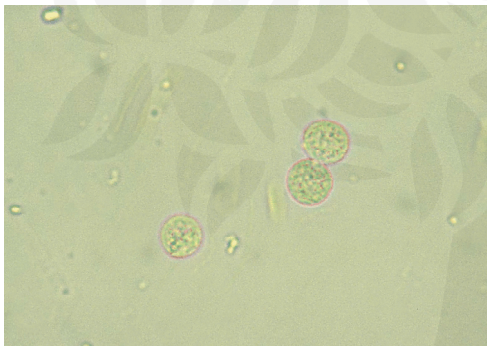


Figura 23. Leucocitos. Esferas granulares de mayor tamaño que el eritrocito, cuyo núcleo se observa algunas veces segmentado. 40x. [2].



Figura 24. Células centelleantes. Leucocitos ligeramente aumentados de tamaño (flecha) cuyos gránulos citoplasmáticos presentan movimiento browniano. Las células centelleantes se asocian con pielonefritis, procesos inflamatorios del tracto urinario y orinas hipotónicas. 40x. [2].

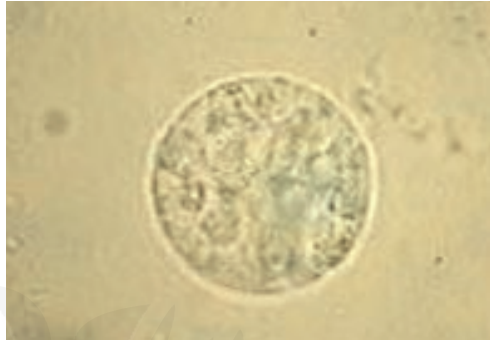


Figura 25. Macrófago.

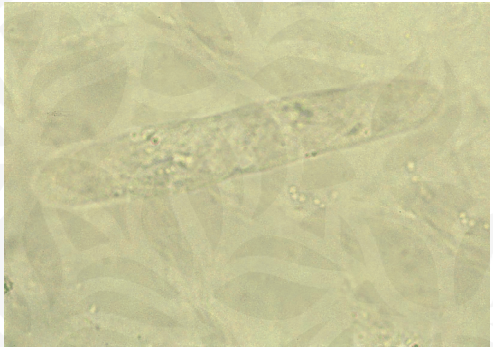


Figura 26. Cilindro hialinos. Estructuras de aspecto tenue debido a su bajo índice de refracción. Observe en el fondo la presencia de moco. 40x. [2].

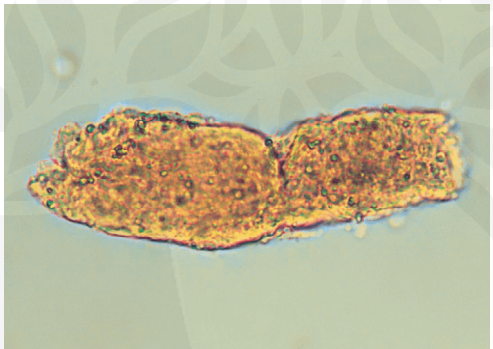


Figura 29. Cilindro hemático. Cilindro granuloso de color rojo pardo debido a la presencia de hemoglobina liberada por los eritrocitos. 40x. [2].

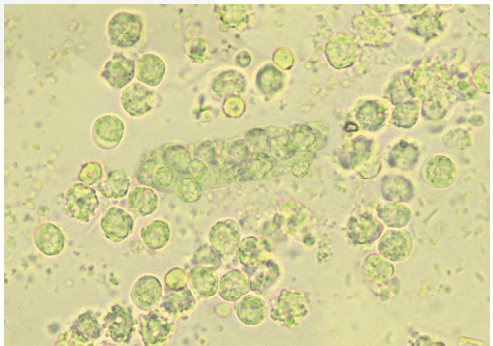


Figura 30. Cilindro leucocitario. En esta figura se observa el cilindro acompañado de leucocitos y bacterias, asociado con pielonefritis. 40x. [2].

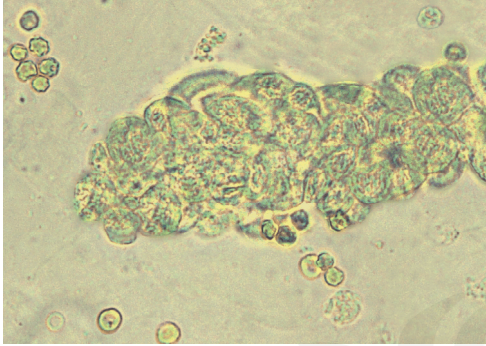


Figura 31. Cilindro epiteliales. Estructuras compuestas por células del epitelio tubular a las cuales se les observa el núcleo y están asociadas a daño tubular por lesiones o necrosis. 40x. [2].



Figura 32. Cilindro epiteliales. Estructuras compuestas por células del epitelio tubular a las cuales se les observa el núcleo y están asociadas a daño tubular por lesiones o necrosis. 40x. [2].

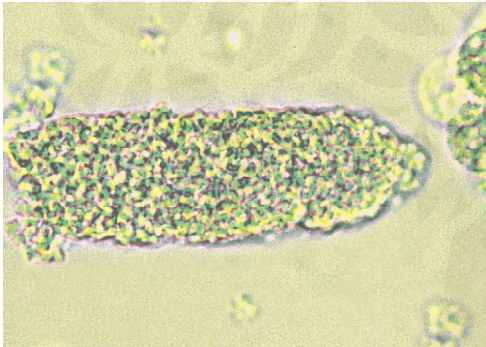


Figura 33. Cilindro granuloso. Pueden formarse a partir de la degeneración del cilindro celular o por agregación directa de proteínas séricas a la matriz proteica. Están asociados a procesos patológicos glomerulares o tubulares, agudos o crónicos. 40x. [2].



Figura 34. Cilindro graso. Observe un cilindro graso conformado por gotas de grasa de diferentes tamaños, que se adhieren a la matriz proteica. Pueden estar asociados con procesos de degeneración grasa de las células tubulares como el síndrome nefrótico. 40x. [2].

Figura 35. Cilindro céreo. Se caracterizan por su alto índice de refracción y membrana bien definida; algunos tienen invaginaciones y extremos romos; por lo general son anchos, se forman a partir de la degeneración del cilindro epitelial o de la desnaturalización de proteínas plasmáticas; están asociados con enfermedad crónica grave, inflamación y daño tubular. 40x. [2].

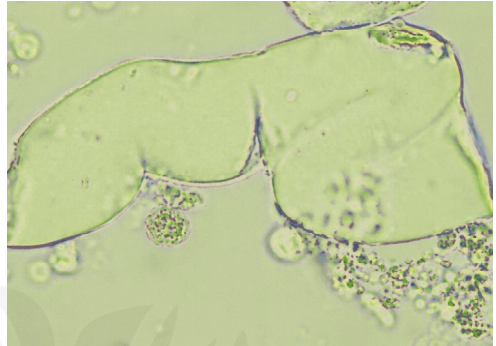


Figura 36. Cilindro mixto. Estructura conformada por gránulos y diferentes tipos de células; además, se observa la presencia de leucocitos y eritrocitos. 40x. [2].

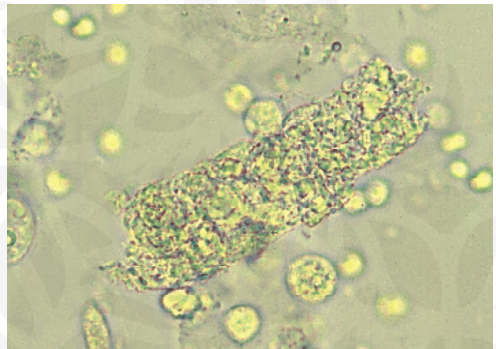


Figura 37. Cristales amorfos. Estructuras de aspecto granular, cuando se encuentran en orina ácida se denominan uratos y en orinas alcalinas fosfatos. Carecen de significado patológico. 40x. [2].

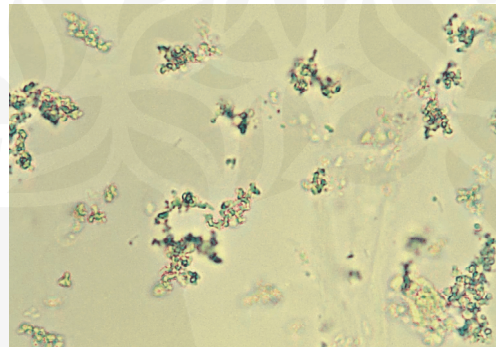
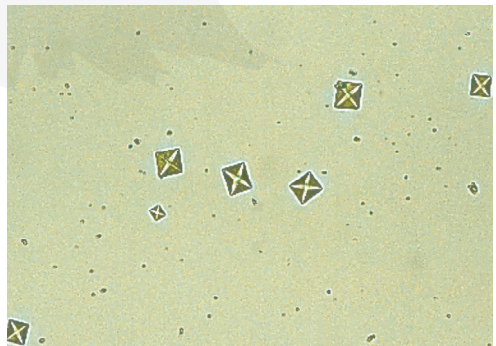


Figura 38. Cristales de oxalato de calcio. Elementos incoloros y refringentes que se presentan en orinas ácidas o débilmente alcalinas. En la figura se muestran cilindros en forma de carta. Están asociados con dietas ricas en oxalato y con la ingesta de altas dosis de vitamina C. 40x [2].



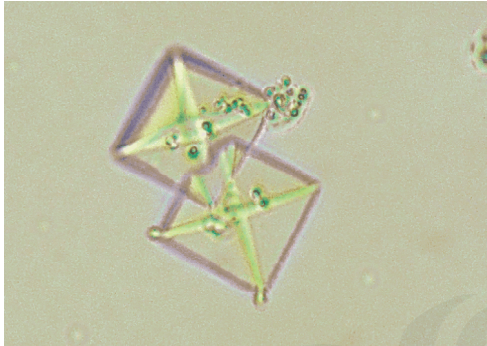


Figura 39. Cristales de oxalato de calcio. Elementos incoloros y refringentes que se presentan en orinas ácidas o débilmente alcalinas. En la figura se muestran, con mayor detalle, cilindros en forma de carta. Están asociados con dietas ricas en oxalato y con la ingesta de altas dosis de vitamina C 40x [2].

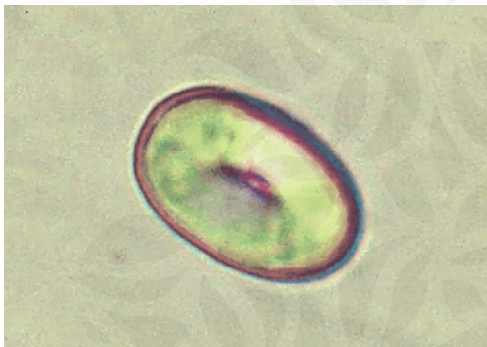


Figura 40. Cristales de oxalato de calcio. Elementos incoloros y refringentes que se presentan en orinas ácidas o débilmente alcalinas. En la figura se muestran, con mayor detalle, cilindros en forma ovalada. Están asociados con dietas ricas en oxalato y con la ingesta de altas dosis de vitamina C 40x [2].



Figura 41. Cristales de oxalato de calcio. Elementos incoloros y refringentes que se presentan en orinas ácidas o débilmente alcalinas. En la figura se muestran, con mayor detalle, cilindros en forma de reloj de arena. Están asociados con dietas ricas en oxalato y con la ingesta de altas dosis de vitamina C 40x [2].

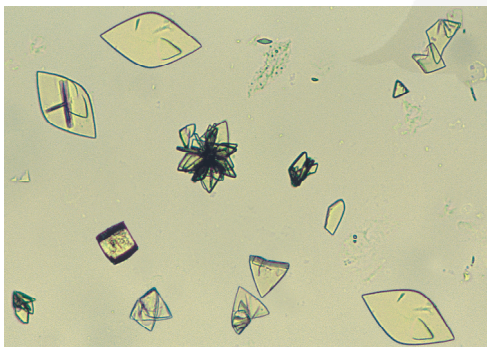


Figura 42. Cristales de ácido úrico. Se encuentran asociados con la gota, en las leucemias, durante el tratamiento con citostáticos y fiebre, entre otros. 10x. [2].

Figura 43. Cristales de trifosfato de amonio y magnesio. Elementos incoloros, en forma de prismas de tres a seis caras; algunas veces tienen extremos oblicuos, denominados “en ataúd”, o forma de helecho. Se encuentran en muestras de orina neutras o alcalinas y pueden aparecer normalmente en la orina. 40x. [2].



Figura 44. Cristales de cistina.



Figura 45. Cristales de leucina.

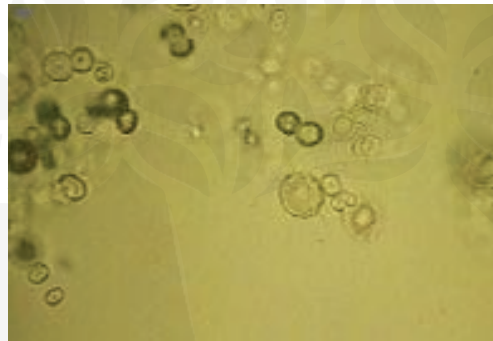
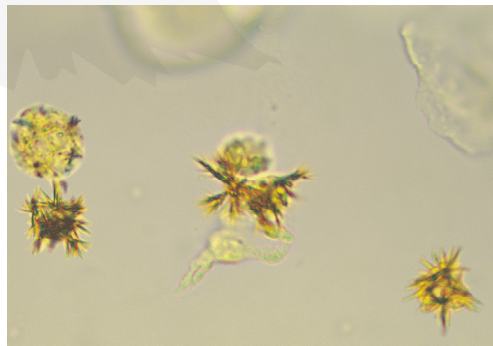


Figura 46. Cristales de bilirrubina. Se pueden presentar en forma de gránulos o agujas de color amarillo pardo. Se observan en paciente con ictericias severas. 40x. [2].



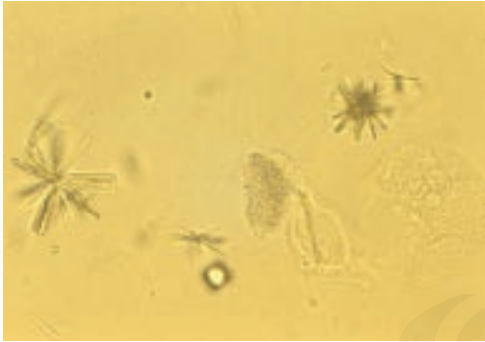


Figura 47. Cristales de indinavir.

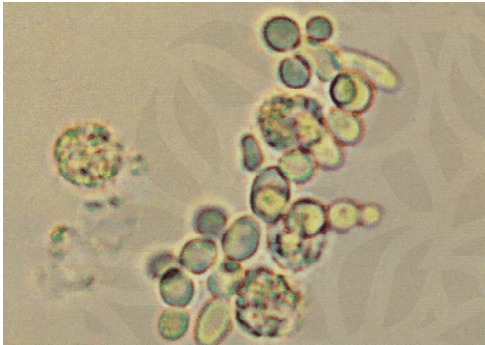


Figura 48. Blastoconidias. Estructuras incoloras, de forma ovalada, que generalmente presentan gemación; observe la presencia de leucocitos. 40x. [2].

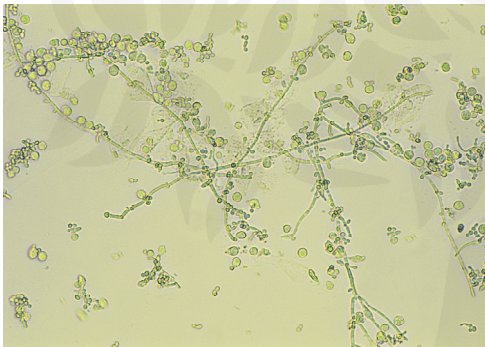


Figura 49. Leucocitos, blastoconidias y ceudomicelios de *Candida Sp.* 10x. [2].

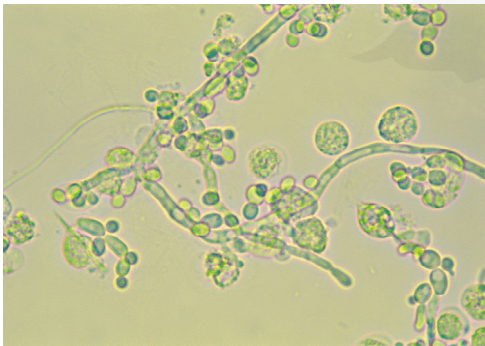


Figura 50. Leucocitos, blastoconidias y ceudomicelios de *Candida Sp.* A. 40x. [2].

Figura 51. Cuerpos ovals grasos. Generalmente son células tubulares refringentes cargadas de grasa (flecha), aunque algunas veces los leucocitos también pueden fagocitar gotas de grasa. Además, obsérvese la presencia de grasa libre y algunos leucocitos y eritrocitos. Estos cuerpos están asociados con procesos de degeneración tubular grasa como el síndrome nefrótico. 40x. [2].

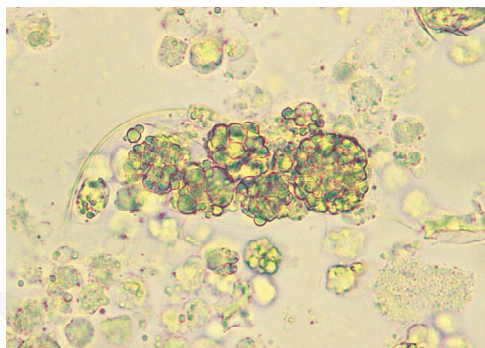


Figura 52. Bacteriuria.



Bibliografía

1. **Arbeláez-Gómez M.** Uroanálisis. Laboratorio al Día 1996; 6: 221-232.
2. **Aguilar-Vallejo A, Solís-Jaramillo M, Villa de Navarro M.** Atlas de sedimento urinario. Serie atlas de sedimento urinario, citología hematológica y cervicovaginal 2003; Editorial Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
3. **Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, W.G. G.** European Urinalysis Guidelines. Scan J Clin Lab Invest 2000; 60: 1-96.
4. **Benejam R, Narayana AS.** Urinalysis: the physician's responsibility. Am Fam Physician 1985; 31: 103-111.
5. **Laboratorio Clínico Hematológico.** Sistema Integrado de Gestión de la Calidad. Instructivo para toma de muestras de orina. Medellín, Colombia. 2006.
6. **Brunzel NA.** Chemical examination of urine. //: Fundamentals of urine and body fluid analysis, N. A. Brunzel. 2nd Ed., 2004; Saunders, Philadelphia, USA. 121-175.
7. **Lauer BA, Reller LB, Mirrett S.** Evaluation of preservative fluid for urine collected for culture. J Clin Microbiol 1979; 10: 42-45.
8. **Hohenberger EF, Kimling H.** Urianálisis con tiras reactivas. Compendio. Roche Diagnostics GmbH. 2004;
9. **Laguado I.** Uroanálisis. 2001; Editorial Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 169.
10. **Ho KM, Sole GM.** Pneumatúria due to gas-producing E. coli and urinary stasis. Br J Urol 1994; 73: 588-589.
11. **Sultana SR, McNeill SA, Phillips G, Byrne DJ.** Candidal urinary tract infection as a cause of pneumaturia. J R Coll Surg Edinb 1998; 43: 198-199.
12. **Walser AC, Klotz T, Schoenenberger A, Ammann J.** Fifty years of faecaluria and pneumaturia. BJU Int 1999; 83: 517.
13. **Jacobs DS, Alon U.** Urinalysis. //: Laboratory test handbook, I. Lexi-Comp. 5th Edition, 2001; Hudson (Cleveland), OH, USA. 869-889.
14. **Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ.** Urinalysis: a comprehensive review. Am Fam Physician 2005; 71: 1153-1162.
15. **Wilson LA.** Urinalysis. Nurs Stand 2005; 19: 51-54.

16. **McPherson RA, Ben-Ezra J, SZhao S.** Urine and other body fluids. *In: Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. R. A. McPherson and M. R. Pincus. 21th edition, 2007; Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA. 394-425.
17. **Graff L.** A handbook of routine urinalysis. 1982; J.B. Lippincott Co., San Francisco, USA. 1-284.
18. **Kavouras SA.** Assessing hydration status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 519-524.
19. **Kreisberg RA, Wood BC.** Drug and chemical-induced metabolic acidosis. *Clin Endocrinol Metab* 1983; 12: 391-411.
20. **Sheets C, Lyman JL.** Urinalysis. *Emerg Med Clin North Am* 1986; 4: 263-280.
21. **Kiel DP, Moskowitz MA.** The urinalysis: a critical appraisal. *Med Clin North Am* 1987; 71: 607-624.
22. **Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, Himmelstein DU, Lawrence RS.** Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I. Hematuria and proteinuria. *Jama* 1989; 262: 1214-1219.
23. **Kutter D.** Dry chemistry urinalysis of pathological proteinuria. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 929-933.
24. **House AA, Cattran DC.** Nephrology: 2. Evaluation of asymptomatic hematuria and proteinuria in adult primary care. *Cmaj* 2002; 166: 348-353.
25. **Carroll MF, Temte JL.** Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1333-1340.
26. **Binder L, Smith D, Kupka T, Nelson B, Glass B, Wainscott M, et al.** Failure of prediction of liver function test abnormalities with the urine urobilinogen and urine bilirubin assays. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 73-76.
27. **Fleischner G, Arias IM.** Recent advances in bilirubin formation, transport, metabolism and excretion. *Am J Med* 1970; 49: 576-589.
28. **Pels RJ, Bor DH, Woolhandler S, Himmelstein DU, Lawrence RS.** Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. II. Bacteriuria. *Jama* 1989; 262: 1221-1224.
29. **Gallagher EJ, Schwartz E, Weinstein RS.** Performance characteristics of urine dipsticks stored in open containers. *Am J Emerg Med* 1990; 8: 121-123.
30. **Semeniuk H, Church D.** Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3051-3052.
31. **Van Nostrand JD, Junkins AD, Bartholdi RK.** Poor predictive ability of urinalysis and microscopic examination to detect urinary tract infection. *Am J CI2000*; 113: 709-713.
32. **Bachman JW, Heise RH, Naessens JM, Timmerman MG.** A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *Jama* 1993; 270: 1971-1974.
33. **Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agarter DC, et al.** Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part I: definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001; 57: 599-603.
34. **Ahmed Z, Lee J.** Asymptomatic urinary abnormalities. Hematuria and proteinuria. *Med Clin North Am* 1997; 81: 641-652.
35. **Fassett RG, Horgan BA, Mathew TH.** Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet* 1982; 1: 1432-1434.
36. **Brendler CB.** Evaluation of the urologic patient: history, physical examination and urinalysis. *In: Campbell's Urology*, M. F. Campbell and P. C. Walsh. 7th ed, 1998; Saunders, Philadelphia, USA. 144-156.
37. **Sutton JM.** Evaluation of hematuria in adults. *Jama* 1990; 263: 2475-2480.
38. **Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ, 3rd.** Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *Jama* 1986; 256: 224-229.
39. **Mohr DN, Offord KP, Melton LJ, 3rd.** Isolated asymptomatic microhematuria: a cross-sectional analysis of test-positive and test-negative patients. *J Gen Intern Med* 1987; 2: 318-324.
40. **Messing EM, Young TB, Hunt VB, Emoto SE, Wehbie JM.** The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol* 1987; 137: 919-922.
41. **Khan MA, Shaw G, Paris AM.** Is microscopic haematuria a urological emergency? *BJU Int* 2002; 90: 355-357.
42. **Siegel AJ, Hennekens CH, Solomon HS, Van Boeckel B.** Exercise-related hematuria. Findings in a group of marathon runners. *Jama* 1979; 241: 391-392.
43. **Manoukian AA, Bhagavan NV, Hayashi T, Nestor TA, Rios C, Scottolini AG.** Rhabdomyolysis secondary to lovastatin therapy. *Clin Chem* 1990; 36: 2145-2147.
44. **Ricaurte B, Guirguis A, Taylor HC, Zabriskie D.** Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 753-757.
45. **Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD.** Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 623-627.
46. **Fogazzi GB, Garigali G.** The clinical art and science of urine microscopy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 625-632.

47. **Kato Y, Kato T, Kasai H, Okuyama T, Uyemura K.** Preparation and characterization of highly acidic proteins from chick brain. *J Biochem (Tokyo)* 1977; 82: 43-51.
48. **Sternheimer R, Malbin B.** Clinical recognition of pyelonephritis, with a new stain for urinary sediments. *Am J Med* 1951; 11: 312-323.
49. **Tyszkiewicz Z.** Diagnostic value of Sternheimer-Malbin cells in diseases of the urinary system. Experimental part. *Pol Med J* 1966; 5: 305-310.
50. **Sternheimer R.** A supravital cytodagnostic stain for urinary sediments. *Jama* 1975; 231: 826-832.
51. **Badicut I, Poiata A, Tuchilus C, Badicut A, Buicu D.** A study for the improvement of the cytological urine examination performances in upper tract infection diagnosis. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2003; 62: 191-202.
52. **Triger DR, Smith JW.** Survival of urinary leucocytes. *J Clin Pathol* 1966; 19: 443-447.
53. **Kauffman HM, Jr., Clark RF, Magee JH, Rittenbury MS, Goldsmith CM, Prout GR, Jr., et al.** Lymphocytes in Urine as an Aid in the Early Detection of Renal Homograft Rejection. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 119: 25-36.
54. **Nolan CR, 3rd, Anger MS, Kelleher SP.** Eosinophiluria--a new method of detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986; 315: 1516-1519.
55. **Landais P, Goldfarb B, Kleinknecht D.** Eosinophiluria and drug-induced acute interstitial nephritis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1664.
56. **Hadrick MK, Vaden SL, Geoly FJ, Cullen JM, Douglass JP.** Acute tubulointerstitial nephritis with eosinophiluria in a dog. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 45-47.
57. **Corwin HL, Korbet SM, Schwartz MM.** Clinical correlates of eosinophiluria. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1097-1099.
58. **Nolan CR, 3rd, Kelleher SP.** Eosinophiluria. *Clin Lab Med* 1988; 8: 555-565.
59. **Zamora J, Korb S, Bents L, Allston C, Jonsson J, Currier C, et al.** Eosinophiluria as an indicator of kidney-pancreas transplant rejection. *Transplant Proc* 1993; 25: 948-950.
60. **Issa RM, Shalaby MA.** Eosinophilia as a diagnostic value in patients suffering from schistosomiasis haematobium comparing to eosinophiluria and egg count in the urine. *J Egypt Soc Parasitol* 1999; 29: 431-449.
61. **Reimert CM, Mshinda HM, Hatz CF, Kombe Y, Nkulila T, Poulsen LK, et al.** Quantitative assessment of eosinophiluria in *Schistosoma haematobium* infections: a new marker of infection and bladder morbidity. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 19-28.
62. **Ohsawa I, Ohi H, Takahashi K.** Eosinophiluria in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1333.
63. **Wilson DM, Salazer TL, Farkouh ME.** Eosinophiluria in atheroembolic renal disease. *Am J Med* 1991; 91: 186-189.
64. **Graham JC, Galloway A.** ACP Best Practice No 167: the laboratory diagnosis of urinary tract infection. *J Clin Pathol* 2001; 54: 911-919.
65. **Antony SJ.** Rapid development of indinavir-induced asymptomatic crystalluria in a human immunodeficiency virus-negative patient. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 911-912.
66. **Trainor LD, Steinberg JP, Austin GW, Solomon HM.** Indinavir crystalluria: identification of patients at increased risk of developing nephrotoxicity. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 256-259.
67. **Tsao JW, Kogan SC.** Images in clinical medicine. Indinavir crystalluria. *N Engl J Med* 1999; 340: 1329.
68. **Hortin GL, King C, Miller KD, Kopp JB.** Detection of indinavir crystals in urine: dependence on method of analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 246-250.
69. **Gagnon RF, Alli AI, Edwardes MD, Watters AK, Tsoukas CM.** Low urine pH is associated with reduced indinavir crystalluria in indinavir-treated HIV-infected individuals. *Clin Nephrol* 2006; 65: 13-21.
70. **Berns JS, Cohen RM, Silverman M, Turner J.** Acute renal failure due to indinavir crystalluria and nephrolithiasis: report of two cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 558-560.
71. **Anglicheau D, Duvic C, Nedelec G.** Sudden anuria due to indinavir crystalluria. *Nephron* 2000; 86: 364-365.
72. **Famularo G, Di Toro S, Moretti S, De Simone C.** Symptomatic crystalluria associated with indinavir. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1414-1418.
73. **Daysog A, Jr., Campos PC.** The nephrotic syndrome among Filipinos: clinical and histologic studies with special reference to doubly refractile fat bodies in the urine. *J Philipp Med Assoc* 1966; 42: 779-794.
74. **Menendez LR, Bacon W, Kempf RA, Moore TM.** Fat embolism syndrome complicating intraarterial chemotherapy with cis-platinum. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 294-297.
75. **Schumann GB.** Cytodiagnostic urinalysis for the nephrology practice. *Semin Nephrol* 1986; 6: 308-345.
76. **Eggenesperger DL, King C, Gaudette LE, Robinson WM, O'Dowd GJ.** Cytodiagnostic urinalysis. Three years experience with a new laboratory test. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 202-206.