

EL UROANÁLISIS EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO Y EVALUACIÓN DE LA HEMATURIA

Celsy Hernández ¹, Hellen Rangel ²

RESUMEN: *La presencia de 3 o más eritrocitos o hematíes por campo de alto poder (400X) en el examen microscópico de una muestra de orina parcial evaluada mediante el uroanálisis, se define como hematuria. Desde el punto de vista clínico, la hematuria puede clasificarse en relación al tipo de elementos que la definen, como hemoglobinuria sin hematuria o hematuria con o sin hemoglobinuria; a la cantidad de elementos que se encuentran presentes, como hematuria microscópica o hematuria macroscópica; al momento de emisión o presentación durante la micción, como hematuria inicial, total o terminal; a su duración y aparición a través del tiempo como hematuria persistente, transitoria o recurrente; y de acuerdo al territorio afectado que origina su aparición como hematuria glomerular o postglomerular. En la hematuria glomerular como su nombre lo indica, los glóbulos rojos entran a la orina a través del glomérulo debido a causas sistémicas, hematológicas y glomerulares propiamente dichas, mientras que en la hematuria postglomerular los hematíes ingresan a la orina debido a alteraciones tubulointersticiales o en las vías urinarias. En la práctica clínica diaria, luego de hallar y/o confirmar una hematuria, ya sea microscópica o macroscópica, el siguiente paso en el manejo médico de la misma consiste en establecer su posible origen, ya que el procedimiento médico posterior en relación al diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de la patología causal depende en gran medida del origen de la hematuria, es decir, si esta es de origen glomerular o no glomerular. Es en este punto, donde la correcta interpretación de los resultados obtenidos del uroanálisis cobra gran importancia, no solo orientando el origen del sangrado (glomerular o no glomerular), sino también contribuyendo con el diagnóstico etiológico en relación a la patología causal, así como en el control y seguimiento eficaz y eficiente de las patologías renales y/o de las vías urinarias causales de tipo progresivas. En este sentido, se tiene que la hematuria glomerular se caracteriza por una micción dolorosa con presencia de sangre en la orina sin coágulos durante toda la micción; la muestra es de aspecto ligeramente turbio o turbio con un color rojo oscuro, que puede ir hacia el marrón, acompañada en grado variable de proteinuria, generalmente más de 100 mg/dl o positivo 2+ de proteínas en tiras reactivas comerciales para el uroanálisis. En el análisis de los elementos formes existe predominio de hematíes dismórficos (entre 20 y 80%), que pueden acompañarse de cilindros eritrocitarios y/o hemáticos, los cuales a su vez pueden aparecer conjuntamente con otros tipos de cilindros, incluyendo cilindros hialinos, granulados o celulares. Por su parte, la hematuria postglomerular se caracteriza por una micción que puede ser dolorosa, con presencia de sangre en la orina muchas veces con coágulos, no uniforme durante la micción, generalmente más intensa al inicio. La muestra de aspecto ligeramente turbio o turbio, con un color rojo más o menos brillante, puede acompañarse en algunas ocasiones de proteinuria leve (menos de 100 mg/dl), generalmente negativo o menos de positivo 2+ de proteínas en la tira reactiva comercial para el uroanálisis. En el análisis de los elementos formes existe predominio de hematíes eumórficos (generalmente más de 80% eumórficos y menos de 20% dismórficos) y ausencia de cilindros urinarios. En la actualidad se sabe que en ausencia de patología urológica asociada, las nefropatías glomerulares rinden hematurias dismórficas con porcentajes de dismorfias ubicados por encima de 20-80% en*

más del 99% de los casos, mientras que lo mismo sucede en las uropatías postglomerulares, la cuales rinden hematurias eumórficas con porcentajes casi superponibles a los anteriores. Sin embargo, también se conoce que existen dismorfias “inespecíficas” de los glóbulos rojos (estrellados, gigantes, fantasma, septados y monodiverticulares), que pueden generarse in vivo a causa de distintas situaciones físico-químicas que se presentan por condiciones fisiológicas y patológicas, entre las que se encuentran osmolaridades muy bajas o muy altas (orinas hipo/hipertónicas), pH de la orina muy ácido o muy alcalino y alteraciones de los electrolitos y cationes urinarios (Ca^{++}), entre otras; así como pueden generarse in vitro por condiciones inadecuadas en el procesamiento de las muestras de orina entre las que se incluyen tiempo prolongado entre la recolección y el análisis de la muestra, velocidad de centrifugación de la muestra muy alta, tiempo de centrifugación elevado, centrifugación de la muestra en tubos de vidrio, resuspensión muy vigorosa de la muestra centrifugada, entre otras. Es por ello, que al momento de la evaluación de la hematuria durante el uroanálisis, deben considerarse y controlarse las variables preanalíticas que afectan la calidad de la muestra (y la morfología de los glóbulos rojos), la cual debe ser analizada mediante microscopio de contraste de fase y método estandarizado, a fin de orientar verazmente el origen del sangrado (glomerular o no glomerular), contribuir con el diagnóstico etiológico de la patología causal, así como permitir el control y seguimiento eficaz y eficiente de las patologías renales y/o de las vías urinarias causales de tipo progresivas.

PALABRAS CLAVE: hematuria, uroanálisis, examen simple de orina, evaluación de la hematuria, laboratorio clínico.

ABSTRACT: The presence of 3 or more erythrocytes or red blood cells per high-powered field (400X) on microscopic examination of a partial urine sample evaluated by urinalysis is defined as hematuria. From a clinical point of view, hematuria can be classified in relation to the type of elements that define it, such as hemoglobinuria without hematuria or hematuria with or without hemoglobinuria; to the number of elements that are present, such as microscopic hematuria or gross hematuria; at the time of emission or presentation during micturition, as initial, total, or terminal hematuria; to its duration and appearance over time as persistent, transient or recurrent hematuria; and according to the affected territory that causes its appearance as glomerular or postglomerular hematuria. In glomerular hematuria, as its name implies, red blood cells enter the urine through the glomerulus due to systemic, hematological, and glomerular causes themselves, while in postglomerular hematuria, red blood cells enter the urine due to tubulointerstitial abnormalities or in the urinary tract. In daily clinical practice, after finding and/or confirming hematuria, whether microscopic or macroscopic, the next step in its medical management is to establish its possible origin, since the subsequent medical procedure in relation to the diagnosis, prognosis, treatment and follow-up of the causative pathology depends to a great extent on the origin of the hematuria, that is, if it is of glomerular or non-glomerular origin. It is at this point, is where the correct interpretation of the results obtained from urinalysis becomes very important, not only guiding the origin of the bleeding (glomerular or non-glomerular), but also contributing to the etiological diagnosis in relation to the causative pathology, as well as in the effective and efficient control and follow-up of renal and/or progressive causative urinary tract pathologies. In this sense, glomerular hematuria is characterized by painful urination with the presence of blood in the urine without clots during the entire urination; the sample is slightly cloudy or cloudy in appearance with a dark red color, which can turn brown, accompanied by a variable degree of proteinuria, generally more than 100 mg/dl or positive

2+ for protein on commercial reactive strips for urinalysis. In the analysis of the formed elements, there is a predominance of dysmorphic red blood cells (between 20 and 80%), which can be accompanied by erythrocyte and/or hematic casts, which in turn can appear together with other types of casts, including hyaline, granular casts. or cell phones. For its part, postglomerular hematuria is characterized by urination that can be painful, with the presence of blood in the urine, often with clots, not uniform during urination, generally more intense at the beginning. The sample with a slightly cloudy or turbid appearance, with a more or less bright red color, can be accompanied on some occasions by mild proteinuria (less than 100 mg/dl), generally negative or less than positive 2+ of proteins on the commercial test strip for urinalysis. In the analysis of the formed elements, there is a predominance of eumorphic red blood cells (generally more than 80% eumorphic and less than 20% dysmorphic) and the absence of urinary casts. At present it is known that in the absence of associated urological pathology, glomerular nephropathies produce dysmorphic hematuria with percentages of dysmorphia located above 20-80% in more than 99% of cases, while the same occurs in postglomerular uropathies. which yield eumorphic hematuria with percentages almost superimposable to the previous ones. However, it is also known that there are "non-specific" dysmorphisms of red blood cells (stellate, giant, phantom, septate, and monodiverticular), which can be generated in vivo due to different physicochemical situations that arise from physiological and pathological conditions, among which are very low or very high osmolarities (hypo/hypertonic urine), very acid or very alkaline urine pH, and changes in urinary electrolytes and cations (Ca⁺⁺), among others; as well as they can be generated in vitro by inadequate conditions in the processing of urine samples, among which are included prolonged time between collection and analysis of the sample, very high centrifugation speed of the sample, long centrifugation time, centrifugation of the sample in glass tubes, very vigorous resuspension of the centrifuged sample, among others. For this reason, when evaluating hematuria during urinalysis, the preanalytical variables that affect the quality of the sample (and the morphology of the red blood cells) must be considered and controlled, which must be analyzed using a contrast microscope. phase and standardized method, in order to truthfully guide the origin of the bleeding (glomerular or non-glomerular), contribute to the etiological diagnosis of the causal pathology, as well as allow effective and efficient control and follow-up of renal pathologies and/or the causative urinary tract of the progressive type.

KEY WORDS: *hematuria, urinalysis, simple urinalysis, evaluation of hematuria, clinical laboratory.*

¹ Licenciada en Bioanálisis. Magíster en Sistemas de la Calidad. Profesor Agregado de la Cátedra de Bioquímica "B" y Director de la Escuela de Bioanálisis. Universidad Central de Venezuela. ORCID: 0000-0001-7161-1835.

² Licenciada en Bioanálisis. Magíster en Sistemas de la Calidad. Profesor Instructor por Concurso de la Cátedra de Bioquímica "B". Escuela de Bioanálisis. Universidad Central de Venezuela. ORCID: 0000-0002-0586-9245.

Recibido: 10/01/2023

Aceptado: 11/04/2023

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Asociación Americana de Urología (AUA del inglés American Urological Association), la presencia de 3 o más eritrocitos o hematíes por campo de alto poder (400X) en el examen microscópico de una muestra de orina parcial, se define como hematuria ¹.

El nombre eritrocito deriva del griego “erythrós” (rojo) y el español “cito” (célula), que proviene del griego “kytos” (cavidad o recipiente hueco) ². Los eritrocitos o hematíes son células hematopoyéticas en forma de discos bicóncavos, de 7,2 μ de diámetro y 2 μ de grosor ³, con un Volumen Corpuscular Medio (VCM) de entre 88 a 100 fL ⁴. Son células incoloras o con leve coloración amarillenta y muy refringentes, debido a su contenido de hemoglobina, cuya principal función es el transporte e intercambio de gases entre los tejidos del organismo ⁵.

En condiciones normales los glóbulos rojos escapan del filtrado glomerular y aparecen en la orina en una cantidad pequeña, que se corresponde a un número igual o menor a 2 eritrocitos por campo en

objetivo de alto aumento (400X). Como se mencionó anteriormente, la presencia de una cantidad igual o mayor de 3 hematíes por campo de alto aumento o poder se conoce clínicamente como hematuria ⁶.

La prevalencia de hematuria en la población general es incierta. Sin embargo, los programas de cribado muestran hematuria en el 0,18–16,1% de los adultos sanos y entre el 0,03% y el 3,9% de los niños ⁷.

La hematuria puede clasificarse en relación al tipo de elementos que la definen, a la cantidad de elementos que se encuentran presentes, al momento de emisión o presentación durante la micción, a su duración y aparición a través del tiempo y de acuerdo al territorio afectado que ha originado su aparición ⁸.

Normalmente la hematuria se presenta con cantidades anormales de eritrocitos o eritrocituria en el análisis de elementos formes, conjuntamente con un resultado anormal positivo para hemoglobina en tiras reactivas comerciales para el uroanálisis. Durante la hematuria los glóbulos rojos pueden lisarse in vivo durante el proceso hemorrágico renal

y/o postrenal, así como in vitro una vez emitida la muestra de orina parcial e incluso durante su procesamiento. Por ello, la eritrocituria generalmente se acompaña de hemoglobinuria, es decir, de presencia de hemoglobina libre. Por su parte, la hemoglobinuria se presenta con resultados anormales positivos de hemoglobina en las tiras reactivas comerciales para el uroanálisis en ausencia de eritrocituria o cantidades anormales de eritrocitos en el sedimento urinario. Esta hemoglobinuria no hematúrica, ocurre gracias a la hemólisis intravascular masiva de los glóbulos rojos y el filtrado de la hemoglobina libre no unida a la haptoglobina en el glomérulo renal, generalmente debida a alteraciones intrínsecas de los hematíes (hemoglobinuria paroxística nocturna, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, hemoglobinopatías), infecciones y sepsis (plasmodium, Clostridium, etc.), anticuerpos (anemia hemolítica autoinmuniaria, hemoglobinuria paroxística al frío, reacciones hemolíticas post transfusionales, etc.), tóxicos y agentes químicos (mordedura de serpientes,

intoxicación con metales, fármacos, arsénico, etc.), agentes físicos y agresión mecánica (ejercicio intenso y deportes de contacto, quemaduras, anormalidades cardiacas-vasculares, microangiopatías asociadas a fragmentación eritrocitaria, etc.)⁹. Durante estos cuadros de hemolisis intravascular masiva, la hemoglobina que se filtra en el glomérulo renal, llega al túbulo renal proximal, donde por efecto de la acidez urinaria se disocia en globina y hem. En el túbulo renal, el gupo hem puede causar nefrotoxicidad por múltiples mecanismos, incluida la disminución de la perfusión renal, la citotoxicidad tubular y la formación de cilindros¹⁰.

La hematuria se define por la presencia de más de 10.000 hematíes/ml de orina, lo que por campos microscópicos de alto aumento (400X), supone una cantidad igual o superior 3 hematíes por campo.

La hematuria es microscópica si existen menos de 300.000 eritrocitos/ml, por lo que solo puede detectarse a través del análisis químico y forme de las muestras de orina. Por su parte, la hematuria es macroscópica cuando la cantidad de

hematíes en la orina supera el umbral de 1.000.000 eritrocitos/ml, pudiendo evidenciarse su presencia a simple vista y adicionalmente durante el análisis físico de la muestra de orina¹⁰.

La hematuria microscópica, muchas veces asintomática, es reconocible únicamente al realizar un uroanálisis, especialmente un análisis de los elementos forme mediante examinación microscópica del sedimento urinario. Frecuentemente, la microhematuria es un hallazgo casual aislado y transitorio o bien puede ser el resultado de una posible enfermedad nefrológica, sistémica o urológica¹².

La microhematuria persistente definida como la presencia de 3 o más eritrocitos por campo de alto poder (400X) en el examen microscópico de 2 o 3 muestras separadas por un período de 2 a 3 semanas en una muestra adecuadamente recolectada y no contaminada, habiéndose descartado causas benignas o transitorias de hematuria como el ejercicio intenso, enfermedad viral, traumatismo e infección, es un cuadro bastante frecuente¹³.

La evaluación nefrológica de un paciente con hematuria microscópica persistente está indicada, sobre todo si esta se presenta junto con proteinuria significativa (más de 500 mg/24h y Positivo 2+ en tiras reactivas comerciales para el uroanálisis), cilindros eritrocitarios o hemáticos y/o predominio de glóbulos rojos dismórficos en la muestra de orina. La presencia de cilindros hemáticos es patognomónica de sangrado glomerular, pero desafortunadamente no tiene buena sensibilidad¹⁴. Por su parte, la hematuria microscópica asociada a patología urológica significativa puede tener un carácter intermitente y ser secundaria a causas relativamente benignas y transitorias, así como malignas. Entre el 5 y 22% de los pacientes con hematuria microscópica asintomática padecen una enfermedad urológica seria¹⁵, y hasta un 4 a 6,2 % de los pacientes con microhematuria asintomática mayores de 50 años tendrán una enfermedad maligna del tracto genitourinario^{16,17,18}. El riesgo de presentar malignidad urológica se incrementa en los pacientes con hematuria microscópica asintomática

según el sexo (mayor en hombres), la edad (mayores de 35 años) y la historia de actual o pasada de tabaquismo y/o y exposición medioambiental u ocupacional a tinturas, pegamentos y bencenos, entre otros ^{19,20,21}. Por ello, la identificación del glomérulo como fuente de hematuria microscópica es importante, puesto que se evita hacer un estudio urológico extenso para descartar enfermedades urológicas malignas del tracto urinario ²².

Hasta en un 75-80% de los casos de microhematuria no se llega al diagnóstico etiológico, incluso luego de estudio exhaustivo ²³, por ello, muchas veces el objetivo primordial de su investigación es excluir entidades que puedan comprometer o amenazar la vida de los pacientes, más que llegar al diagnóstico etiológico ²⁴. En función de esto, se ha generado una clasificación basada en la posibilidad que la enfermedad subyacente a la hematuria microscópica sea un hallazgo incidental, que no requiera tratamiento hasta lesiones altamente significativas que amenazan la vida del paciente. La enfermedad altamente significativa representa una

clara amenaza para la vida y requiere cirugía mayor, la enfermedad moderadamente significativa es considerada como aquella que remotamente puede amenazar la vida y usualmente requiere alguna forma de tratamiento médico y/o quirúrgico; y la enfermedad no significativa no requiere tratamiento ²⁵.

En cuanto a la hematuria macroscópica, puede ser de magnitudes diversas, pero siempre perceptible a simple vista. Su presentación puede ser intermitente o sostenida en las micciones diarias del paciente, llegando incluso a la formación de coágulos ²⁶.

La macrohematuria, es la principal causa de alteración del color de la orina, produciendo una pigmentación que oscila entre rosado a marrón-negro. El color final de la orina dependerá de la cantidad de eritrocitos, del pH urinario y de la duración del contacto de la orina con la hemoglobina; de modo que cuantos más eritrocitos existan en la orina, más bajo sea el pH y haya más tiempo de contacto eritrocito-orina, el color de la muestra será más oscuro, debido a la mayor proporción de hemoglobina (de

color rojo) que puede oxidarse a metahemoglobina (de color pardo - marrón) ²⁷.

La hematuria macroscópica, se asocia con problemas urológicos significativos, en más del 80% de los casos ²⁸, encontrándose presente en al menos el 75-90%% de los tumores vesicales y de las vías urinarias, así como en el 30 a 50% de los tumores renales ^{29,30,31,32}. Luego de su investigación mediante protocolos y algoritmos, en la mayoría de los casos, su causa etiológica es efectivamente identificada ³³.

En relación al momento de presentación durante la micción, la hematuria macroscópica puede ser inicial, total o terminal. La hematuria inicial, es aquella donde el sangrado se produce antes o durante la micción, y después, la orina retorna a su coloración normal ó levemente teñida. Éste tipo de hematuria es típica de las lesiones situadas por debajo del cuello vesical, (uretra o próstata), y expresan el arrastre durante la micción de la sangre acumulada en éstas estructuras independientemente de las causas que la produzcan, aunque generalmente son por procesos

tumorales, próstatas voluminosas, cuellos vesicales edematizados, o cuerpos extraños.

Por su parte, en la hematuria total el sangrado aparece durante toda la micción con igual intensidad, y se produce porque la sangre se mezcla con la orina que se va almacenando en la vejiga, ya sea de procedencia renal o de la propia vejiga, y en el momento de la micción sale mezclada con esta. En estos casos, la causa de la hemorragia está situada por encima del cuello vesical, ya que la sangre se tiene que mezclar con la orina antes del inicio de la micción.

En cuanto la hematuria terminal, el chorro de orina aparece claro hasta el final de la micción, donde se aprecia la sangre de forma clara o mezclada con la orina, o también se puede observar la emisión de algunas gotas de sangre a través del meato uretral una vez finalizada la micción. Éste tipo de hematuria expresa una patología situada a nivel del cuerpo vesical, y se produce por la compresión del proceso originario al plegarse la pared vesical al terminar la micción. Es típica de los procesos inflamatorios de la

mucosa vesical, así como de algunos tipos de tumores vesicales ³⁴.

Durante el sangrado, la presencia y morfología de coágulos también puede orientar al origen no glomerular de la hematuria. En líneas generales la presencia de coágulos indica hematuria de vías urinarias. Sin embargo, los coágulos que se forman en el riñón o el uréter son alargados y finos, mientras que los que se originan en la vejiga son mayores y amorfos ³⁵.

Según la duración de la hematuria en el tiempo, la misma puede ser persistente o transitoria ³⁶. La hematuria persistente es definida como la presencia de 3 o más eritrocitos por campo de alto poder (400X) en el examen microscópico de 2 o 3 muestras separadas por un período de 2 a 3 semanas en una muestra adecuadamente recolectada y no contaminada, habiéndose descartado causas transitorias de hematuria como el ejercicio intenso, enfermedad viral, traumatismo e infección. Por su parte, la hematuria transitoria es aquella en la cual una segunda muestra de orina resulta negativa para hematuria luego de 2 a 3 semanas posterior al análisis inicial

³⁷. Adicionalmente, la hematuria puede aparecer una sola vez o repetirse en el tiempo a lo largo de la vida del paciente, es decir, puede ser recurrente ³⁸.

Una hematuria que se presenta como un hecho transitorio suele originarse generalmente en la pared del aparato urinario, comprendida entre la uretra y la pelvis renal. En los adultos menores a 50 años, principalmente entre 15 y 40 años, este tipo de hematuria se produce frecuentemente debido a el ejercicio intenso, fiebre, actividad sexual, infecciones o traumatismos. En estos pacientes, una segunda muestra de orina negativa para hematuria luego de 2 a 3 semanas posterior al análisis inicial supone una hematuria transitoria y es suficiente para excluir causas graves, salvo que el paciente presente factores de riesgo de cálculos renales o cáncer renal o del tracto genitourinario ³⁹.

En los adultos mayores de 50 años las causas más frecuentes de hematuria transitoria son la enfermedad prostática (hipertrofia o adenocarcinoma), cálculos renales o ureterales, traumatismos o tumores de

vejiga o riñón, mientras que la hematuria persistente o intermitente en el adulto pueden significar o estar asociada a padecimiento nefronales (nefropatía por inmunoglobulina A, síndrome de Alport, hematuria familiar benigna, enfermedad quística renal, etc.), así como de patologías no nefronales (hiperplasia benigna prostática, urolitiasis y cáncer de vejiga, riñón o próstata, entre otras^{40,41}.

En los niños, las causas más comunes de hematuria microscópica persistente incluyen a las glomerulopatías, la hipercalciuria, y síndrome cascanueces. Por su parte, las microhematurias transitorias podrían corresponder a hipercalciuria o hiperuricosuria, hematuria por ejercicio y pequeños traumas abdominales⁴².

En cuanto a la hematuria macroscópica en niños, se presenta de forma transitoria frecuentemente en infección del tracto urinario, irritación de la región meatal y perineal, trauma y glomerulonefritis postinfecciosa. Por su parte, las causas de hematuria macroscópica persistente incluyen la hipercalciuria,

nefrolitiasis, enfermedad de células falciformes, coagulopatías, nefropatía por IgA y Síndrome de Alport, entre otros⁴³.

Toda hematuria microscópica o microscópica, transitoria o permanente, ocurre como consecuencia de una alteración en el urotelio que puede ocurrir desde el glomérulo renal hasta el esfínter de la uretra, de manera que, durante la hematuria, los glóbulos rojos pueden entrar a la orina desde el glomérulo renal hasta la uretra, por lo cual de acuerdo al territorio afectado que origina su aparición, la hematuria puede ser glomerular o no glomerular (postglomerular)⁴⁴.

En relación a la hematuria glomerular puede deberse a distintas causas, entre ellas causas sistémicas, hematológicas y glomerulares propiamente dichas. Entre las causas sistémicas se encuentran la Anemia alérgica, Disglobulinemias, Endocarditis infecciosa, Enfermedad de Berger (Nefropatía por IgA), Vasculitis sistémica asociada a Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrofilos (ANCA del inglés Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies),

Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Periarteritis nodosa, Púrpura Trombótica Trombocitopénica, Síndrome de Good-Pasteur, Síndrome de Schölein-Henoch, Síndrome de Wegener, etc. Entre las causas hematológicas se encuentran: a) Enfermedades leucocitarias (Leucemia aguda y crónica, Macroglobulinemia de Waldenström, etc.); b) Enfermedades eritrocitarias (Anemia falciforme, Anemia hemolítica, Enfermedad de Vázquez, Eritromielosis, etc.); y c) Coagulopatías (Fibrinólisis, Hemofilia, Hipoprotrombinemia, Púrpura trombocitopénica, Tratamiento anticoagulante, etc.). Por su parte, entre las causas glomerulares propiamente dichas se encuentran la Enfermedad de Fabry, Glomerulonefritis rápidamente proliferativa crónica, Hematuria benigna familiar (Nefropatía de la membrana basal delgada), Hematuria recurrente, Nefritis familiar (Síndrome de Alport), etc.

En cuanto a la hematuria no glomerular (postglomerular) puede ser Tubulointersticial (intrarenal) o de las Vías urinarias (extrarenal). La

hematuria tubulointersticial puede ser debida a entidades como la Enfermedad poliquística renal, Espongiosis de la médula o enfermedad de Cacchi y Ricci, Infarto renal, Infecciones, Necrosis papilar, Nefritis balcánica, Nefropatías intersticiales por reflujo, pielonefritis, fármacos y abuso de analgésicos, Tuberculosis renal, Traumatismos, Tumores renales, etc. Por su parte, la hematuria de las vías urinarias puede deberse a varias causas, entre ellas: a) Congénitas (Angiomas, Hiperemias, Síndrome de Fabry venoso); b) Traumatismos (Uretra, Renal, Vesical); c) Infecciones (Cistitis, Papilitis, Parasitosis, Pielonefritis, Prostatitis, Tuberculosis); d) Vasculares (Angiomatosis circoidea, Embolia de arteria renal, Fístula arteriovenosa, Síndrome de cascanueces, Trombosis de arteria renal); e) Cuerpos extraños (Cateterismos, Litiasis); f) Tumores (Carcinomas, Hemangioma, Hemangiopericitoma, Hiperplasia benigna de próstata, Reninoma); g) Malformaciones (Patología quística); h) Enfermedad de contigüidad (Infecciosa, Tumoral); i) Hematuria ex

vacuo (Descompresión brusca de la vejiga después de su distensión severa y mantenida (globo vesical); y j) Iatrogenia (Cirugía, Irrradiación, Quimioterapia) ⁴⁵.

En la hematuria glomerular, los glóbulos rojos llegan al espacio urinario y la orina, provenientes de un glomérulo renal alterado debido a trastornos (heredados, congénitos o adquiridos), que afectan la arquitectura e integridad de la barrera de filtración glomerular. En estos trastornos, los eritrocitos atraviesan la barrera glomerular alterada, y alcanzan la capsula de Bowman y el lumen tubular, experimentando alteraciones en su tamaño, forma y contenido citoplasmático, que dan lugar a la aparición de dismorfias y a la hematuria dismórfica. Aunque los mecanismos no están totalmente dilucidados hoy en día, se presume que todas aquellas enfermedades que alteren la eficacia aislante de la unión yuxtacelular o desmosoma de las células endoteliales glomerulares sería el primer escalón para el paso de los hematíes. La desnaturalización de los filamentos de actina del desmosoma provocada por la

patología induce a una pérdida en la firmeza de la unión intercelular y a la aparición de “grietas” o “huecos” que favorecen el escape de hematíes. Otros factores facilitadores secundarios obedecen a cambios en la permeabilidad de la membrana basal del glomérulo y la degradación de la delicada malla formada por las células epiteliales podocitarias del glomérulo, lo que tiene como consecuencia, dada la hiperpresión intra-arteriolar, al paso más o menos forzado de hematíes a través de sus estructuras. A causa de la delicada configuración de los hematíes, en su camino al espacio de Bowman, sufren alteraciones estructurales-morfológicas de causa mecánica (mediadas por el espacio físico por el cual atraviesan), osmótica (mediadas por las condiciones físico-químicas locales que alteran la osmolaridad) y tóxica (mediando por la influencia de enzimas y mediadores liberados por los fagocitos en el proceso inflamatorio adyacente), que desencadenan la destrucción enzimática del glicocalix y luego la pérdida de las proteínas del esqueleto

de la membrana de los eritrocitos^{46,47,48}.

La hematuria glomerular, muchas veces, aunque no siempre se caracteriza por la aparición de cilindros eritrocitarios y/o hemáticos. Durante los trastornos glomerulares, los hematíes que pasa al líquido tubular pueden ser atrapados en un molde cilíndrico de proteína Tamm-Horsfall, que gelifica dando lugar a la formación de cilindros eritrocitarios⁴⁹.

La proteína Tamm Horsfall, que es una glucoproteína secretada por las células tubulares de la porción ascendente del Asa de Henle y el túbulo contorneado distal, en una tasa relativamente constante. Normalmente la proteína Tamm-Horsfall se excretan a una tasa constante de entre 25 y 50 mg/24 h; por lo que es el derivado proteico más abundante en la orina de sujetos normales y está presente en los riñones de todos los mamíferos placentarios. Entre sus propiedades físico-químicas exhibe la capacidad de polimerizarse dando lugar a geles hidrofílicos de pesos moleculares altísimos y con gran contenido acuoso que recubren y tapizan todos los

epitelios del árbol urinario (columnar, transicional y escamoso), con varios micrones de espesor⁵⁰.

La capacidad de gelificación de la Proteína Tamm Horsfall se incrementa por varios factores entre los que destacan un pH urinario excesivamente bajo, osmolaridad urinaria elevada (entre 200 y 400 mOsm/kg), aumento de la concentración de las proteínas (Albúmina, Bence Jonnes, mioglobina, hemoglobina, etc.), iones (calcio, sodio, etc), elementos y/o detritos (leucocitos, hematíes, células epiteliales tubulares, etc.) o solutos (medio de contraste radiográfico, etc) y/o una disminución de la tasa de flujo urinario (estasis urinaria). Cualquiera de estas condiciones favorece la precipitación y gelificación de la proteína Tamm Horsfall y por ende, la formación de cilindros tubulares^{51,52}.

Los cilindros eritrocitarios que se forman durante la hematuria glomerular posee una matriz hialina, que contienen eritrocitos libres intactos y un color que varía de amarillo a pardo. Cuando estos cilindros se envejecen principalmente dentro de la luz tubular de la nefrona

debido a la estasis urinaria, los eritrocitos contenidos en el interior de los cilindros se lisan y liberan hemoglobina, dando lugar a la formación de cilindros hemáticos, los cuales poseen una matriz cérea, que contiene glóbulos rojos y grumos de hemoglobina de aspecto granular y un color que varía del rojo ladrillo a pardo⁵³.

Otro parámetro que generalmente acompaña a la naturaleza glomerular de la hematuria es la proteinuria⁵⁴. Según la Sociedad Internacional de Nefrología, la proteinuria es un término general que define la presencia de cantidades aumentadas de proteína en la orina, referidas a concentraciones superiores a los 150 mg/24 (150 mg en muestras de orina cronometradas d 24 horas) o 10 mg/dl (trazas en muestras de orina parcial de primera micción de la mañana o aleatoria) en adultos⁵⁵. En niños este criterio varía según la edad y el peso. En neonatos (<30 días) es de 145 mg/m²/24 h, en lactantes (1 año), 110 mg/m²/24 h y en niños (2 a 10 años), 85 mg/m²/24h^{56,57}.

La proteinuria puede reflejar una pérdida anormal de proteínas

plasmáticas debido a: a) aumento de la permeabilidad glomerular a proteínas de gran peso molecular (albuminuria o proteinuria glomerular), y b) reabsorción tubular incompleta de proteínas de bajo peso molecular filtradas normalmente (proteinuria tubular), o proteínas de bajo peso molecular filtrada en elevadas concentraciones (proteinuria de sobreproducción, como cadenas ligeras de inmunoglobulina). La proteinuria también puede reflejar una pérdida anormal de proteínas derivadas del riñón (constituyentes de las células tubulares renales debido a daño tubular), y del tracto urinario inferior⁵⁸.

En condiciones normales, la orina normal contiene muy poca cantidad de proteínas, que consisten principalmente en proteínas séricas filtradas en forma selectiva a nivel glomerular y otras proteínas producidas y secretadas en las vías genitourinarias. La concentración urinaria de las proteínas depende de la carga de proteínas filtradas y la eficiencia de los procesos de reabsorción tubular. La carga de proteínas séricas depende de la

integridad de la barrera de filtración glomerular y de la concentración plasmática de proteínas. Las proteínas filtradas son reabsorbidas de forma saturable a nivel tubular mediante procesos de endocitosis mediados por receptor, por lo que sólo una porción de la carga filtrada aparece finalmente en la orina. Entre las proteínas normales de la orina se encuentran la albúmina que representa alrededor de un tercio de todas las proteínas encontradas en este líquido en los adultos y hasta dos tercios en los niños. Las globulinas séricas se filtran en menor proporción, principalmente alfa 1 y 2, junto con pequeñas proporciones de beta y gamma globulinas. Además de las proteínas procedentes del filtrado glomerular, en la orina existen proteínas tubulares como la proteína Tamm Horsfall y otras proteínas provenientes de las secreciones propias del aparato genitourinario (prostáticas, seminales, etc) ⁵⁹.

El movimiento de las proteínas a través de la barrera de filtración glomerular es regulada por varios factores, incluyendo la tasa de flujo plasmático glomerular, fuerzas

hidrostáticas y oncóticas, el tamaño molecular, las cargas y configuración de las proteínas, así como las propiedades intrínsecas de la membrana filtrante glomerular, la cual está compuesta por el endotelio vascular, la membrana basal glomerular y el epitelio visceral o glomerular constituido por los podocitos con sus pedicelos ⁶⁰.

La barrera para la filtración glomerular es apropiada para la albúmina, sin embargo, progresivamente, proteínas pequeñas son filtradas incrementando la cantidad. La mayoría de las proteínas ultrafiltradas a nivel glomerular son reabsorbidas en el túbulo proximal. En condiciones normales, la mitad a dos terceras partes de la proteína eliminada en la orina por los niños es albúmina, mientras que una tercera parte es la combinación de globinas y proteína de Tamm-Horsfall. Esta proporción se invierte en adultos ⁶¹.

La proteinuria glomerular, es aquella en la que existe incremento de la carga filtrada de proteínas, que satura la capacidad de reabsorción tubular en presencia de una concentración adecuada de proteínas

plasmáticas y una función tubular esencialmente normal. Este tipo de proteinuria tiene lugar debido a una perturbación en los componentes de la barrera de filtración glomerular y/o de las vías moleculares del tamizaje biológico complejo que permite altas tasas de filtración de agua, paso de moléculas pequeñas y medianas, al tiempo que restringe por completo la albúmina sérica y las proteínas más grandes⁶²; la cual implica una pérdida de proteínas plasmáticas, de tipo “selectiva” o “no selectiva”. En la proteinuria altamente selectiva existe un paso selectivo de proteínas como la albúmina hacia el filtrado glomerular. En estos trastornos, las grandes cantidades de albúminas filtradas no pueden ser completamente reabsorbidas en los túbulos renales y son excretadas en la orina. Adicionalmente, en muchos casos junto a la albúmina se pierden otras proteínas de peso y tamaño similar como la transferrina, prealbúmina y alfa 1 globulinas. Por su parte, en la proteinuria pobremente selectiva o no selectivas, existe un paso no selectivo de proteínas, por lo que en la orina no sólo aparece

albúmina y globulinas de similar tamaño y forma, sino también proteínas séricas grandes como alfa 2 macroglobulinas y betalipoproteínas, de más alto peso glomerular⁶³.

La cantidad de proteínas que aparecen en la orina por patología glomerular generalmente es marcada, pudiendo variar entre 150 mg/24 horas a 40 gr/24 horas, con valores mayores a 3,5 gr/24 horas, como ocurre en el síndrome nefrótico (en el cual la proteinuria cursa junto a hipoalbuminemia, edemas, dislipidemia, mayor riesgo a infecciones e hipercoagulabilidad), o con valores variables menores a 3,5 gr/24h, como ocurre en el síndrome nefrítico (en el cual la proteinuria cursa junto a hipertensión arterial, hematuria y oliguria)⁶⁴.

En muchos casos, la hematuria glomerular puede asociarse a una proteinuria mínima de escasa significación clínica (trazas o positivo 1+ en tiras reactivas comerciales para uroanálisis), o a una proteinuria significativa (igual o mayor a 100 mg/dl o positivo 2+ en tiras reactivas comerciales para uroanálisis). Por ello, la búsqueda de la proteinuria en

los cuadros de hematuria glomerular debe ser reiterada, ya que un único hallazgo negativo no excluye su demostración ulterior ⁶⁵.

En relación a la hematuria no glomerular se presentan debido a una alteración y disrupción del uroepitelio producida por irritación, inflamación o invasión; debida a medicación, infección, quistes, cálculos, cuerpos extraños, trauma, malignidad, infartos, malformaciones arteriovenosas y alteraciones de la coagulación, entre otros; que afectan los túbulos renales, intersticio renal y/o vías urinarias ⁶⁶.

En la hematuria no glomerular, el origen del sangrado es postglomerular, por lo que los eritrocitos encontrados son “eumórficos” o “isomórficos”, es decir, presentan una forma, tamaño y contenido citoplasmáticos normal, iguales o similares a los hematíes sanguíneos, por lo que la hematuria presente en este tipo de cuadros es eumórfica o isomórfica ⁶⁷. Incluso en patologías o desórdenes que afectan los túbulos o al intersticio del parénquima renal (pero no así el glomérulo); como las nefropatías intersticiales agudas (por pielonefritis

aguda o inmunoalergia a medicamentos) y crónicas (por pielonefritis crónicas o nefropatía por analgésicos), cursan con la presencia de eritrocitos eumórficos libres y sin presencia de cilindros junto a proteinuria negativa o no significativa (menor a 100 mg/24h o positivo 2+ en tiras reactivas comerciales para el uroanálisis) ⁶⁸.

En relación a la presentación clínica, la hematuria puede ser sintomática o asintomática. En la hematuria sintomática existe la presencia de signos y síntomas de enfermedad sistémica, nefrológica o urológica. Los síntomas que acompañan la hematuria pueden ser inespecíficos (fiebre, pérdida peso, malestar, etc.) extrarrenales (anemia, erupción cutánea, purpurea, artritis, ascitis, traumatismos, etc.) o relacionado con enfermedad renal y de las vías urinarias (edema, hipertensión arterial, oliguria, anuria, poliuria, polaquiuria, disuria durante o al final de la micción, urgencia miccional, sensación de pesadez o tracción en el flanco o región lumbar, dolor lumbar, balanitis, globo vesical, etc.). Cuando la hematuria es

sintomática y no se acompaña de la presencia de otra anormalidad urinaria, como por ejemplo proteinuria ni cilindros eritrocitarios/hemáticos, es conocida como hematuria aislada, mientras que la hematuria que se acompaña de alguna otra anormalidad urinaria y/o síntomas, es llamada hematuria asociada. Generalmente, la presentación de la hematuria incluye a la Hematuria microscópica aislada, hematuria microscopia asintomática asociada a proteinuria, hematuria microscópica sintomática, hematuria macroscópica sintomática y hematuria macroscópica asintomática ⁶⁹.

Clínicamente la hematuria glomerular suele por lo general ser asintomática, aunque en algunos casos puede presentarse de forma sintomática, acompañada de signos y síntomas inespecíficos, extrarenales o de enfermedad renal ⁷⁰. La hematuria glomerular puede ser inicialmente macroscópica para hacerse microscópica tras un tiempo de evolución, o presentar siempre un carácter exclusivamente microscópico. Generalmente, los niños presentan episodios de hematuria macroscópica más

frecuentes que los adultos, mientras que la microhematuria es más común en adultos ^{71,72}. Así mismo, este tipo de hematuria puede aparecer en un episodio único o cursar de forma recurrente, aunque también puede adoptar un carácter permanente y convertirse en un hallazgo persistente en muestras seriadas a través del tiempo ⁷³.

La nefropatía por IgA, es la causa más frecuente de hematuria glomerular, que se puede presentar a cualquier edad, con una clínica extremadamente variable pero generalmente acompañada de episodios de hematuria macro y microscópica asintomáticos ⁷⁴. En esta patología, aproximadamente la mitad de los pacientes se presentan con brotes de hematuria macroscópica, mientras que la otra mitad lo hace con microhematuria. Los brotes macroscópicos de hematuria son más comunes en las etapas iniciales de manifestación del trastorno y en los niños ⁷⁵. Generalmente, la hematuria macroscópica es recurrente y transitoria, concomitante con infecciones de las mucosas, generalmente en el tracto respiratorio

y ocasionalmente en el tracto gastrointestinal. Adicionalmente, puede surgir una proteinuria intermitente hasta hacerse persistente, hipertensión arterial y evolución a una insuficiencia renal crónica ⁷⁶.

De forma clásica, cuando la hematuria glomerular es macroscópica se presenta con un color que oscila entre el rosado a marrón-negro, el cual es evidente de forma homogénea durante toda la micción en ausencia de coágulos. Tanto en cuadros microscópicos como macroscópicos, se acompaña muchas veces de proteinuria en grado variable, aunque generalmente cuando la proteinuria está presente, su concentración es significativa, es decir, posee concentraciones por encima de 100 mg/dl (positivo 2+ en tiras reactivas comerciales para uroanálisis). La morfología de los glóbulos rojos en la hematuria glomerular es dismórfica, la cual muchas veces suele acompañarse de cilindros eritrocitarios y/o hemáticos, evidenciados durante el análisis de los elementos formes urinarios ⁷⁷.

Normalmente, las pruebas iniciales del laboratorio clínico para la evaluación y diagnóstico etiológico de la hematuria glomerular incluyen examen simple de orina (con reporte de la morfología de eritrocitos), hematología completa, creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo, Índice de filtración glomerular calculado, electrolitos séricos, relación proteína/creatinina en orina, albuminuria y proteínas en orina de 24 horas, entre otras. Además, se pueden incluir otras pruebas como los anticuerpos antinucleares, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, anticuerpos antimembrana basal glomerular, inmunoglobulinas plasmáticas, niveles séricos de complemento (C3 y C4), títulos de anticuerpos antiestreptolisina O, el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina, serología para hepatitis B y C, y Virus de Inmunodeficiencia humana, mientras que la indicación de biopsia renal queda reservada a casos muy seleccionados, en los que existe proteinuria masiva y/o persistente,

disfunción renal o hipertensión arterial^{78,79}.

A diferencia de las hematurias glomerulares las hematurias no glomerulares pueden ser ocasionalmente sintomáticas. Además, muchas pueden ser microscópica pero también macroscópica⁸⁰. La hematuria no glomerular representa alrededor del 90% de todas las hematurias⁸¹. Dentro de las entidades causales más frecuentes de hematuria no glomerular se encuentran la hiperplasia prostática benigna, la infección del tracto urinario, la urolitiasis por anomalías metabólicas (hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria), los tumores malignos (carcinoma de células de transición, carcinoma renal (tumor de Wilms en niños) y, cáncer de próstata), la enfermedad quística renal y las patologías túbulo-intersticiales renales⁸².

Genalmente, la hematuria no glomerular cuando es macroscópica se caracteriza por la presencia de un color rojo vivo, el cual puede presentarse al inicio, al final o durante toda la micción, frecuentemente con presencia de coágulos. Tanto en

cuadros microscópicos como macroscópicos, generalmente la proteinuria es negativa o no significativa (concentraciones por debajo de 100 mg/dl (inferiores a positivo 2+ en tiras reactivas comerciales para uroanálisis). La morfología de los glóbulos rojos en la hematuria no glomerular es eumórfica, caracterizada por la presencia de eritrocitos “normales” libres, en ausencia de cilindros eritrocitarios y/o hemáticos⁸³. Casi siempre, en este tipo de hematuria está indicada el uroanálisis y el urocultivo para aquellos casos sugestivos de infección bacteriana de las vías urinarias altas o bajas, en presencia o no de litiasis renal. Así mismo, en los cuadros de urolitiasis, además se incluye la determinación de ácido úrico y calcio sérico y en orina de 24 horas. Adicionalmente, se indica Antígeno Prostático Específico Total y Libre (PSA Total y Libre), imagenología, citoscopia, citología de orina y biopsia. En relación a la imagenología, la investigación se inicia con una radiografía simple del aparato urinario y una ecografía abdominal completa, y en una fase posterior se completa

según se requiera con una urografía intravenosa, una tomografía axial computarizada (TAC) y una resonancia magnética nuclear (RMN). Algunos casos especiales necesitan estudio de la vascularización renal mediante aortoarteriografías selectivas, Divas, angiorrsonancia, angio-TAC o angiogramagrafía, pruebas que son definitivas para establecer el diagnóstico, mientras que en otros casos será la biopsia renal la que determine la etiología ^{84,85,86}.

La evaluación de la hematuria no revela el sitio de origen ni la causa de la misma en aproximadamente el 61 a 77% de los casos ⁸⁷. Existen cuadros de hematuria que no presentan indicios de sangrado glomerular, y en los cuales tanto la evaluación nefrológica como urológica resultan negativa, por lo que son denominadas “hematuria idiopática” ⁸⁸. Entre el 1 y 3% de estos casos, desarrollarán enfermedad maligna del tracto genitourinario, durante los primeros tres años de seguimiento luego del primer episodio de hematuria. En base a ello, la AUA recomienda el seguimiento de todos los pacientes con hematuria de evaluación inicial

negativa, mediante uroanálisis y citología urinaria a los 6, 12, 24 y 36 meses después del estudio inicial. Si en los controles se detecta algún signo de sangrado glomerular, el paciente deberá remitirse al nefrólogo. Si por el contrario el paciente desarrolla signos y síntomas de sangrado postglomerular o tiene reportes de citología positiva o atípica o síntomas urinarios irritativos sin infección, requerirá nuevamente una evaluación urológica completa. Finalmente, si al cabo de los tres años no se presenta ninguna de las condiciones anteriormente mencionadas, no se recomienda ningún monitoreo adicional ⁸⁹.

La hematuria, principalmente de tipo microscópica o hematuria no visible, puede ser un hallazgo casual que surja en un análisis de rutina, durante el examen simple de orina. Sin embargo, en otros casos sobretodo de presentación macroscópica o hematuria visible, el uroanálisis puede ser la prueba confirmatoria de su existencia ⁹⁰. Luego de hallar y/o confirmar una hematuria microscópica o macroscópica, el siguiente paso en el manejo médico de la misma

consiste en establecer su posible origen, ya que el procedimiento médico posterior en relación al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la patología causal depende en gran medida del origen de la hematuria, es decir, si esta es de origen glomerular o no glomerular. Es en este punto, es donde la correcta interpretación de los resultados obtenidos del uroanálisis cobra gran importancia, permitiendo muchas veces orientar no solo el origen del sangrado (glomerular o no glomerular), sino también el diagnóstico etiológico en relación a la patología causal ⁹¹.

Existen varios parámetros del análisis físico, químico y forme de las muestras parciales de orina, cuya correcta interpretación permite la orientación del origen y el diagnóstico etiológico de la hematuria, así como una eficaz y eficiente evaluación de la hematuria durante el control y seguimiento de los pacientes con patologías renales y/o de las vías urinarias progresivas ⁹²; los cuales revisaremos detalladamente en el presente manuscrito.

DESARROLLO

a. Parámetros físicos

1) Aspecto

El aspecto de la orina se examina mediante visualización de la muestra, y puede ser límpido, ligeramente turbio o turbio, dependiendo del grado de turbidez de la muestra ⁹³. En la hematuria macroscópica, la orina siempre es turbia. Sin embargo, en la hematuria microscópica el aspecto de la muestra puede variar de ligeramente turbio a turbio, dependiendo de la cantidad y el tipo de elementos formes presentes en la muestra. Las muestras de orina microhematúricas serán más turbias en la medida que estén presenten más eritrocitos y estos a su vez, se acompañen de otros elementos formes como cilindros, leucocitos, bacterias, células epiteliales, mucina, lípidos, cristales, espermatozoides, etc. ⁹⁴.

b) Color

Al igual que el aspecto, el color de la muestra de orina se evalúa mediante visualización de la muestra.

El color amarillo de la orina normal se debe a la presencia del pigmento urocromo, proveniente del metabolismo endógeno, cuya cantidad de producción, aunque depende del estado metabólico del organismo, generalmente en condiciones normales se produce en tasa constante, por lo que la intensidad del color amarillo en la muestra de orina reciente puede dar una estimación macroscópica de la concentración de la orina ⁹⁵.

El color rojo es el color que la sangre da a la orina, pero en la hematuria macroscópica este puede variar de rosado a negro dependiendo de la cantidad de sangre, el pH de la orina y el periodo de contacto. Cuando la hematuria macroscópica es relativamente escasa, la orina será rosada pálida como “agua de lavar carne”, independientemente de que tenga origen glomerular o no. Cuando la hematuria es de origen glomerular o renal generalmente suele tener una tonalidad más pardo-oscura como “agua de té” o “coca-cola” en ausencia de coágulos, debido a la oxidación de la hemoglobina de los glóbulos rojos a metahemoglobina, gracias al pH ácido

de la orina (el pH ácido de la orina desnaturaliza la hemoglobina y permite la oxidación del hierro del grupo hem), y un mayor tiempo de contacto entre glóbulos rojos y la orina, durante el tránsito de los mismos desde el glomérulo a través de los túbulos de la nefrona y el tracto urinario.

Por su parte, cuando la hematuria es no glomerular y pertenece a las vías urinarias el color suele tener una tonalidad rojiza más viva o brillante, a veces con presencia de coágulos. El color rojo de la orina también puede darse por la presencia de alimentos (remolachas, moras, colorantes, Fármacos (salicilatos, ibuprofeno, metronidazole, hierro, sorbitol, fenotiacinas, nitrofurantoína, sulfasalacinas, acetofenitidina, azatioprina, antipirina, desferroxamina, fenolftaleína, infección urinaria (*Serratia mercenscens*) y en la hemoglobinuria, mioglobinuria, porfirinuria y alcaptonuria (ácido homogentísico). En los casos de hemoglobinuria y mioglobinuria, las muestras suelen tener una tonalidad pardo-oscura o marrón (por oxidación de la

hemoglobina o mioglobina), y el análisis químico arroja un resultado positivo para hemoglobina en tiras reactivas comerciales para el uroanálisis al igual que la hematuria, sin embargo, las muestras suelen tener un aspecto menos turbio, y además, no existe la presencia de eritrocitos en cantidades anormales en el sedimento urinario ⁹⁶.

c) Densidad

La densidad se define como la gravedad específica de una sustancia comparada con la de un volumen igual de agua destilada (1,000), a una temperatura específica. Ya que la orina es en realidad agua que contiene sustancias disueltas, la densidad de la orina es una medida del número y tamaño (peso) de las sustancias disueltas en la muestra, que refleja el grado de concentración de la muestra de orina y de la capacidad que tiene el riñón para concentrarla. Las partículas grandes y densas como las proteínas, la glucosa y los pigmentos (como la hemoglobina), elevan la densidad de la orina, así como las moléculas de urea que contribuyen más con la densidad que las moléculas más

pequeñas. La densidad urinaria específica en muestras normales al azar puede variar entre 1.003 a 1.030 (1,000 a 1,040 g/ml), sin embargo, la mayoría de las muestras normales de orina al azar tienen una densidad entre 1.010 y 1.025 en los adultos y de 1.005 a 1.015 en los recién nacidos y lactantes. En muchos casos la hematuria se acompaña de densidades urinarias normales o elevadas, sin embargo, en algunos pacientes que cursan con glomerulonefritis oligúrica o nefritis intersticial, entre otros cuadros, la hematuria se puede presentar junto a hipotonicidad. Durante el examen simple de orina realizado por método manual, la densidad es determinada mediante el uso de tiras reactivas comerciales para el uroanálisis, y pruebas confirmatorias ⁹⁷.

Las tiras reactivas comerciales para uroanálisis son métodos de química seca, que consisten en una cinta plástica que posee almohadillas absorbentes impregnadas de sustancias químicas, sobre las cuales se da a lugar la detección de la densidad y los parámetros químico urinarios. Cada almohadilla

absorbente de la tira reactiva permite la detección de un parámetro físico-químico específico, mediante el desarrollo de una reacción de color, que se origina cuando el compuesto particular, disuelto en la muestra de orina, entra en contacto con los reactivos impregnados en el papel absorbente de la tira reactiva⁹⁸⁻¹⁰⁹. La lectura de las reacciones de color desarrolladas en las tiras reactivas puede realizarse de forma visual o a través de autoanalizadores, automáticos y semiautomáticos basado en el principio de reflectometría. En la lectura visual, las reacciones de color se interpretan comparando el color obtenido en la almohadilla impregnada de la muestra con la escala gráfica de colores semicuantitativa proporcionada por el fabricante, basada en la proporcionalidad entre el desarrollo de color y la concentración de los analitos presentes en la muestra de orina. Por su parte, la lectura instrumental de las tiras reactivas se basa en el principio de fotometría de reflexión y mide la intensidad de las reacciones en cada una de las almohadillas absorbentes¹¹⁰.

La determinación de la densidad por tiras reactivas comerciales para el uroanálisis, se fundamenta en la medición de la concentración iónica de la orina, basada en el cambio del pKa (constante de disociación) de polielectrolitos (polivinil 90ter) en relación a la concentración iónica de la orina. Los polielectrolitos contienen grupos ácidos que se disocian en proporción al número de iones de solución y los iones H⁺ liberados reducen el pH que induce un cambio de color en un indicador de pH, de forma que el test depende del cambio de pKa aparente del polielectrolitos en relación al potencial iónico. El test detecta los componentes iónicos de la orina, mientras que componentes no iónicos como la glucosa o la urea no son determinados. Además, el sistema está amortiguado con un buffer a pH 3, de manera que el cambio de color del indicador es debido a un cambio de pKa y no al pH de la orina. La mayoría de las tiras reactivas comerciales permiten detectar un rango de 1,000 a 1,035 de densidad urinaria en intervalos de 0,005, en un tiempo que oscila entre 45 y 60 segundos luego que se

humedece la tira reactiva con orina. Las orinas “muy” alcalinas, por arriba de 6,5 de pH, producen lecturas falsas bajas por interferencia con el cambio de pKa, mientras que valores elevados de glucosa, cuerpos cetónicos y proteínas (entre 100 a 750 mgdl), originan lecturas de densidad urinaria más elevadas, por lo que se recomienda para estos casos emplear pruebas confirmatorias para el análisis de la densidad de la orina ¹¹¹.

Una de las pruebas confirmatorias más populares para llevar a cabo la confirmación de la densidad urinaria durante el examen simple de orina, está basada en el principio de la refractometría, a través del cual determina la concentración de las partículas disueltas en la solución, mediante la medición del ángulo o índice de refracción. La refractometría consiste en una comparación o relación entre la velocidad de la luz en el aire y en la solución que se está estudiando, entendiendo que la velocidad de la luz en la solución dependerá de las partículas disueltas, y determinará el ángulo en el que la luz pasa a través de la solución. La refracción es el cambio de dirección

que experimenta una luz al pasar de un medio material a otro. Solo se produce si la luz incide oblicuamente sobre la superficie de separación de los dos medios, y si estos medios tienen índices de refracción distintos, ya que la refracción se origina en el cambio de velocidad que experimenta la luz ¹¹².

El refractómetro clínico es el instrumento que utiliza este principio para determinar la densidad urinaria, en el cual se mide el ángulo que se forma cuando la luz atraviesa la solución contenida entre un prisma, convirtiendo matemáticamente el índice de refracción en valores de densidad. El ángulo de refracción de la orina es determinado cuando el ángulo de incidencia de la radiación es de 90° respecto de la recta perpendicular a la interfaz de separación entre el aire, y la orina, de índice de refracción desconocido. La escala del refractómetro permite detectar densidades de 1,000 a 1,035 a intervalos de 0,005. Las muestras de orina con densidades elevadas, cuya densidad resulte ser mayor a 1,035 deben ser diluidas, y volver a ser procesadas para una determinación

verás. Las proteínas y glucosa disueltas en la orina incrementan la densidad, por lo que es necesario realizar corrección de lecturas, restando: 0.003 unidades por cada 100 mg/dl de proteínas y 0.004 unidades por cada 1.000 mg/dl de glucosa en orina. De igual forma, los medios de contrastes radiográficos, minerales y dextrán, producen lecturas desproporcionadamente elevadas ^{113,114}.

b. Parámetros químicos

En la práctica diaria el análisis químico de la orina se realiza a través del uso de tiras reactivas comerciales para el uroanálisis y pruebas confirmatorias, que permiten la cualificación (positivo o negativo), semicuantificación (negativo, trazas, positivo 1+, 2+, 3+, o 4+) y cuantificación (5.0, 6.0, etc.) de parámetros bioquímicos de importancia clínica como el pH, proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, hemoglobina, bilirrubina, urobilinógeno, nitritos y esterasa leucocitaria ¹¹⁵.

1) Hemoglobina

La hemoglobina es una proteína pigmentada de color rojo, contenida en los glóbulos rojos, especializada en el transporte de gases entre los tejidos. La hemoglobina transporta el oxígeno (O₂) desde los pulmones hasta el resto de los tejidos del organismo, y el dióxido de carbono (CO₂), desde los tejidos hasta los pulmones. Cuando la hemoglobina se une al oxígeno, se le llama oxihemoglobina, mientras que cuando se une al CO₂, para eliminarse por la expiración que ocurre en los pulmones, recibe el nombre de carboxihemoglobina.

La hemoglobina es un tetrámero constituido por cuatro subunidades, cada una de las cuales está conformada por una molécula proteica globina y un grupo hem. El grupo hem está constituido por un anillo tetrapirrólico, conformado por cuatro grupos pirroles unidos por puentes metenos y un átomo de hierro bivalente (ferroso Fe⁺⁺) en posición central. El átomo de hierro es el encargado de transportar directamente el O₂ y generar la oxihemoglobina de color rojo. El ión

hierro también puede encontrarse en forma férrica (Fe^{+++}), generando metahemoglobina de color marrón. Sin embargo, esta última forma representa menos del 1% de toda la hemoglobina, debido a la presencia de enzimas reductoras en el interior de los glóbulos rojo ¹¹⁶.

Como se mencionó antes, la hemoglobina puede estar presente anormalmente en la orina debido a la existencia de hematuria o hemoglobinuria, y se determina a través de tiras reactivas comerciales para el uroanálisis y pruebas confirmatorias.

La determinación de la hemoglobina mediante tiras reactivas comerciales para el uroanálisis se fundamenta en la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina. La Hemoglobina “cataliza” la descomposición del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), en agua (H_2O) y oxígeno (O_2), de forma similar a como lo hace la enzima peroxidasa. En la tira reactiva, el O_2 liberado oxida a la 3,3',5,5'-tetrametilbencidina reducida incolora (u otro agente indicador), para generar un color verde-azul proporcional a la cantidad de

hemoglobina presente en la muestra. La tira reactiva contiene 3,3',5,5'-tetrametilbencidina, H_2O_2 y un amortiguador, y es capaz de detectar 5 a 15 eritrocitos por μl de orina equivalente a 0.015 a 0.060 mg/dl de hemoglobina libre (150 a 600 $\mu g/l$). La tira reactiva permite semicuantificar de 5 a 250 eritrocitos/ μl de orina, como Trazas (5 eritrocitos/ μl), Positivo 1+ (15 eritrocitos/ μl), Positivo 2+ (25 eritrocitos/ μl), Positivo 3+ (50 eritrocitos/ μl) y Positivo 4+ (250 eritrocitos/ μl), en un tiempo de lectura que oscila entre 30 a 60 segundos luego de humedecer la tira reactiva con la orina, con una sensibilidad entre 80-95% y una especificidad entre el 95-99%.

Durante la reacción en la tira reactiva, se presenta un patrón uniforme en presencia de hemoglobina libre y un patrón moteado en presencia de eritrocitos intactos, que liberan la hemoglobina al entrar en contacto con la almohadilla reactiva. Sin embargo, ambos resultados pueden presentarse como negativos en la tira reactiva aun en presencia de glóbulos rojos y/o hemoglobina libre debido a la rápida

degradación de la actividad de pseudoperoxidasa de la hemoglobina en muestras no recientes, que incluso han sido refrigeradas entre 2 a 8 ° C¹¹⁷.

Normalmente la tira reactiva es más sensible a la hemoglobina libre en relación a los eritrocitos intactos, además, la naturaleza absorbente del papel puede captar más de 1 µl de orina, razón por la que en algunas ocasiones se presentan discrepancias al compararse el resultado de la tira reactiva con las cifras de glóbulos rojos cuantificados en el examen microscópico del sedimento urinario. Adicionalmente, esta discrepancia puede exacerbarse en presencia de muestras con más de dos (2) horas de emisión y/o pH alcalinos (≥ 6) y/o densidades muy bajas (< 1.005), debido a la lisis de los glóbulos rojos, así como en muestras incorrectamente centrifugadas en tubos de vidrio, a elevadas velocidades y/o por tiempos prolongados, ya que estas condiciones favorecen la lisis de los glóbulos rojos del sedimento urinario¹¹⁸.

Además de hemoglobina libre y contenida dentro de los glóbulos rojos, la tira reactiva puede medir mioglobina con la misma sensibilidad con la que mide hemoglobina libre. La mioglobina es una heteroproteína muscular, estructural y funcionalmente muy parecida a la hemoglobina, constituida por una cadena polipeptídica de 153 residuos aminoácidos y un grupo hemo, que contiene un átomo de hierro estado ferroso (Fe^{++}), capaz de fijar y ceder O_2 en el tejido muscular. En los cuadros por rabdomiolisis debida a esfuerzo físico (ejercicio intenso, convulsiones tonicoclónicas prolongadas, tétano, etc.), traumatismo muscular directo (trauma y lesiones graves por accidentes, síndrome de lesión por aplastamiento, lesiones y trauma por rayos o shock eléctrico, etc.), isquemia (shock, intoxicación por CO_2 , oclusión vascular prolongada en intervención quirúrgica, trombosis arterial, embolia gaseosa, crisis drepanocítica, compresión tisular por inmovilización prolongada, síndrome compartamental que bloquea el flujo sanguíneo venular y arterial, etc.); temperaturas extremas (lesión por

congelamiento, hipotermia e hipertermia en el golpe de calor, hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico, etc.), drogas, toxinas y venenos (etanol, abuso de drogas como cocaína, heroína, anfetaminas y las benzodiazepinas, entre otras; estatinas, corticosteroides, inmunosupresores, salicilatos, fibratos, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, antidepresivos, antipsicóticos y anestésicos a dosis tóxicas pero también a dosis terapéuticas), trastornos electrolíticos (hipopotasemia, hipofosfatemia, hiponatremia e hipernatremia), desordenes metabólicos (feocromocitoma, tirotoxicosis, cetoacidosis diabética, hiperaldosteronismo, enfermedad de Addison), desordenes genéticos (Enfermedad de McArdle, deficiencias de CPT1 y CPT2, citopatías mitocondriales, distrofias de Duchenne y de Becker), infecciones (estreptococos, estafilococos, salmonelas, clostridios junto a la fiebre y los mediadores inflamatorios), y desordenes autoinmunes (miopatías autoinmunes como la polimiositis y la

dematomiositis)¹¹⁹; la mioglobina puede salir de los miocitos lisados del tejido muscular al torrente sanguíneo, para luego filtrarse en el glomérulo renal y aparecer en la orina, una vez superada la capacidad de su reabsorción por parte de las células tubulares. La orina con mioglobina tiene un color marrón, debido a la oxidación de la mioglobina, y resulta en una reacción positiva para hemoglobina en tiras reactivas (falso positivo), en ausencia de glóbulos rojos en cantidades anormales en el sedimento urinario ¹²⁰.

Al igual que la mioglobinuria, las infecciones urinarias causada por bacterias peroxidasa positiva, así como la contaminación de la orina con flujo vaginal o menstrual, representan las principales causas de resultados falsos positivos en la determinación de hemoglobina por tiras reactivas. Adicionalmente, se pueden obtener resultados falsos positivos para la hemoglobina, si la orina contiene restos de antisépticos o detergentes fuertemente oxidantes como iodo-povidona o hipoclorito, procedentes del área urogenital paciente o del envase de recolección. Así mismo,

están descritas reacciones falsas negativas en la detección de hemoglobina por tiras reactivas debido a la presencia elevada de nitritos urinarios y ácido ascórbico (vitamina C) u otro agente antioxidante presente en la muestra en elevadas cantidades (como ácido úrico, etc); los cuales inhiben la oxidación y el cambio de color de la tetrametilbencidina u otro agente indicador o revelador que se empleen en la almohadilla para la reacción de la hemoglobina. De igual manera, en presencia de hematuria, un pH muy ácido (≤ 5) y densidades urinarias elevadas, reducen la sensibilidad de la prueba y pueden generar resultados falsos negativos al inhibir la lisis eficiente de los glóbulos rojos al entrar en contacto con el papel absorbente de la tira reactiva. Por último, un incorrecto mezclado de la muestra de orina, que impida que los hematíes sedimentados en la muestra entren en contacto con la almohadilla absorbente, ocasionará disminución de la sensibilidad y falsos negativos para hemoglobina en las tiras reactivas comerciales para el uroanálisis ¹²¹.

En cuanto a la determinación de la hemoglobina por pruebas confirmatorias, la más frecuentemente empleada en los laboratorios clínicos es la prueba de la bencidina (también conocida como la prueba de Adler en la ciencia forense), cuya reacción al igual que en la tira reactiva se fundamenta en la acción pseudoperoxidasa de la hemoglobina. Debido a la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, esta es capaz de descomponer el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), en agua (H_2O) y oxígeno (O_2). El O_2 liberado oxida a la 3,3',5,5'-tetrametilbencidina reducida incolora (u otra aminoferasona que actúe como agente cromógeno indicador, tal como el thevenon o piramidón), para generar un color azul oscuro o violeta debido a la oxidación de la 3,3',5,5'-tetrametilbencidina, proporcional a la cantidad de hemoglobina presente en la muestra¹²². La reacción generalmente se realiza en papel filtro, sobre el cual se coloca el sedimento urinario, luego el ácido acético (para lisar los glóbulos rojos), seguidamente el cromógeno y por último el H_2O_2 . La reacción de color se lee visualmente y se

semicuantifica en trazas, positivo 1+, positivo 2+, positivo 3+ o positivo 4+, tomando en consideración el diámetro del halo y la intensidad del color desarrollado a los 15 segundos de reacción, el cual es proporcional a la concentración de hemoglobina presente en la muestra. Debido a la incorporación del ácido acético, la prueba resulta igual de sensible para la hemoglobina libre y los glóbulos rojos intactos. Además, por esta misma razón la sensibilidad de la prueba no es afectada por el pH ácido y la densidad elevada en las muestras de orina hematóricas. Sin embargo, esta prueba es muy poco sensible para detectar hematuria microscópica, ya que no permite revelar de forma confiable concentraciones menores a 50 hematíes/por campo de alto aumento (400X). Se presentan reacciones falsas positivas por presencia de mioglobina, peroxidasas bacterianas y contaminación menstrual al igual que en las tiras reactivas. Así mismo, están descritas reacciones falsas negativas debido a la presencia de elevadas concentraciones de agentes antioxidante como el ácido ascórbico,

los cuales inhiben la oxidación y el cambio de color de la tetrametilbencidina u otro agente cromógeno indicador que se empleen en la reacción colorimétrica ¹²³ .

Pueden presentarse discrepancias entre los resultados de hemoglobina obtenidos mediante tiras reactivas y la reacción de la bencidina. Un resultado positivo en tiras reactivas conjuntamente con un resultado negativo en la prueba de la bencidina puede ser debido al límite inferior de detección de más bajo de la tira reactiva (5 glóbulos rojos/ μ l), en relación a la prueba de bencidina (50 glóbulos rojos/ μ l). Al mismo tiempo un resultado negativo o positivo más débil en la tira reactiva en relación a la bencidina puede deberse a la presencia de un pH ácido y una densidad elevada, los cuales favorece la salida del agua del interior del hematíe, así como el plegamiento de la membrana del eritrocito sobre su contenido de hemoglobina, lo cual impide una eficiente lisis de los glóbulos rojos de la orina al entrar en contacto con la almohadilla absorbente de la tira reactiva. El ácido acético en la prueba de la bencidina

permite la eficiente lisis de los glóbulos rojos bajo estas mismas condiciones de pH y densidad, otorgando mayor estabilidad y veracidad a la reacción de la bencidina en este tipo de muestras ¹²⁴.

Adicionalmente a la prueba de la bencidina, algunos laboratorios emplean la prueba de sulfato de amonio con la finalidad de diferenciar la presencia de hemoglobina de la mioglobina, esto debido a que el sulfato de amonio es capaz de precipitar la hemoglobina contenida en la muestra de orina, más no así a la mioglobina. Durante la prueba que es de tipo cualitativa, la hemoglobina precipita, generando un sobrenadante claro y un sedimento pigmentado mientras que la mioglobina no precipita, generando un sobrenadante coloreado sin precipitado o con un precipitado incoloro ¹²⁵.

2) Otros parámetros químicos

a) Proteínas

La proteinuria se define como la presencia de concentraciones elevadas de proteínas en orina, por encima de los 150 mg/24 horas, la cual

puede deberse a condiciones fisiológicas, así como patológicas, y puede presentarse de forma transitoria o persistente ¹²⁶. La proteinuria transitoria normalmente cursa con concentraciones de proteínas en orina es inferiores a 1000 mg/24 horas o 100 mg/dl, por lo que durante el examen simple de orina se presenta como trazas o positivo 1+ y desaparece en los controles sucesivos. Este tipo de proteinuria se presenta debido a causas benignas o funcionales (embarazo, ejercicio, proteinuria ortostática o postural), así como también causas patológicas muchas autolimitadas (fiebre, convulsión, deshidratación, estrés emocional, etc.) ¹²⁷. Por su parte, la proteinuria persistente normalmente cursa con concentraciones iguales o superiores de los 1.000 mg/24 o 100 mg/dl, por lo que durante el examen simple de orina la mayoría de las veces puede presentarse con positividad igual o mayor a 1+, y persiste en los controles sucesivos. En la mayoría de los casos este tipo de proteinuria se presenta por causas patológicas persistentes que afectan a:

- 1) Producción de proteínas

plasmáticas (proteinuria extrarenal por sobreflujo), como ocurre en el Mieloma Múltiple, Macroglobulinemia de Waldenström, Crioglobulinemias y Gammopatía monoclonal benigna, en los que se sobreproduce y excreta proteinuria Bence Jones (cadenas ligeras kappa y lambda de inmunoglobulinas) y/o crioglobulinas (IgM), Leucemia linfática y Linfomas, en las que se sobreproduce y excreta lisosimas, hemólisis intravascular congénita o adquirida en la que se filtran y excretan elevadas cantidades de hemoglobina libre y la rhabdomiólisis congénita o adquirida en la que se filtran y excretan elevadas cantidades de mioglobina; 2) Filtración de las proteínas plasmáticas en la barrera de filtración renal (proteinuria renal glomerular), debido a trastornos glomerulares por causas primarias o secundarias; 3) Reabsorción y/o secreción/liberación de proteínas en los tubulares renales (proteinuria renal tubular), por alteración funcional y/o estructural de los túbulos renales por causas congénitas como el Síndrome de Fanconi, Síndrome de Wilson, etc., o adquiridas por tóxicos exógenos como como antibióticos,

antiinflamatorios no esteroides (AINES) y metales pesados (cadmio, plomo, etc.), o endógenos como proteína Bence Jones, hemoglobina, mioglobina, bilirrubina, ácido úrico, etc; y 4) Producción y secreción/liberación de proteínas en las vías urinarias extrarenales (por inflamación y/o infección de las vías urinarias, etc.)¹²⁸.

Las proteínas en orina son determinadas en el uroanálisis mediante tiras reactivas comerciales y pruebas confirmatorias. La determinación de proteínas por tiras reactivas se fundamenta en el “Error Proteico de los Indicadores”, debido a que ciertos indicadores de pH cambian de color en presencia de las cargas negativas OH⁻ (“alcalinas”) de las proteínas, principalmente de la albúmina, aunque el pH del medio permanezca constante a gracias a un sistema amortiguador. Por lo general las tiras reactivas contienen un indicador (azul de tetrabromotimol o de tetraclorofenol), y un buffer amortiguador a pH 3 para conservar el pH de la orina a un nivel ácido constante. El test detecta la concentración de proteínas como

Trazas (>10 mg/dl), Positivo 1+ (30 mg/dl), Positivo 2+ (100 mg/dl), Positivo 3+ (300 mg/dl) y Positivo 4+ (>500 mg/dl), en un tiempo de lectura que oscila entre 30 y 60 segundos luego de humedecer la tira reactiva con orina, con una especificidad entre 97-100% y una sensibilidad entre 32-46% para todas las proteínas y de 90-95% para la albúmina ¹²⁹. El valor de 30 mg/dl generalmente se establece como el primer color de comparación positivo, ya que las proteinurias patológicas frecuentemente se encuentran por encima de esta cifra. Las tiras reactivas son más sensibles a la albúmina y en menor proporción a las globulinas (transferrina, inmunoglobulinas, etc.), mientras que no son capaces de detectar proteínas tubulares como la alfa-1-microglobulina, la proteína unidora de retinol y beta-2-microglobulina así como tampoco proteínas Bence Jones o Tamm Horfall, por lo que la presencia de las mismas debe confirmarse empleando otros métodos semicuantitativos y cuantitativos ¹³⁰.

En la determinación de proteínas mediante tiras reactivas se presentan resultados falsos negativos en

presencia de orinas muy diluidas y falsos positivos en muestras muy concentradas. También se presentan resultados falsos positivos en muestras muy alcalinas (porque exceden la capacidad del sistema amortiguador de pH), y en muestras en las que se prolonga el contacto tira reactiva-orina (porque se diluye el sistema amortiguador de pH), produciendo un cambio del indicador por efecto del pH alcalino de la muestra. Adicionalmente, se pueden presentar resultados falsos positivos por lecturas extemporáneas (luego de 60 segundo después de humedecer la tira reactiva con orina), o por presencia de pus, hemoglobina o medios de contrastes iodados así como antisépticos (clorhexidina), que pueden estar presentes en la orina o el área urogenital del paciente. Igualmente, algunos detergentes (a base de amonio cuaternario), presentes en el envase recolector o material empleado en el procesamiento de la muestra, pueden generar resultados falsos positivos ¹³¹.

La confirmación de la presencia de proteínas en las muestras parciales de orina durante el uroanálisis se realiza

mediante métodos semicuantitativos fundamentados en la precipitación de proteínas por acción de ácidos o sales. Existen diversos ácidos que se pueden emplear para precipitar proteínas urinarias, como el ácido sulfosalicílico, tricloroacético, nítrico y acético. Sin embargo, se prefiere el ácido sulfosalicílico debido a que no requiere de calentamiento para lograr la precipitación de las proteínas en la muestra de orina. El Ácido Sulfosalicílico al 20% disminuye el pH del medio por debajo del punto isoeléctrico de las proteínas, por ende, las proteínas se cargan positivamente (precipitante catiónico) y son capaces de formar enlaces salinos con los ácidos (aniones precipitantes), formándose de esta manera sales insolubles que precipitan y que pueden visualizarse macroscópicamente y semicuantificarse según el grado de turbidez como Negativo (No hay turbidez, concentración de proteínas < 10 mg/dl), Trazas (Turbidez tenue, concentración de proteínas ≥ 10 mg/dl), Positivo 1+ (Turbidez no granular, concentración de ≥ 30 mg/dl), Positivo 2+ (Turbidez granular,

concentración de proteínas ≥ 100 mg/dl), Positivo 3+ (Turbidez considerable con aglutinación, concentración de proteínas ≥ 300 mg/dl) y Positivo 4+ (Nube densa de masas aglutinadas de gran tamaño que pueden solidificarse, concentración de ≥ 500 mg/dl). La prueba es más sensible a la albúmina en relación a las globulinas al igual que la tira reactiva, sin embargo, a diferencia de la tira reactiva puede detectar proteínas tubulares y proteína Bence Jones. Se pueden presentar reacciones falsas negativas en orinas alcalinas y en orinas diluidas, y reacciones falsas positivas por presencia de cristales y sales urinarias (carbonatos y fosfatos) en exceso, cantidades elevadas de hemoglobina, pus, células epiteliales y mucina, así como secreción vaginal, secreción seminal, medios de contraste radiográfico y algunos fármacos (penicilina, sulfonamidas, etc). Igualmente, existen diversas sales que pueden emplearse para la precipitación de las proteínas en las muestras parciales de orina, sin embargo, la solución ácida de sulfato de magnesio es una de las más

frecuentemente utilizadas en el laboratorio clínico. El reactivo de Robert (solución ácida de sulfato de magnesio), como cualquier otra sal en elevadas concentraciones, compete con las proteínas por las moléculas de solvente con el objeto de mantenerse solubilizadas. Debido a que la sal es mucho más soluble que las proteínas, estas se ven desplazadas de los puentes de hidrógeno con las moléculas del solvente, produciéndose reacciones intra e intermoleculares entre los grupos polares de las proteínas, que promueven su agrupación y precipitando por deshidratación por salado (precipitación por salado reversible), formándose un anillo en la interfase entre la sal y el sobrenadante (orina), que puede evidenciarse macroscópicamente y semicuantificarse como Negativo (No hay turbidez en la interfase, concentración de proteínas < 10 mg/dl), Trazas (Turbidez tenue en la interfase- anillo muy fino y muy claro-, concentración de proteínas ≥ 10 mg/dl), Positivo 1+ (Turbidez no granular en la interfase –anillo claro-, concentración de ≥ 30 mg/dl), Positivo

2+ (Turbidez granular – anillo denso-, concentración de proteínas ≥ 100 mg/dl), Positivo 3+ (Turbidez considerable con aglutinación –anillo grueso y denso-, concentración de proteínas ≥ 300 mg/dl) y Positivo 4+ (Nube densa de masas aglutinadas de gran tamaño que pueden solidificarse – anillo muy grueso y muy denso- , concentración de ≥ 500 mg/dl). Al igual que en caso de la reacción del ácido sulfosalicílico, se pueden presentar reacciones falsas negativas en orinas alcalinas y en orinas diluidas, y reacciones falsas positivas por presencia de cristales y sales urinarias en exceso, cantidades elevadas de hemoglobina, células epiteliales y mucina, así como secreción vaginal, secreción seminal, medios de contraste radiográfico y algunos fármacos (penicilina, sulfonamidas, etc) ¹³².

Pueden presentarse discrepancias entre los resultados obtenidos para la determinación de proteínas por tiras reactivas y reacciones de precipitación. Un resultado negativo en tira reactiva conjuntamente con uno positivo en reacciones de precipitación de proteínas puede ser debido a un

falso negativo en tiras reactivas por la presencia de proteínas plasmáticas distintas a la albúmina (como las proteínas Bence Jones) y/o proteínas tubulares o del tracto urinario (como la proteína Tamm Horsfall), así como un falso positivo en las pruebas de precipitación por presencia de cristales y sales urinarias en exceso, cantidades elevadas de hemoglobina, células epiteliales y mucina, así como secreción vaginal, secreción seminal, medios de contraste radiográfico y algunos fármacos (penicilina, sulfonamidas, etc. Por su parte, la presencia de una reacción positiva en tira reactiva conjuntamente con una reacción negativa en prueba de precipitación puede ser debida a la presencia de orinas alcalinas, que causan falsos positivos en tiras reactivas y falsos negativos en pruebas de precipitación de proteínas, así como debido a un falso positivo en tira reactiva por un tiempo prolongado de contacto entre la tira reactiva-orina. Así mismo, puede ser debido a una reacción falsa positiva en tira reactiva debido a lecturas extemporáneas o por la presencia de antisépticos (clorhexidina), que pueden estar

presentes en la orina o el área urogenital del paciente, o de algunos detergentes (a base de amonio cuaternario), que pueden estar presentes en el envase recolector o material empleado en el procesamiento de la muestra ¹³³.

b) pH

El pH mide la concentración de iones H⁺ urinarios y por ende, es una medida de la capacidad de acidificación renal. En condiciones normales las muestras de orina aleatorias tienen un pH entre 4.5 y 8.0, con un promedio de entre 5.0 a 6.0 para la primera micción de la mañana. El pH se encuentra alterado en los pacientes con trastornos del equilibrio ácido-base como en la acidosis metabólica por cetoacidosis diabética (con o sin nefropatía diabética), por drogas o toxinas (AINES, anfotericina B, alcohol, etilen-glicol, etc.), acidosis tubular renal e insuficiencia renal. Además, se puede encontrar alterado en las infecciones del riñón o las vías urinarias por bacterias desdobladoras de urea en amonio, y en la litiasis renal. Algunas de estas condiciones pueden presentarse con hematuria.

Es importante destacar, que el pH también puede elevarse a ≥ 7 , cuando las muestras de orina permanecen más de dos (2) horas a temperatura ambiente, por escape de CO₂ y desdoblamiento de la urea en amonio por acción bacteriana. Estos valores elevados de pH producen lisis exagerada de los eritrocitos y leucocitos, contribuyendo a la presencia de discrepancias entre resultados positivos en tiras reactivas y resultados negativos en la examinación microscópica del sedimento urinario ¹³⁴.

c) Glucosa y cuerpos cetónicos

En condiciones fisiológicas la glucosa filtrada a nivel glomerular es reabsorbida en los túbulos renales mediante transporte acoplado y transportadores de tipos saturables, por lo que no se presenta en la orina o por lo menos en una concentración apreciable. Por ende, la cantidad de glucosa que aparece en la orina depende del nivel de glucosa sanguínea, de la velocidad de filtración glomerular y del grado de reabsorción tubular. La concentración sanguínea de glucosa en la que la

carga de glucosa filtrada excede la capacidad de reabsorción tubular y aparece en la orina, es el “umbral renal” de la glucosa y corresponde a una concentración de 180 mg/dl.

En condiciones normales, se encuentran concentraciones urinarias de glucosa inferiores a 300 mg/24 o 20 mg/dl ¹³⁵. Concentraciones de glucosa por encima de estos valores pueden encontrarse debido a 1) Niveles sanguíneos de glucosa que superan el umbral renal, como la diabetes mellitus, por producción y/o secreción inadecuada de insulina, u otros estados hiperglicémicos debidos a sobreproducción de hormonas hiperglicemiantes como algunos trastornos metabólicos (Síndrome de Cushing, tiroidismo, etc.), tumores (feocromocitoma, glucagonoma, tumores del Sistema Nervioso Central, etc.) o procesos agudos o estresantes (infarto al miocardio, accidentes cerebrovasculares, hemorragias, infecciones y sepsis, asfixia, etc.); 2) Disminución de la reabsorción tubular de la glucosa como ocurre en las tubulopatías congénitas (como el Síndrome de Fanconi) o adquiridas (por tóxicos exógenos como AINES,

metales pesados, etc: y tóxicos endógenos como en la hipercalciuria, hiperuricosuria, hemoglobinuria, mioglobinuria, etc.), y en la insuficiencia renal; y 3) Incremento de la velocidad de filtración glomerular de la glucosa como ocurre en el embarazo ¹³⁶.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que representa el 90 a 95% de todos los casos de diabetes mellitus, es la causa más frecuente de aparición de glucosa en orina ¹³⁷, la cual puede presentarse con o sin la presencia de cuerpos cetónicos como el acetoacetato, beta-hidroxibutirato y la acetona, propios de la cetosis y cetonuria que se presenta en la cetoacidosis diabética, complicación aguda de la diabetes mellitus ¹³⁸.

La Diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico multifactorial que se caracteriza por la presencia de hiperglicemia causado básicamente por dos mecanismos patógenos que incluyen la resistencia periférica a la insulina y la disfunción secretora de las células β pancreáticas. Esta disfunción secretora obedece a la destrucción apoptótica de aproximadamente un 50% de la masa

normal de las células beta, así como a la pérdida del 75% de la capacidad funcional de las mismas. En la diabetes, la hiperglicemia a largo plazo genera complicaciones graves relacionadas al fenómeno de glicosilación (glicación) avanzada de proteínas, la cual produce cambios micro y macrovasculares que conducen a la disfunción de diferentes órganos y sistemas, desencadenando la aparición de complicaciones en el paciente diabético. Existe una elevada frecuencia de complicaciones crónicas asociadas a la diabetes, entre las que se incluyen nefropatía diabética. La nefropatía diabética es una enfermedad caracterizada por la presencia de procesos inflamatorios, degenerativos y escleróticos en las nefronas del riñón, debido a la presencia de una hiperglicemia persistente en el paciente diabético, asociado a otros factores de riesgo como la hipertensión y dislipidemia, entre otros ¹³⁹, la cual se presenta con albuminuria de progresión lenta con hipertensión que va agravándose, así como hematuria en un 30% de los casos ¹⁴⁰.

La determinación de glucosa mediante tiras reactivas comerciales para el uroanálisis se basa en dos reacciones enzimáticas acopladas, la primera de ellas catalizada por la glucosa oxidasa, quien en presencia de O_2 , se oxida la glucosa en ácido glucorónico y H_2O_2 . En la segunda reacción el H_2O_2 generado en la primera reacción es desdoblado a H_2O y O_2 por acción de la peroxidasa. El O_2 liberado en la segunda reacción, oxida a la tetrametilbencidina presente en la almohadilla reactiva, lo cual produce una coloración cuya intensidad es proporcional a la cantidad de glucosa presente en la muestra. El test detecta la concentración de glucosa como Trazas (>30 mg/dl), Positivo 1+ (50 mg/dl), Positivo 2+ (100 mg/dl), Positivo 3+ (300 mg/dl) y Positivo 4+ (>500 mg/dl), en un tiempo de lectura que oscila entre 30 y 60 segundos luego de humedecer la tira reactiva con orina. Se pueden presentar falsos negativos debido a la glucolisis bacteriana, principalmente cuando la muestra con bacteriuria permanece 2 horas o más a temperatura ambiente antes de ser procesada. Además, se

pueden presentar falsos positivos por elevadas concentraciones de cuerpos cetónicos (>250 mg/dl), y por la presencia de ácido ascórbico u otro agente reductor capaz de impedir la oxidación de la tetrametilbencidina ¹⁴¹. Algunas marcas de tiras reactivas han neutralizado la interferencia generada por el ácido ascórbico, incorporando una malla impregnada con yodato que cubre el papel reactivo que oxida el ácido ascórbico presente en la muestra ¹⁴².

Hoy en día algunos laboratorios clínicos confirman la presencia de glucosa y otros azúcares reductores empleando la reacción de Benedict, la cual se basa en la capacidad de la glucosa (aldohexosa) y otros azúcares, para reducir el sulfato de cobre a óxido cuproso de color rojo en presencia de álcalis y calor. Esta capacidad reside en el poder del grupo aldehído o cetona (glúcidos son aldehídos o cetonas polihidroxilados) y en el radical alcohólico CH_2OH del C_6 (hexosas), para reducir a los iones cúpricos (Cu^{++}) a óxido cuproso (Cu^+). La mayoría de los monosacáridos poseen un grupo aldehído o cetona libre, que reduce

fácilmente agentes oxidantes como el ión cúprico, el ferricianuro o el peróxido de hidrógeno. El grupo carbonilo del azúcar se oxida en medio alcalino, mientras que el agente oxidante se reduce. El reactivo de Benedict es clásicamente una solución de color azul que contiene Sulfato de cobre, carbonato de sodio y citrato de sodio. El calor hidroliza al carbonato de sodio, que desprende el CO₂ y evita la interferencia del oxígeno en la reacción de reducción. El citrato forma complejos solubles con el Cu⁺⁺ para evitar que se forme carbonato cúprico insoluble y por el contrario permite el suministro continuo de Cu⁺⁺ en la reacción de reducción. Los iones cuprosos se combinan con los iones hidroxilos (OH⁻) y forman hidróxido cuproso amarillo que por la acción del calor genera óxido cuproso rojo. El test detecta la concentración de glucosa y otros azúcares reductores (galactosa, fructosa, etc.), como Negativo (color azul con precipitado azul), Trazas (color verde oscuro, concentración de 30 mg/dl, Positivo 1+ (color verde/precipitado amarillo, concentración de 50 mg/dl), Positivo

2+ (color amarillo/precipitado amarillo, concentración de 100 mg/dl), Positivo 3+ (color naranja/precipitado naranja, concentración de 300 mg/dl) y Positivo 4+ (color rojizo con precipitado rojo, concentración de >500 mg/dl), luego de someter la mezcla de reacción (sobrenadante urinario junto a reactivo de benedict), a ebullición durante 5 minutos bajo continua observación.

Se pueden presentar falsos negativos debido a la glucólisis bacteriana, principalmente cuando la muestra con bacteriuria permanece 2 horas o más a temperatura ambiente antes de ser procesada. Además, se puede presentar “Fenómeno de cambio rápido” en presencia de elevadas concentraciones de glucosa u otro azúcar reductor, en el que la reacción experimenta un cambio de color muy rápido hasta el rojo ladrillo y luego a un verde oscuro o marrón, que si no es observado detalladamente puede tomarse como un resultado “negativo” o “dudoso”. De igual forma, se pueden presentar falsos positivos en presencia de sustancias reductoras como el ácido ascórbico, ácido úrico y salicilados, que en determinadas condiciones pueden encontrarse en

concentraciones urinarias considerables ¹⁴³.

Se pueden presentar discrepancias entre los resultados para glucosa obtenidos por tiras reactivas y la reacción de benedict. Un resultado negativo en tiras reactivas conjuntamente con un resultado positivo en prueba de benedict puede ser debido a la presencia de otro azúcar reductor distinto a la glucosa o a la presencia de agentes reductores que generan reacción falsa positiva en prueba de benedict y negativa en la tira reactiva. De igual manera un resultado positivo 4+ en tira reactiva conjuntamente con un resultado “negativo” o “dudoso” en la prueba de benedict puede indicar la presencia de un fenómeno de cambio rápido por causa de una elevada concentración de glucosa en la muestra, la cual debe diluirse y procesarse nuevamente por la prueba de benedict a fin de eliminar la discrepancia y confirmar el resultado. Igualmente, la tira reactiva puede resultar negativa y la reacción de benedict “negativa” o “dudosa” por la presencia de un fenómeno de cambio rápido por causa de una

elevada concentración de un azúcar reductor distinto a la glucosa ¹⁴⁴.

Por su parte, la determinación de cuerpos cetónicos mediante tiras reactivas, se fundamenta en una reacción química entre el acetoacetato y la acetona con el nitroprusiato de sodio, la cual genera un cromógeno de color púrpura. El test contiene nitroprusiato de sodio, glicina, fosfato disódico y lactosa y permite detectar la concentración de cuerpos como Trazas (5 mg/dl), Positivo 1+ (15 mg/dl), Positivo 2+ (40 mg/dl), Positivo 3+ (80 mg/dl) y Positivo 4+ (>160 mg/dl), en un tiempo de lectura que oscila entre 40 y 60 segundos luego de humedecer la tira reactiva con orina. La prueba no detecta betahidroxiacetato (78% de los cuerpos cetónicos) y sólo es sensible a la acetona en presencia de glicina. Pueden presentarse reacciones falsas positivas debido a la presencia de orinas pigmentadas, densidades elevadas y pH muy ácidos, así como por la presencia de fármacos como levodopa, captopril (sal sódica del ácido 2-mercaptoetanosulfónico) y otras sustancias que contienen grupos sulfhídrico ¹⁴⁵.

d) Esterasa Leucocitaria y nitritos

La esterasa leucocitaria es una enzima que está presente exclusivamente en los leucocitos polimorfonucleares, cuya actividad puede ser determinada mediante tiras reactivas comerciales para el uroanálisis. Aunque la examinación microscópica del sedimento urinario es el procedimiento de elección para la cuantificación de los leucocitos en orina, a diferencia del examen de sedimento la tira reactiva permite detectar la presencia de esterasa leucocitaria presente en leucocitos intactos, así como aquella proveniente de leucocitos lisados en la muestra que no pueden observarse en el microscopio. En la tira reactiva la Esterasa leucocitaria hidroliza el éster ácido indoxilcarbonico contenido en la almohadilla para producir indoxil, el cual reacciona con una sal diazodiun también contenida en la almohadilla, para generar un color púrpura proporcional a la cantidad de esterasa leucocitaria/leucocitos presentes en la muestra. La reacción debe leerse entre los 60 y 120 segundos una vez humedecida la tira reactiva con orina y permite estimar

semicuantitativamente la cantidad de leucocitos por μl de orina, como Trazas (10-25 leucocitos/ μl), Positivo 1+ (25-50 leucocitos/ μl), Positivo 2+ (50-75 leucocitos/ μl) y Positivo 3+ (> 100 leucocitos/ μl)^{146,147}.

Debido a que la tira reactiva puede detectar la presencia de Esterasa leucocitaria libre, proveniente de leucocitos lisados, pueden presentarse discrepancias entre el resultado obtenido y las cifras de leucocitos cuantificadas en el examen microscópico del sedimento urinario, principalmente en las muestras que permanecen a temperatura ambiente 2 o más horas antes de ser procesadas, así como en las muestras con densidades bajas y pH alcalinos, que favorecen la lisis de los leucocitos. Se pueden presentar resultados falsos positivos por contaminación de la muestra de orina con secreción vaginal o seminal. Así mismo, algunos antibióticos como la nitrofurantoina, imipenem, meropenem y ácido clavulánico pueden producir resultados positivos, mientras que otros como la tetraciclina, cefalexina, cefalotina y gentamicina pueden dar resultados falsos negativos. Así

mismo, se pueden presentar reacciones de color más débiles en presencia de concentraciones elevadas de proteínas (≥ 500 mg/dl) y de glucosa (2.000 mg /dl), así como en muestras con pH muy ácidos y densidades elevadas, que alteran la membrana del leucocito e inhiben su lisis y la liberación de la esterasa al entrar en contacto con la almohadilla absorbente. Al tratarse una reacción que mide la actividad enzimática, la muestra debe encontrarse a temperatura ambiente al momento de la realización de la prueba. Las muestras a temperaturas de refrigeración (2 a 8 °C), pueden arrojar resultados débiles o falsos negativos ^{148,149}.

El nitrito es un compuesto que se forma en la orina por reducción bacteriana del nitrato, este último constituyente normal de la orina. Las bacterias son anormales en la orina al igual que la presencia de los nitritos. No todas las bacterias tienen la capacidad de reducir el nitrato a nitrito. Las bacterias Gran positivas no reducen nitrato, pero sí las Gran negativas, entre las que se encuentran las bacterias que con mayor

frecuencia producen infecciones urinarias (Escherichia coli, Enterobacter, Aerobacter, Citrobacter, Salmonella, Klebsiella y Proteus), poseen la enzima nitrato reductasa y son capaces de reducir nitratos a nitritos. La determinación de nitritos urinarios mediante tiras reactivas se basa en la reacción de Greiss, en la que el Nitrito reacciona con una amina aromática en medio ácido para formar un complejo diazodiun que luego reacciona con el 3 hidroxí-1,2,3,4-tetrahidrobenzoquinolina para formar una quinolona con tinción azoica de color púrpura. El test es cualitativo, y detecta una concentración de nitritos urinarios superior a los 0.06-0.1 mg/dl, que puede visualizarse con cualquier grado de color entre el rosa claro y el púrpura intenso, dependiendo de la concentración de nitritos presentes, entre los 30 a 40 segundos luego de humedecer la tira reactiva con la orina. La positividad de nitritos en la orina se interpreta como la existencia de más de 100.000 UFC/ml ¹⁵⁰.

Esta prueba es bastante específica pero no muy sensible. Su especificidad varía entre el 90 y 100%, es decir, casi siempre que están

presentes los nitritos existe bacteriuria e infección en el tracto urinario, excepto en los casos en los que se presentan reacciones falsas positivas. Se pueden presentar falsos positivos en orinas pigmentadas y en muestras contaminadas con bacterias reductoras de nitrato que han permanecido 4 horas o más a temperatura ambiente antes de su procesamiento. Adicionalmente, se pueden presentar reacciones falsas positivas en la almohadilla para la detección de nitritos al dejar la cinta reactiva mucho tiempo en contacto con el aire, por lo que los recipientes contenedores de las tiras reactivas se deben cerrar inmediatamente luego que se retire la tira reactiva que va a ser utilizada. 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 de las tiras dan resultados falsos positivos para nitritos, circunstancia que frecuentemente pasa inadvertida en laboratorios clínicos con baja carga de trabajo. Por su parte, la sensibilidad de prueba para detectar bacteriuria e infección del tracto urinario es más

baja, oscilando entre el 35-85%, ya que no todas las infecciones del tracto urinario cursan con la presencia de nitritos (no se producen nitritos en las infecciones por *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Candida*, entre otros patógeno causantes de infecciones en el tracto urinario), y además existe la presencia de reacciones falsas negativas por cantidades insuficientes de Nitrato (ayuno prolongado, alimentación parenteral, dieta libre de vegetales y hortalizas); escaso contacto del Nitrato y las bacterias en el tracto genitourinario (la orina debe de permanecer en la vejiga durante mínimo 4 horas para que la prueba tenga validez, motivo por lo que se prefiere la primera micción de orina de la mañana), fuerte diuresis con evacuación frecuente de orina (por lo tanto, el tiempo de incubación de la orina en la vejiga es muy corto), administración de antibióticos que inhiban el metabolismo bacteriano, reducción del Nitrito a Nitrógeno (por excesiva cantidad de

microorganismos ó por almacenamiento prolongado de la muestra a temperatura ambiente antes de su procesamiento, situación que puede llevar a convertir los nitritos presentes originalmente en la muestra de orina a nitrógeno), excesiva cantidad de ácido ascórbico, concentraciones elevadas de urobilinógeno y pH urinario demasiado bajo ¹⁵¹.

Una prueba positiva de nitritos es un indicador confiable de bacteriuria, que resulta útil en la evaluación de pacientes con infecciones del tracto urinario asintomáticas o recurrentes, así como en pacientes con riesgo a padecer infecciones del tracto urinario (diabetes mellitus, embarazadas, menopáusicas, inmunosuprimidos, etc.). Mientras tanto, una prueba positiva de nitritos junto a una positiva de esterasa leucocitaria indica que los microorganismos están presentes en una cantidad considerable, ocasionando infección en el tracto urinario, con una sensibilidad que varía entre 68 y 88% en diferentes grupos de pacientes, aunque se considera que siempre estos

resultados positivos deben confirmarse ¹⁵².

c. Elementos formes

1) Hematíes

Los hematíes o eritrocitos son células sanguíneas que en condiciones normales aparecen en escasa cantidad en las muestras de orina, cuya presencia en cantidades anormales o hematuria, representa uno de los principales signos de enfermedad renal y del tracto urinario, aunque también puede presentarse en patologías pre-renales y condiciones fisiológicas como el ejercicio extenuante y la menstruación, ésta última por contaminación de la orina con fluido vaginal ^{153,154}.

Durante la presencia de cantidades anormales de hematíes en la orina o hematuria, principalmente aquella que se presenta de forma aislada, la valoración de la morfología de los glóbulos rojos durante el uroanálisis, puede orientar el diagnóstico etiológico (nefrológico o urológico) del sangrado ¹⁵⁵, ya que la presencia de eritrocitos isomórficos generalmente indica hematuria post-renal, mientras

que la presencia de eritrocitos dismórficos indican enfermedad renal glomerular ^{156,157}.

El término “hematuria isomórfica” se refiere a la presencia de eritrocitos de forma, tamaño y volumen normal (disco bicóncavo de 4 a 7 μ de diámetro y 2 μ de grosor, con un Volumen Corpuscular Medio (VCM) de entre 88 a 100 fL), similares a los que se encuentran en las muestras sanguíneas, que se presentan en los sangrados pots-glomerulares, mientras que la “hematuria dismórfica”, es la presencia de eritrocitos con formas, tamaños y/o volumen anormal, que se presentan clásicamente en los sangrados glomerulares ^{158, 159, 160, 161, 162,163}.

El hematíe dismórfico es un hematíe que no presenta su forma, tamaño y/o volumen normal, que proviene de la sangre que circula por el glomérulo que consigue atravesarlo hasta llegar a la orina sufriendo múltiples agresiones mecánicas, físicas y químicas. Las agresiones mecánicas (mediadas por el espacio físico por el cual atraviesan), tienen lugar en principio cuando el eritrocito atraviesa la barrera de filtración

glomerular, la cual está constituida por el endotelio fenestrado vascular cuyas células se encuentran unidas entre sí por uniones de naturaleza protéica llamadas desmosomas, la membrana basal glomerular, y la red que forman los podocitos entrecruzando sus prolongaciones a modo de tentáculos, la cual forma una especie de tamíz estrecho que impide el paso de elementos formes y moléculas de determinado tamaño y carga. Aunque el mecanismo no está totalmente dilucidado, se entiende que todas aquellas condiciones que alteran la eficacia aislante de la unión yuxtacelular o desmosoma de las células endoteliales permiten el paso anormal de los hematíes a la capsula de bowman y su consecuente cambio de forma, tamaño y/o volumen. En una gran cantidad de patologías ocurre la desnaturalización de los filamentos de actina del desmosoma, lo que provoca pérdida en la firmeza de la unión intercelular y la aparición de “grietas” o “huecos” que favorecen el escape de hematíes. Adicionalmente, pueden existir cambios en la permeabilidad de la membrana basal del glomérulo y la degradación de la delicada malla

formada por las células podocitarias, lo que trae como consecuencia, dada la hiperpresión intra-arteriolar, el paso mas o menos forzado de hematíes a través de sus estructuras y su consecuente cambio de configuración morfológica o deformación camino al espacio de Bowman. Del mismo modo, los hematíes también pueden sufrir alteraciones morfológicas por agresiones osmóticas, debidas a cambios de tonicidad y de pH de la orina en los túbulos, muchos de ellos mediados por la destrucción de células del epitelio tubular, los cuales causan tensiones internas, degradación de las proteínas de superficie, acumulación de calcio intracelular, pérdida de las proteínas del esqueleto de la membrana y hemólisis; así como agresiones químicas mediadas por el estrés oxidativo que conduce al aumento de radicales libres y dicarbonilos, que producen un aumento de los niveles de calcio intracelular y alteración multilobular de la membrana; y por las citotoxinas liberadas por los fagocitos en el proceso renal inflamatorios subyacente, los cuales generan destrucción del glicocalix, seguida de

la pérdida de proteínas del esqueleto y destrucción de la membrana citoplasmática del eritrocito ^{164, 165, 166, 167}. Por ende, los hematíes dismórficos que se observan al microscopio provenientes del glomérulo renal, pueden observarse con formas irregulares, tamaños variables y volumen corpuscular medio (VCM) generalmente (VCM) inferior al normal (60-70 fl) (Figura 1). Específicamente en relación a las formas pueden presentarse con excrescencias en su membrana a modo de gemaciones o ampollas, llamados también Acantocitos (Células G1) (Figura 2); en forma de anillo (eritrocito anular); estar vacíos porque han perdido parte de su membrana y la hemoglobina (eritrocitos vacíos); con finas prolongaciones de su membrana (eritrocitos espiculados); o una combinación de todas las dismorfías anteriores ^{168, 169, 170, 171, 172}.

Existen dismorfías “inespecíficas” de los glóbulos rojos (Figura 3), que pueden generarse in vivo a causa de distintas situaciones físico-químicas que se presentan en condiciones fisiológicas y patológicas, entre las que se encuentran osmolaridades

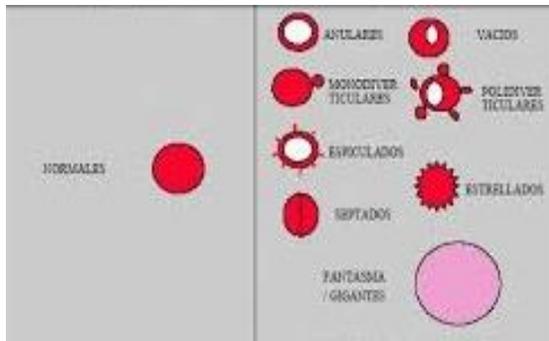


Figura 1. Dismorfías de glóbulo rojos.
Fuente: Dalet F. El sedimento urinario: que hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-148.

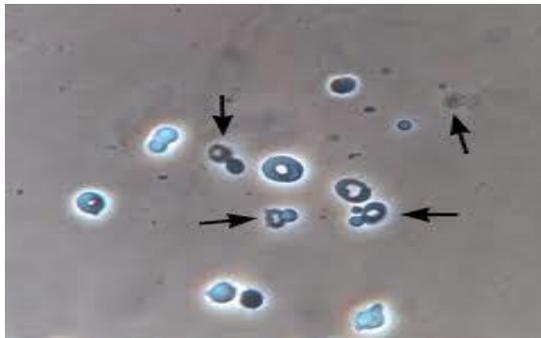


Figura 2. Acantocitos (Células G1). Microcopia de Contraste de fase (400X).
Fuente: Giovanni B. Fogazzi; Simona Verdesca; Giuseppe Garigali. Urinalysis: Core Curriculum 2008. Core Curriculum in Nephrology.2008: 51(6): 1052-1067.



Figura 3. Dismorfías de glóbulo rojos. Izquierda: Dismorfias inespecíficas de glóbulos rojos. Derecha: Dismorfias específicas de globulos rojos.

Fuente: Dalet F. El sedimento urinario: que hay de nuevo en algo tan viejo?. Act Fund Puigvert 1999;18(3):135-148.

muy bajas o muy altas de las muestras de orina (orinas hipo/hipertónicas), pH de la orina muy ácido o muy alcalino y alteraciones de los electrolitos y cationes urinarios (Ca⁺⁺), entre otras. Así mismo, algunas de estas mismas dismorfías de los hematíes pueden generarse in vitro por condiciones inadecuadas en el procesamiento de las muestras de orina entre las que se incluyen tiempo prolongado entre la recolección y el análisis de la muestra, velocidad de centrifugación de la muestra muy alta, tiempo de centrifugación elevado, centrifugación de la muestra en tubos de vidrio, resuspensión muy vigorosa de la muestra centrifugada, entre otras. Entre las dismorfías no específicas que pueden observarse debido a situaciones o condiciones físico-químicas anormales que pueden generarse in vivo e in vitro se encuentran los hematíes Estrella, Gigantes, Fantasma, Septados y Monodiverticulares^{173,174}.

En relación a estas dismorfías tenemos que las muestras de orinas hipotónicas o con pH muy alcalinos generan formas gigantes y fantasmas debido a que el líquido extracelular

ingresa al interior del hematíe, por lo que la célula se hincha dando lugar a formas muy grandes que pierden contenido de hemoglobina, que incluso pueden estallar, generando los hematíes fantasmas. Por el contrario, las muestras de orina hipertónicas, con pH muy ácidos o con hipercalciuria generan formas pequeñas y/o estrelladas, ya que el líquido del interior del hematíe sale hacia el medio exterior, por lo cual la célula se arruga, dando lugar a formas estrelladas y pequeñas. De igual manera, se pueden obtener hematíes gigantes y fantasmas cuando las muestras de orina son analizadas luego de una (1) hora posterior de su recolección, debido a la alcalinización y dilución de la muestra que permanece mucho tiempo a la intemperie, así como se pueden obtener eritrocitos estrellados y monodiverticulares cuando las muestras de orina son centrifugadas a elevadas velocidades y/o tiempo prolongados ¹⁷⁵. Es por ello, que hoy en día solo se consideran dismorfías "específicas" de origen glomerular a los hematíes Anulares, Vacíos, Espiculares y polidiverticulares y/o

una mezcla de ellos; cobrando especialmente importancia los eritrocitos llamados Acantocitos o Células G1, que son eritrocitos que presentan forma de anillo con protuberaciones en forma de vesículas, patognomónico de la lesión glomerular (no se forman in vitro con la misma frecuencia que otras dismorfias), cuya presencia mayor a 5% alcanza una sensibilidad y una especificidad para la enfermedad glomerular del 52 y el 98%, respectivamente ^{176, 177, 178, 179}.

Por lo anteriormente descrito, es importante que, al momento de la evaluación de la hematuria durante el uroanálisis, se consideren aspectos preanalíticos, analíticos y postanalíticos. En relación a los aspectos preanalíticos, se tiene que la muestra para evaluar la hematuria mediante examen simple de orina, debe ser una muestra de orina parcial recolectada por micción espontánea, ya que las muestras tomadas mediante recolección asistida mediante punción o catéter no son convenientes puesto que pueden contener globulos rojos provenientes de los microtraumas generados

durante el proceso de cateterización de la uretra o punción de la vejiga. Debe ser una muestra recolectada preferiblemente luego de ocho (8) horas de ayuno y sueño, ya que está libre de la influencia de la dieta y la actividad física, además es más ácida y concentrada por lo que permite preservar mejor los elementos formes intactos. Adicionalmente, debe recolectarse sin el período menstrual, en condiciones de asepsia previa y empleando técnica de chooro medio, para evitar contaminación con fluidos uretrales o secreción vaginal que pueden contener globuls rojos. Así mismo, la recolección debe realizarse en bolsa pediátrica en el caso de lactantes que no controlan esfínter o un urolab en el caso de adultos, los cuales deben ser de material plástico, limpio, seco, inerte y libre de interferentes, ya que el material de vidrio tiende adherir los elementos formes y no es bioseguro.

La muestra de orina parcial empleada para evaluar hematuria debe ser una muestra de emisión reciente, para evitar la lisis o alteración de la morfología de los glóbulos rojos por dilución y/o alcalinización de la

muestra dejada más de una (1) hora luego de su recolección. Por ello, una vez recolectada debe llevarse al laboratorio clínico a temperatura de 25 C, ya que la refrigeración de 2 a 8 C, puede enlentecer el metabolismo de los glóbulos rojos, pero a su vez puede inducir cambios en su morfología o lisis por alteración de la tonicidad del medio ^{180,181}.

En cuanto a los aspectos analíticos, debe procurarse la evaluación integral de los parámetros físico-químicos y formes de las muestras parciales de orina, a fin de orientar el origen y permitir el diagnóstico etiológico de la hematuria.

En relación al análisis físico-químico se tiene que la hematuria glomerular se caracteriza por una micción idolora con presencia de sangre en la orina sin coágulos (debido a la acción de la uroquinasa y factor activador del plasminógeno tisular en glomérulo y túbulos de la nefrona), durante toda la micción. Cuando la hematuria glomerular es macroscópica, la muestra es de aspecto ligeramente turbio o turbio con un color rojo oscuro, que puede ir hacia el marrón, acompañada en

grado variable de proteinuria, generalmente más de 100 mg/dl (positivo 2+ de proteínas en tiras reactivas comerciales para el uroanálisis) o 1000 mg/24h. Por su parte, la hematuria postglomerular se caracteriza por una micción que puede ser dolorosa, con presencia de sangre en la orina con coágulos (en algunos casos), no uniforme durante la micción, generalmente más intensa al inicio. Es una muestra de aspecto ligeramente turbio o turbio con un color rojo más o menos brillante, que puede acompañarse en algunas ocasiones de proteinuria leve, no mayor a 100 mg/dl (negativo o menor a 2+ de proteínas en las tiras comerciales para el uroanálisis) o a 1000 mg/24h^{83,182,183}.

Por su parte, en relación al análisis de los elementos formes, se tiene que el gold estándar para la evaluación de la hematuria, es el análisis de los hematíes mediante la observación del sedimento urinario por microscopia de contraste de fase^{180, 181}. La técnica estandarizada para obtener el sedimento urinario consiste en centrifugar 12 ml de orina en un tubo de material plástico de forma cónica,

limpio, seco, inerte y libre de interferentes a 1.500 rpm durante 5 minutos. Tras centrifugación, retirar 11, 4 ml del sobrenadante mediante el uso de una pipeta de transferencia de material plástico, limpio, seco, inerte y libre de interferentes y resuspender el sedimento en los 0,6 ml de sobrenadante restantes mediante finos y ligeros golpes al tubo cónico. Para la observación microscópica se deben servir mediante pipeta automática 30 μ l del sedimento urinario resuspendido en una en lámina portaobjeto y cubrir cuidadosamente con una lámina cubreobjeto de 22x22 m.m. La identificación y cuantificación de los eritrocitos se debe llevar a cabo empleando microscopio de contrastes de fase y objetivo de alto aumento (400X)¹⁸⁴. Además, para la evaluación y clasificación de las dismorfias se requiere entrenamiento y competencias especiales por parte del analista. El analista debe informar el número total de hematíes por campo de observación de alto aumento (400X), el porcentaje (%) de glóbulos rojos dismórficos observados y el porcentaje (%) de cada una de las

dismorfias presentes, especialmente el porcentaje (%) de Acantocitos (Células G1) observados ^{180, 181}. Ejecutando esta técnica estandariza, la sensibilidad del método de evaluación microscópica del sedimento urinario empleando microscopio de contraste de fases es del 96,0%, mientras que la especificidad usando la clasificación de las dismorfias glomerulares específicas, alcanza el 98,1% si se observa solo un tipo de dismorfía, del 98,4% si se observan dos y del 99,95% si se observan tres tipos de dismorfias ^{174, 185, 186}. Adicionalmente, la identificación de más de 5% de acantocitos, supone una especificidad glomerular del 100%, ya que estas células fácilmente identificables, no han sido evidenciadas en el sedimento urinario de pacientes sanos o con urolitiasis, lesiones tubulares renales o neoplasias uroteliales sin enfermedad glomerular renal asociada ^{187, 188, 189}.

En cuanto a las consideraciones postanalíticas es importante tener en cuenta que 1982 Fasset et al. originalmente propusieron que una fracción de 80% de glóbulos rojos dismórficos o superior indica hematuria glomerular, mientras una

fracción de 80% de glóbulos rojos isomórficos (normales) indica hematuria postrenal ¹⁹⁰. Hoy en día, la Asociación Americana de Urología recomienda clasificar la hematuria en glomerular si hay más de un 80% de hematíes dismórficos y en sangrado del tracto urinario bajo si son < 20%. Porcentajes entre estos rangos (>20 % y <80 % hematíes dismórficos) generalmente se deben a situaciones especiales de la enfermedad (evolución natural) o al enfermo (presencia de patología mixta), que deben tenerse en cuenta para una correcta interpretación postanalítica del resultado de la evaluación microscópica de la hematuria ¹⁹¹.

En relación a la coexistencia de patologías mixtas, existen individuos que presentan uropatías y nefropatías asociadas, que hacen cambiar el signo de la hematuria y pueden provocar un cierto grado de confusión durante la evaluación de la hematuria. En ausencia de patología urológicas asociada, las nefropatías rinden hematurias dismórficas en más del 99% de los casos, mientras que lo mismo sucede con las uropatías que rinden hematurias isomórficas en

porcentajes casi superponibles a los anteriores. Por tanto, frente a diagnósticos perfectamente contrastados de glomerulopatías se pueden detectar hematurias isomórficas en pacientes con uropatías asociadas. Sin embargo, cuando el enfermo deja de sangrar y/o la patología urológica se solventa (hematuria de tipo transitorio), cambia el signo y vuelven a aparecer los hematies dismórficos (hematuria de tipo permanente o a largo plazo).

En cuanto a la evolución natural de las nefropatías progresivas, se tiene que al inicio cuando empiezan a lesionarse los glomérulos, si no hay otra causa de sangrado, todos los hematíes que aparecen en la orina son dismórficos, ya que provienen exclusivamente del glomérulo. Sin embargo, cuando la nefropatía avanza y alcanza a la gran mayoría de los glomérulos y provoca su esclerosis, la microhematuria dismórfica tiende a desaparecer para ser sustituida gradualmente por una de tipo isomórfico por afectación tubular. Así mismo, cuando la esclerosis glomerular es completa y la barrera de filtración es inexistente (insuficiencia

renal terminal), la dismorfia eritrocitaria desaparece, ya que los hematíes pasan directamente desde el lecho vascular al espacio glomerular y la orina sin alteración alguna, presentandose totalmente isomórficos; por lo que en este punto ya no tiene sentido intentar su determinación ¹⁹².

2) Otros elementos formes

a) Cilindros

Los cilindros son elementos formados exclusivamente dentro del riñón, específicamente en la luz tubular de las nefronas, a partir de la precipitación y gelificación de la proteína Tamm Horsfall, la cual es una glicoproteína, conformada en un 25 a 40% por carbohidratos, que exhibe entre sus propiedades físico-químicas la capacidad de polimerizarse dando lugar a geles hidrofóbicos debido a varios factores. Tanto en el core de la proteína Tamm Horsfall como sus cadenas oligosacarídicas laterales poseen numerosos grupos químicos residuales (-COOH, -OH, -NH₂), aptos para interacciones covalentes o

incluso iónicas con otros compuestos¹⁹³.

En caso de lesión glomerular y dependiendo de su grado se pierde paulatinamente la selectividad de la barrera de filtración, de tal forma que progresivamente deja pasar proteínas plasmáticas de mayor peso molecular. Estas últimas también poseen restos químicos reactivos, por lo que en buena lógica entre ambas sustancias se producirán diversas interacciones. En una segunda fase, la captación paulatina de moléculas proteicas del ultrafiltrado cambia en mayor o menor medida, dependiendo de la función de concentración de los túbulos renales, la cual puede incrementar concentración de las proteínas y sales urinarias necesarias para la formación de cilindros, así como también la acidificación tubular, que estimula la desnaturalización de las proteínas y gelificación de la proteína Tamm Hosfall, una vez alcanzado su punto isoeléctrico. El complejo formado exhibe un área cortical con gran capacidad reactiva, por lo que puede captar en su trayecto hacia el exterior elementos de la más diversa índole (células epiteliales, leucocitos,

hematíes, lípidos, pigmentos, gránulos minerales, microorganismos, etc.), que dan lugar a los distintos tipos de cilindros, los cuales se clasifican dependiendo del tipo de matriz y de su composición (simple o mixta)¹⁹⁴.

Dependiendo de su tipo de matriz, los cilindros se clasifican como hialinos y céreos. Los cilindros hialinos están constituidos exclusivamente por la proteína Tamm Horsfall, precipitada y gelificada. Se presentan de forma cilíndrica, con lados paralelos y extremos redondeados, aunque algunos aparecen con formas “arrugadas” o “retorcidas”, así como con un extremo afinado que termina en punta, llamado “cilindroide”; el cual obtiene dichas características debido a que se forma el el punto de unión entre el túbulo contorneado distal y el Asa de Hellen de la nefrona. Estos cilindros hialinos poseen una membrana muy bien definida y una matriz homogénea, transparente y de bajo índice de refracción. Los cilindros hialinos se forman principalmente en los túbulos contorneados distales y conductos colectores de las nefronas, donde ocurre la máxima acidificación y concentración urinaria, debido a

condiciones transitorias y relativamente benignas como la fiebre, deshidratación, exposición al sol o calor, ejercicio extenuante, tensión emocional fuerte, terapia diurética o anestesia. Sin embargo, pueden aparecer en cantidades elevadas (más de 2 cilindros hialinos por campo de bajo aumento (100X)), por condiciones persistentes de tipo patológico que afectan el glomérulo, los túbulos y/o intersticio renal como la glomerulonefritis, nefritis intersticial, pielonefritis, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión maligna y etapa poliúrica de la insuficiencia renal. En la nefritis glomerular aguda, los cilindros hialinos se presentan junto a otros tipos de cilindros patológicos como los cilindros eritrocitarios, mientras que en la nefritis intersticial crónica así como en la insuficiencia renal crónica, pueden presentarse cilindros hialinos en grandes cantidades y de tamaño ancho, los cuales son 2 a 6 veces más gruesos que los cilindros hialinos normalmente observados, ya que se forman en los túbulos renales dañados

y expansivos o conductos colectores o papilares del riñón ¹⁹⁵.

En algunas patologías como la insuficiencia renal crónica, con el tiempo la matriz de los cilindros hialinos pierde agua y se le adicionan algunas proteínas, lo que resulta en la formación de una típica matriz cérea y a la aparición de cilindros céreos. Los cilindros céreos se presentan con una matriz cerosa de aspecto denso, homogéneo, con algunas granulaciones ligeras a veces, pero sin inclusiones, y de color grisáceo o amarillento altamente refractante, muy fácil de visualizar. Poseen formas relativamente anchas, y se presentan con muchas escisiones y bordes indentados, debido a la fragmentación que experimenta su estructura rígida y falta de flexibilidad al atravesar los túbulos renales. La formación de estos cilindros se asocia con la presencia de proteinuria alta y continua, acompañada de modificaciones y reducciones importantes del flujo urinario, por lo que pueden aparecer de tamaño normal y principalmente en forma ancha en condiciones patológicas como la insuficiencia renal crónica avanzada, aunque también se

presentan en la inflamación y degeneración tubular, el rechazo a aloinjerto y otras condiciones como las enfermedades hepáticas graves ¹⁹⁶.

Independientemente del tipo de matriz, de acuerdo a su composición los cilindros pueden clasificarse como simple o mixtos. Adicionalmente a la proteína Tamm Horsfall, los cilindros pueden contener otros elementos como gránulos, células, pigmentos, microorganismos, cristales, fibrina y hemosiderina. Se ha propuesto que cuando más de una tercera parte del cilindro esté ocupada por un elemento, el cilindro tome el nombre del elemento, de allí los cilindros pueden clasificarse como cilindros granulares (granulosos), celulares (leucocitario, eritrocitarios, células epiteliales), pigmentarios (hematúricos, hemoglobínúrico, mioglobínúricos, bilirrubinúricos), de lípidos (lipidúricos, grasos), de microorganismos (bacterias, hongos), cristales (fosfato o urato amorfo, oxalato de calcio, ácido úrico, antibióticos, etc.), fibrina y hemosiderina ¹⁹⁷.

Los cilindros granulosos son cilindros con gránulos refringentes, finos o gruesos, que se forman por

agregación de proteínas y/o detritus celulares provenientes de las células epiteliales tubulares renales a una matriz de proteína Tamm Horsfall. Los cilindros granulosos son más cortos, más anchos y se fracturan más que los cilindros hialinos, por lo que pueden presentar extremos rotos irregulares. Al igual que los cilindros hialinos, este tipo de cilindro pueden formarse debido a condiciones transitorias y relativamente benignas como la fiebre, deshidratación, exposición al sol o calor, ejercicio extenuante, tensión emocional fuerte y terapia diurética. Sin embargo, pueden aparecer en cantidades elevadas (más de 2 cilindros hialinos por campo de bajo aumento (100X), por condiciones persistentes de tipo patológico que afectan el glomérulo, los túbulos y/o intersticio renal como la glomerulonefritis, nefritis intersticial aguda o crónica, pielonefritis crónica, nefropatía diabética, síndrome nefrótico, esclerosis tubular renal y en la etapa poliúrica de la insuficiencia renal.

Los cilindros de células pueden ser de células epiteliales tubulares, leucocitos o eritrocitos. Cuando

existen daños tubulares y/o intersticiales, las células tubulares se desprenden fácilmente del túbulo y se embeben en la matriz proteica. Los cilindros de células epiteliales más frecuentemente observados son los cilindros de células epiteliales tubulares colectoras con matriz hialina. Los cilindros epiteliales tubulares no se asocian a patologías específicas, por el contrario, pueden ser observados en múltiples condiciones que afectan los túbulos renales. Se observan cilindros de células epiteliales renales en la nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, amiloidosis renal, así como en el rechazo a aloinjerto ¹⁹⁸. En los cuadros de necrosis tubular aguda y nefrotoxicidad tubular las células epiteliales tubulares se presentan necróticas y forman cilindros de células epiteliales renales tubulares necróticas. Algunos de los cilindros de células epiteliales tubulares pueden generar la aparición de cilindros granulados por degeneración de las células embebidas en los cilindros celulares epiteliales que permanecen en los túbulos debido a la estasis urinaria que se da en muchos de estos

casos. Inicialmente los gránulos son de gran tamaño, color marrón oscuro y de aspecto grueso, pero a medida que la orina permanece en reposo durante un tiempo prolongado se destruyen y se forman gránulos de aspecto más fino, de color gris o amarillento claro ¹⁹⁹. Adicionalmente, algunos cilindros que contienen células epiteliales tubulares renales cargadas gránulos con elevado contenido de lípidos, llamadas “cuerpos grasos ovaes”, pueden aparecer en el síndrome nefrótico que se presenta en algunas enfermedades glomerulares primarias como la nefropatía membranosa, nefropatía de cambio mínimos, glomeruloesclerosis focal segmentaria, etc., y secundarias relacionada a desórdenes sistémicos como la diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, amiloidosis, hepatitis B, malaria y cáncer, entre otros. Estos cilindros llamados cilindros grasos, se diferencian de los cilindros de células epiteliales tubulares por la inclusión de gotas de grasa contenidas en gránulos altamente refringente en el interior de las células epiteliales tubulares renales. Normalmente, los cilindros

grasos se acompañan de cuerpos grasos ovales aislados, y de gotas de grasa libres de esteres de colesterol, muy refringentes, de color bronce o negro cuando son de tamaño pequeño y amarillento brillante cuando se presentan en tamaños más grandes, con birrefringencia en forma de “cruz de malta” bajo la luz polarizada. Este tipo de cilindro es frecuente en el síndrome nefrótico pero adicionalmente en la glomerulonefritis subaguda, la glomerulonefritis crónica y la nefropatía tóxica²⁰⁰.

Los cilindros leucocitarios se presentan generalmente con una matriz hialina con glóbulos blancos incluidos en ella. A excepción de los linfocitos, se ha descrito la presencia de cilindros de leucocitos neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos asociados a ciertas condiciones clínicas. Los cilindros leucocitarios de neutrófilos son los más frecuentemente encontrados. Su aparición indica la presencia de inflamación o infección dentro de la nefrona, como la glomerulonefritis aguda, nefritis intersticial alérgica y pielonefritis. Estos cilindros son

refringentes y casi siempre se observan leucocitos intactos o gránulos y núcleos multilobulados visibles. Los cilindros de leucocitos eosinófilos se han evidenciado en cuadros de nefritis intersticial alérgica, mientras que los cilindros de monocitos se han asociado a cuadros de nefritis intersticial alérgica y glomerulonefritis rápidamente progresiva. Por su parte, los cilindros de macrófagos son frecuentes en el sedimento urinario de pacientes con trastornos hepáticos que cursan con hiperbilirrubinemia e hiperbilirrubinuria, como la hepatitis viral, donde los cilindros se presentan teñidos de pardo por la bilirrubina y pueden acompañarse de cristales de bilirrubina, los cuales se presentan en forma de pequeñas agujas en acúmulos o rosetas, de color pardo o marrón amarillento²⁰¹.

Los cilindros eritrocitarios poseen una matriz hialina, contienen eritrocitos libres intactos y un color que varía de amarillo a pardo. La presencia de los cilindros eritrocitarios indica que existen trastornos vasculares y/o inflamatorios dentro de la nefrona, que afectan principalmente al glomérulo

y/o los túbulos renales. Sin embargo, la hematuria que se origina de patologías parenquimales que afectan a los túbulos y/o el intersticio renal, si afección glomerular, generalmente se presenta con la aparición de eritrocitos libres sin la presencia de cilindros eritrocitarios y/o hemáticos. Por consiguiente, los cilindros eritrocitarios y/o hemáticos indican siempre el origen renal, principalmente glomerular de la hematuria, y por lo que se trata de un hallazgo muy valioso. Su presencia en la orina junto a la hematuria, puede ser la única manifestación de glomerulonefritis aguda y crónica de causas primarias y secundarias. En enfermedades renales graves, que afectan al glomérulo y otras partes del parénquima renal, los cilindros eritrocitarios y/o hemáticos pueden aparecer conjuntamente con otros tipos de cilindros, incluyendo cilindros celulares de leucocitos o células epiteliales tubulares. Los cilindros eritrocitarios pueden generar la aparición de cilindros hemáticos por lisis y degeneración de los glóbulos rojos contenidos, principalmente de aquellos que permanecen más tiempo

en los túbulos renales debido a la estasis urinaria que acompaña a muchos de los cuadros clínicos que afectan al riñón. Los cilindros hemáticos poseen una matriz homogénea similar a la cérea, una textura granular, terminaciones cuadradas y muescas, y un color rojo “ladrillo” a pardo debido a la hemoglobina presente²⁰². Este tipo de cilindro debe diferenciarse de los cilindros hemoglobinúricos o mioglobinúricos, que son cilindros de matriz cerosa y granulación gruesa homogénea fuertemente pigmentada con una coloración varía de rojo oscuro a marrón, debido a la presencia de productos de la oxidación de hemoglobina o mioglobina. Estos cilindros se encuentran frecuentemente en los cuadros de necrosis tubular aguda e insuficiencia renal aguda asociados a hemolisis intravascular (cilindros hemoglobinuricos) o rabdomiolisis masiva (cilindros mioglobinuricos)^{203, 204}.

En la hemoglobinuria y mioglobinuria, gran cantidad de la hemoglobina o mioglobina que llega al túbulo renal proximal, donde se

disocia en globina y grupo hemo, para luego ser reabsorbida por las células tubulares, en las cuales se supera la capacidad para almacenar el hierro del grupo hem en forma de ferritina, lo que da como resultado la acumulación de agregados insolubles de hierro a nivel intracelular. El hierro como metal tiene la capacidad de donar y aceptar electrones, así como la capacidad de generar radicales libres de oxígeno, lo cual conduce a estrés oxidativo y lesión de las células tubulares renales. Adicionalmente, la disminución de la perfusión renal debido a vasoconstricción sistémica e hipovolemia, existente en muchos de los cuadros de hemolisis intravascular o rhabdomiolisis, provocan una mayor reabsorción de agua en los túbulos renales, lo que a su vez incrementa la concentración de hemoglobina o mioglobina en los túbulos renales, desencadenando finalmente la apoptosis de las células renales tubulares así como la formación de cilindros que adicionalmente obstruyen los túbulos renales, contribuyendo a la injuria renal ^{205, 206, 207}.

Adicionalmente a los cilindros hemoglobinúricos, en los cuadros de hemolisis intravascular masiva también se pueden observar cilindros de hemosiderina o agregados de hierro, los cuales se presentan como cilindros con gránulos amorfos de color amarillento a marrón, que pueden ocasionalmente contener células epiteliales tubulares renales con inclusiones de hemosiderina. Estos cilindros se pueden acompañar de gránulos o conglomerados amorfos de gránulos de hemosiderina libre, así como con macrófagos y/ o células epiteliales renales con gránulos intracitoplasmáticos de hemodiderina ^{208, 208, 210}.

b) Células epiteliales

i) Células epiteliales escamosas

Las células epiteliales escamosas son células de forma poligonal y plana como la escama de pescado, con abundante citoplasma irregular a menudo con bordes rizados, núcleo central pequeño redondo u ovoide, a veces con dos núcleos pequeños, y un diámetro promedio de entre 30 y 55 μ m; que derivan de la vagina y de las

dos terceras partes inferiores de la uretra, por ello se observan en cantidades elevadas en muestras contaminadas con secreción vaginal o que fueron recolectadas sin técnica de chorro medio o con una técnica deficiente. Estas células son más frecuentes en la orina de mujeres adultas en relación a hombres (aproximadamente 5 veces más que en la orina de los hombres), y en las mujeres embarazadas por incremento de la exfoliación celular. Adicionalmente, en los casos de infección por *Gardnerella vaginalis*, las células epiteliales escamosas a veces están completamente cubiertas con coco bacilos formando las llamadas "células clave" ²¹¹.

ii) Células epiteliales transicionales o uroteliales

Las vías genitourinarias desde la uretra hasta los cálices renales están revestidas con un epitelio estratificado transicional o urotelial. El epitelio transicional es llamado así, porque se pensaba que era una transición entre epitelio plano estratificado al cilíndrico estratificado. Este epitelio es conocido por su exclusividad de revestir las vías

urinarias y estar compuesto de varias capas de células; la primera localizada basalmente (células basales), la segunda por encima de éstas (células poliédricas), y la tercera, más superficiales, de forma cúbica con un extremo apical convexo, frecuentemente binucleadas. Las células de este epitelio varían su forma de acuerdo al grado de distensión. En estado de contracción, las células están en forma cilíndrica, mientras que, en estado dilatado, las células modifican su forma y se observan 1 o 2 capas de células cúbicas ²¹¹.

Normalmente, las células del epitelio transicional se presentan en la orina con forma redondeada o también en forma de pera, pez o renacuajo, con núcleo único grande redondo u ovalado, excéntrico, aunque ocasionalmente pueden ser bi o multinucleadas, con un halo pálido alrededor del núcleo y un diámetro promedio de entre 20 a 40 μ m. Este tipo de células de las capas "superficiales" e "intermedias" del epitelio transicional pueden encontrarse en pequeñas cantidades (igual o menor a 5 células por campo de alto aumento de 400X), en las

muestras de orina en condiciones normales. Sin embargo, puede hallarse en cantidades más elevadas en las muestras de pacientes con infección del tracto urinario, trastornos urológicos no infecciosos, así como en la cateterización uretral o ureteral. En algunos trastornos urológicos importantes como el carcinoma urotelial, la litiasis ureteral o la hidronefrosis pueden encontrarse células epiteliales de las capas “profundas” del epitelio transicional, que son células más pequeñas, con un diámetro promedio de 17 mm, que pueden exhibir varias formas pero que en su mayoría tienen una apariencia ovoide, un núcleo grande, redondo, central o periférico y un citoplasma granular delgado. El desprendimiento o descamación masivo de las células epiteliales transicionales profundas sugiere inflamación pronunciada o necrosis de lesiones ubicadas desde la pelvis renal hasta la uretra ²¹².

En el carcinoma urotelial o de epitelio transicional es posible encontrar e informar la presencia de células transicionales superficiales y/o profundas atípicas, las cuales han

demostrado ser un gran aliado en el diagnóstico precoz y detección temprana de la enfermedad. Sin embargo, su detección y diagnóstico definitivo debe ser llevado a cabo por citopatólogos experimentados en laboratorios que utilizan métodos de citología urinaria más avanzados.

Las células consideradas atípicas durante el examen microscópicas del sedimento urinario son células malignas o sospechosas de ser malignas. Aunque las características morfológicas de las células malignas difieren según el tipo histológico, se pueden observar células con tamaño y forma inusuales y pleomórficas, aumento del núcleo y la relación núcleo/citoplasma, aumento del número de núcleos, núcleos de forma irregular o con bordes irregulares, aumento de la cantidad o el tamaño de nucléolos, aumento de la cromatina y patrones de cromatina irregulares. Sin embargo, la exhibición de atipias o células atípicas, no aparecen exclusivamente en lesiones malignas, sino que se puede observar en las lesiones por inflamación, cálculos o infección por virus, así como en respuesta a productos químicos o

agentes físicos como por ejemplo, la radiación o agentes terapéuticos. Por lo tanto, la búsqueda e informe de este tipo de células durante la evaluación microscópica del sedimento urinario requiere precaución y debe basarse en juicios comprensivos basados en observaciones detalladas. En la orina la mayoría de las células malignas provienen del cáncer urotelial, siendo el cáncer de epitelio escamoso y el adenocarcinoma rara vez observado. Durante el examen microscópico del sedimento urinario las células atípicas deben informarse haciendo mención al tipo histológico y otros parámetros relevantes como “células atípicas” (difíciles de determinar benignas/malignas, derivadas del epitelio uroteliales), ó “células atípicas” (difícil de determinar benignas/malignas, derivadas del epitelio escamoso). En el caso, que no se pueda determinar el tipo histológico, las células deben informarse como “células atípicas” (difícil de determinar benignas/malignas, de tipo histológico desconocido) ^{213, 214, 215}.

iii) Células epiteliales tubulares renales

Las células epiteliales tubulares renales son células que derivan del revestimiento epitelial cuboidal que recubre los diferentes segmentos tubulares del riñón. En la orina se pueden encontrar varios tipos de células epiteliales tubulares renales que difieren en tamaño y forma, asociadas a diversas localizaciones y funciones. Además, se pueden encontrar células epiteliales tubulares renales con formas especiales y atipias debido a la influencia de algunas drogas y medicamentos (antibióticos y anticancerosos), así como en la insuficiencia renal crónica.

Las células epiteliales tubulares renales pueden aparecer en la orina debido a trastornos y/o lesiones túbulo-intersticiales por isquemia o reducción del flujo plasmático renal por hemorragia, quemaduras graves, hemólisis intravascular, deshidratación excesiva por vómitos y diarrea, insuficiencia cardiaca avanzada, etc; o por tóxicos, como fármacos y drogas (ácido salicílico, gentamicina, agentes anticancerosos como el cisplatino), toxinas (metales

pesados como mercurio, plomo, cadmio, disolventes orgánicos como tetracloruro de etilenglicol y tóxicos endógenas como hemoglobina, mioglobina, bilirrubina), o infecciones por microorganismos citotóxicos (como citomegalovirus, virus de hepatitis), y rechazo a aloinjerto ^{216,217}.

Además, las células epiteliales tubulares renales también se encuentran en pacientes con glomerulonefritis proliferativas activas ²¹⁸, enfermedades glomerulares primaria y secundarias asociadas con el síndrome nefrótico, riñón poliquístico y algunas enfermedades metabólicas del almacenamiento, como la enfermedad de Fabry ²¹⁹.

Algunas células epiteliales tubulares renales son mononucleadas, con núcleos redondeados a ovoides generalmente excéntricos, con ligero citoplasma granular y un diámetro promedio de 13 a 20 mm, un poco más grandes que los leucocitos, las cuales probablemente proceden de los segmentos proximales de los túbulos renales. En algunas ocasiones estas células pueden presentarse en el interior de cilindros (cilindros de

células epiteliales tubulares renales), así como en fragmentos conformados con más de tres células con cohesión intercelular. El hallazgo de fragmentos de células epiteliales tubulares renales tiene gran valor clínico, ya que están asociados a rupturas de membrana basal tubular que puede ocurrir en la necrosis tubular aguda, la necrosis papilar, el infarto renal y el rechazo a aloinjerto. Adicionalmente, estas células epiteliales tubulares renales se pueden presentar con alteraciones en el borde de su membrana citoplasmática que dan lugar a aparición de células con forma ameboides con pseudópodos o formas espinosas. De igual manera pueden aparecer células epiteliales tubulares con forma de renacuajo y serpiente o fibra. Estas últimas aparecen en la orina en forma de haz, con citoplasma delgado, superficie regular homogénea y un núcleo redondo u ovalado excéntrico.

De igual manera, se pueden ver células poligonales o rectangulares, que se originan en túbulos distales o túbulos colectores, las cuales miden aproximadamente entre 20 y 60 mm, tienen una membrana bien delimitada,

un elaborado borde en cepillo, abundante citoplasma granular y un núcleo redondo excéntrico. En estados de toxicidad o isquemia, estas células pierden su borde en cepillo y se encuentran en la orina en forma de células con un citoplasma muy irregular y granuloso ²²⁰.

En la insuficiencia renal avanzada, se pueden observar células pequeñas, de forma redonda, con citoplasma regular homogéneo y núcleo redondeado a ovoide central o ligeramente excéntrico, las cuales son células indiferenciadas derivadas del epitelio tubular proximal, las cuales podrían ser marcador novedoso de la necesidad de diálisis en pacientes con insuficiencia renal terminal, tanto en la enfermedad renal diabética como en la no diabética ²²¹. Así mismo, durante el síndrome nefrótico, pero también la nefropatía diabética, el síndrome de Alport y la enfermedad de Fabry ²²², las células epiteliales tubulares renales pueden aparecer como cuerpos grasos ovals, los cuales son células de forma generalmente circular, aunque también irregular, cuyo tamaño puede variar entre 10 a 40 μm y poseen un alto contenido de

gránulos ricos en grasa, que pueden exhibir tamaños pequeños y un color bronce o negro brillante así como tamaños grandes de color amarillento brillante. Estos cuerpos grasos ovals pueden presentarse de forma aislada y/o en el interior de cilindros (cilindros grasos), junto a niveles elevados de proteinuria ($> 3,5 \text{ g}/24 \text{ horas}/1,73 \text{ m}^2$ en adultos o $40 \text{ mg}/\text{h}/\text{m}^2$ en niños) e hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico ²²³. Es posible encontrar glóbulos blancos que contienen gránulos de grasa que no son cuerpos grasos ovals, los cuales en su mayoría corresponden a macrófagos derivados de la próstata o macrófagos con inclusiones lipídicas que se encuentran en el sedimento urinario de pacientes con riñón poliquístico, los cuales en este último caso también pueden acompañarse de cristales de colesterol y hematuria. Los cristales de colesterol que se encuentran en el sedimento urinario de los pacientes con riñón poliquístico son formados en los quistes, y liberados a la orina a partir de la ruptura quística con comunicación al sistema colector urinario. Sin embargo, algunos autores sostienen que la lipiduria

presente en la orina de estos pacientes proviene de la degradación de la membrana de los glóbulos rojos presentan en el sitio de la lesión debido al sangrado que desencadenada la ruptura quística ²²⁴. Estos cristales de colesterol se presentan en forma plana y rectangular, con bordes definidos y cortados, incoloros o poco coloreados, que polarizan la luz de manera inconstante, también pueden encontrarse en el sedimento urinario de pacientes con síndrome nefrótico, y en la quiluria (paso de linfa a la orina) ²²⁵, la cual se produce como consecuencia de la obstrucción a nivel torácico o abdominal del drenaje linfático con ruptura de vasos linfáticos en el interior de la pelvis renal o en el tracto urinario, que puede deberse a filariasis así como a tumores, aneurisma de la aorta, Anomalías congénitas (infangiectasias, linfangioma, fístulas linfopielicas congénitas, estenosis congénitas del conducto torácico, grandes hernias diafragmáticas) y traumatismos ^{226, 227}.

c) Leucocitos

Los leucocitos son células hematopoyéticas que miden entre de 6 a 20 μm de diámetro, contienen gránulos en el citoplasma y núcleos mono o polilobulados. Dentro de la muestra de orina la morfología de los leucocitos puede variar dependiendo de la viabilidad celular (células viables y células muertas), así como del pH y la osmolaridad urinaria. En general, los glóbulos blancos tienden a mostrarse atróficos o contraídos en orinas hipertónicas y muy ácidas, mientras que en orinas alcalinas e hipotónicas, se presentan de forma hinchada o expandida.

La muestra de orina normal contiene muy pocas cantidades de leucocitos, variando esta cantidad entre cero hasta cinco glóbulos blancos por campo de alto aumento (400X). La presencia de más de 5 leucocitos por campo de alto aumento (400X), se define como leucosuria. La presencia de leucosuria puede ser debida a una alteración transitoria de la permeabilidad glomerular por cambios hemodinámicos ocurridos durante la fiebre, ejercicio intenso, etc. Sin embargo, en la mayoría de los casos,

la leucosuria se presenta debido a la atracción quimiotáctica de los leucocitos al sitio de inflamación en el riñón y/o vía genitourinaria. En los procesos inflamatorios infecciosos intrarenales como ocurre en la pielonefritis bacteriana, los leucocitos tienden a acompañarse de bacterias, células epiteliales renales, hematuria, proteinuria y cilindros hialinos, granulosos y/o leucocitarios, mientras que en los procesos inflamatorios infecciosos de las vías urinarias extrarenales, los leucocitos se presentan junto a bacterias, células epiteliales uroteliales, hematuria, proteinuria negativa o positiva con valores inferiores a 100 mg/dl y ausencia de cilindros.

En los procesos inflamatorios infecciosos, principalmente la pielonefritis aguda, las bacterias se acompañan de leucocitos neutrófilos que se presentan de mayor tamaño, de 10 a 20 μm , con gránulos grandes refringentes, que presentan movimiento browniano y “centellean” cuando se observan en campo de alto aumento (400X) durante la evaluación microscópica del sedimento urinario. Estas células “brillantes” o

“centellantes”, también pueden formarse en orinas hipotónicas o diluidas, en las cuales los leucocitos absorben agua y aumentan de tamaño sus gránulos, se tornan refringentes y presentan movimiento browniano. Así mismo, algunos procesos inflamatorios infecciosos bacterianos del riñón y/o las vías genitourinarias pueden presentarse con leucosuria, pero sin bacteriuria y/o urocultivos negativos, tal es el caso de la tuberculosis renal y las infecciones por herpes simple, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, entre otros.

En los procesos inflamatorios no infecciosos renales y/o de las vías urinarias como la glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefrolitiasis, tumores de las vías urinarias, así como en la cistitis, uretritis y prostatitis no infecciosas, entre otros; la leucosuria se presenta en ausencia de bacteriuria y acompañada de hematuria. Adicionalmente, la presencia de cantidades elevadas de leucocitos en la orina de mujeres se puede deber a contaminación de la muestra con secreción vaginal, en cuyo caso también se observan

cantidades elevadas de células epiteliales escamosas, que cubren la vagina y la mitad inferior de la uretra²²⁸.

En relación al tipo de leucocitos, los neutrófilos son los más frecuentemente encontrados en las orinas leucosúricas, sin embargo, también se pueden encontrar eosinófilos, linfocitos, monocitos y macrófagos. Los neutrófilos, son células sanguíneas de forma esférica con un diámetro de 6 a 12 μm , un núcleo multilobular, con dos a 4 lóbulos, y citoplasma granuloso, los cuales representan la gran mayoría (aproximadamente el 95%) de los glóbulos blancos que se encuentran en la orina. En comparación con otras clases de leucocitos, los neutrófilos tienen los niveles más altos de migración quimiotáctica y actividad fagocítica, por lo que se encuentran en cantidades elevadas durante la infección del tracto urinario, como ocurre en la cistitis, pielonefritis, uretritis y prostatitis. Durante estos procesos, las células viables y muertas se presentan en diferentes formas. Las células viables tienen un volumen y densidad normales casi

constantes, aunque pueden experimentar cambios en su morfología, apareciendo de forma esférica, de varilla o tira y de ameba. Por su parte, las células muertas son fácilmente afectadas por el pH y la osmolaridad urinaria, por lo que en los procesos inflamatorios pueden exhibir formas atróficas así como formas hinchadas²²⁹.

Adicionalmente a los neutrófilos, se pueden encontrar polimorfonucleares eosinófilos en la orina en pacientes con nefritis intersticial aguda, usualmente inducida por fármacos (corticoesteroides, ciclofosfamida, antibióticos betalactámicos), en la glomerulonefritis aguda, en la nefropatía por IgA, en la pielonefritis crónica, en el rechazo agudo de aloinjerto renal y de páncreas, en la uropatía obstructiva, la prostatitis, la cistitis eosinofílica por *Schistosoma hematobium*, el cáncer de vejiga, el síndrome Churg-Strauss y el embolismo de colesterol en el riñón. En líneas generales, los eosinófilos son comparables en tamaño y forma a los neutrófilos, midiendo alrededor de 8-20 μm , pero contienen un núcleo que se divide en dos lóbulos redondeados,

más grandes que los lóbulos del núcleo de los neutrófilos, y además, gránulos eosinófilos citoplasmáticos de 0,5 μm de diámetro. Su hallazgo en más de un 5% de todos los leucocitos urinarios, indica la existencia de una nefropatía tubulointersticial ²³⁰. Por su parte, los linfocitos en comparación con los neutrófilos, son más pequeños, con un diámetro entre 6-15 μm , tienen un núcleo liso que ocupa la mayor parte del volumen celular, con menos citoplasma y componentes granulares. Se encuentran ocasionalmente en el sedimento urinario, principalmente en cuadros de nefritis intersticial alérgica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, quiluria, tuberculosis renal y rechazo a alojijerto renal. Así mismo, los monocitos son leucocitos mononucleares un poco más grande que los eosinófilos, entre 12 y 20 μm , que pueden encontrarse en elevadas cantidades en cuadros de nefritis intersticial alérgica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, infección urinaria crónica, enfermedad de la próstata y tratamiento con medicamentos contra el cáncer ²³¹. Adicionalmente, es posible observar

macrófagos en la orina en enfermedades inflamatorias e infecciosas del riñón o tracto urinario, así como afecciones patológicas que cursan con una gran lesión y degradación de los tejidos. Los macrófagos son células mononucleares fagocíticas de forma circular con un diámetro mayo a 20 μm , con márgenes citoplasmáticos dentados o borrosos, y una estructura superficial citoplasmática débil y homogénea. Son células altamente permeables susceptibles a cambios en la presión osmótica, por lo que aparece “hinchados” en orina hipotónica; visualizados como células circulares grandes con gránulos de fragmentos celulares, cristales y grasa flotantes. Algunas de estas células pueden aparecer con alteración en la forma de su núcleo, presentando núcleos agrandados o en forma de riñón o reloj de arena ²³².

d) Microorganismos

Las infecciones del riñón y/o las vías genitorurinarias son causas frecuentes de hematuria. Estas infecciones pueden ser ocasionadas por bacterias, hongos, parásitos y/o

virus²³³. La bacteriuria es indicativa de existencia de infección bacteriana en alguna parte del aparato genitourinario, sin embargo, también puede ser debida a la proliferación de bacterias contaminantes principalmente cuando la muestra recolectada de forma espontánea permanece a temperatura ambiente 2 horas o más, luego de su recolección y antes de su procesamiento.

Entre los parámetros del uroanálisis más valiosos para la evaluación de una posible infección bacteriana se encuentran la prueba de estearasa leucocitaria positiva, la presencia de nitritos y la valoración de los elementos formes. La presencia de los dos primeros marcadores es menos sensible que la presencia de bacterias y leucocitos en el análisis microscópico, pero da un soporte y orientación adicional a este hallazgo. Como se mencionó anteriormente, la presencia de bacteriuria en campo de alto poder, puede reflejar contaminación si las bacterias se encuentran aisladas, pero si la bacteriuria se acompaña de leucosuria (más de 5 leucocitos por campo de alto poder), tienen un elevado valor

predictivo positivo para la infección urinaria bacteriana²³⁴.

Las bacterias causantes de infección pueden acceder al tracto urinario por vía ascendente, desde la uretra y la vejiga a los riñones. Esta es la vía más común, presente en el 95% de las infecciones bacterianas urinarias. Sin embargo, las bacterias también pueden llegar al tracto urinario por vía hematógena, en pacientes inmunocomprometidos ó en neonatos; por vía linfática, desde el recto, colón y linfáticos periuterinos; y por vía directa, a través de fístulas rectovaginales ó a cualquier parte del tracto urinario. Cuando las bacterias infectan la uretra, se produce uretritis, cuando llegan a la vejiga se produce de cistitis, y si continúan en forma ascendente hasta los uréteres generan ureteritis. En estos casos, la bacteriuria y leucosuria muchas veces se acompaña de células epiteliales uroteliales, hematuria y relativa proteinuria. Cuando las bacterias infectan al riñón y el parénquima renal, se presenta la pielonefritis, en la cual las bacterias y los leucocitos se pueden acompañar de células epiteliales renales y

uroteliales, hematuria, proteinuria y cilindros hialinos, granulados y/o leucocitarios ²³⁵.

El diagnóstico de infección bacteriana en el riñón y tracto urinario se realiza por medio del urocultivo. El elevado valor predictivo positivo que tiene la bacteriuria acompañada de leucosuria para la infección urinaria, permite que el uroanálisis sea una prueba de “screening” valiosa y económica, para determinar a quién se le solicita un cultivo de orina y a quien no. En este sentido, es frecuente la solicitud del urocultivo en presencia de un sedimento urinario patológico, con o sin la existencia de síntomas en el paciente. Además, la inmediatez de los resultados del uroanálisis, permiten en muchos casos iniciar una conducta antibiótica mientras tanto se tienen los resultados del cultivo de orina ²³⁶.

Las bacterias causantes de infecciones urinarias no complicadas, en un aparato genitourinario previamente sano, pertenecen a un grupo muy restringido y homogéneo de bacilos gramnegativos (*Escherichia coli* 80-90%; *Proteus mirabilis* y *proteus* spp 5-10%; y *Klebsiella*

pneumoniae y *klebsiella* spp 1-5%) y cocos grampositivos (*Stafilococo saprophyticus* 10-15%; *Enterococo faecalis* y *enterococo* spp 1-3%) sin embargo, los agentes etiológicos de las infecciones urinarias complicadas, en un aparato genitourinario con alteraciones morfofuncionales, son más prolíferos e involucran bacilos gramnegativos, cocos grampositivos y/o bacilos grampositivos, entre los que se incluyen *Enterobacter* spp, *Salmonella* spp, *Pseudomona aeruginosa*, *Stafilococo aureus*, *Morganella morgani*, etc ²³⁷. Adicionalmente, las infecciones del tracto urinario pueden ser causadas por microorganismos bacterianos como *Clamidia trachomatis*, *Neisseria ganorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Micobacterias* spp “no tuberculosas”; así como por hongos y parásitos. Entre los hongos se encuentran principalmente la *Candida* spp (especialmente *Candida Albicans*); la cual se puede observar en el sedimento urinario como blastoconidias aisladas y/o gemantes, con o sin presencia de hifas. Estos elementos fúngicos pueden causar

infecciones urinarias principalmente en pacientes con Diabetes mellitus, pacientes inmunocomprometidos tratados con antibióticos, pacientes con candidiasis vaginal y pacientes inmunosuprimidos. Los elementos fúngicos también pueden aparecer en el sedimento urinario debido a contaminación de la orina con secreción vaginal ^{238, 239}. En relación a los parásitos, las infecciones urinarias pueden ser causadas frecuentemente por protozoarios como la *Trichomona vaginalis*. Los trofozoitos de *Trichomonas spp* son estructuras redondas u ovaladas que disponen de cuatro flagelos en uno de los polos, por lo que son microorganismos móviles. Su tamaño es aproximadamente 2 a 3 veces mayor que el de los leucocitos y suelen encontrarse en la orina de mujeres con infección vaginal, aunque también puede infectar la uretra, vejiga y próstata. Adicionalmente a la *Trichomonas spp*, las muestras de orina también pueden contener huevos de *Schistosoma haematobium*. El *Schistosoma haematobium* que es un helminto que puede habitar en las venas de la

mucosa de la vejiga, donde deposita sus huevos, los cuales pueden aparecer en la orina junto a hematíes y leucocitos ^{240, 241}.

f) Cristales

Los cristales urinarios son elementos que se forman eventualmente en la orina por la precipitación de un mineral, sal, sustancia o compuesto, debido a su presencia en elevada concentración, alteraciones del flujo urinario, cambios de pH, cambios de temperatura y/o déficit de inhibidores de cristalización. La cristaluria es un hallazgo frecuente, siendo los cristales de oxalatos de calcio, ácidos urico y uratos, fosfatos de calcio, estruvita, aminoácidos (cistina, tirosina y leucina), purinas (2,8-dihidroxiadenina y xantina) y fármacos (sulfamidas, indinavir, atazanavir, aciclovir, etc.), las principales categorías de cristales encontradas en las muestras de orina ²⁴².

En la mayoría de los casos la precipitación de cristales de oxalato de calcio, ácido urico, uratos y fosfato amorfo, es causada por sobresaturación transitoria de la orina,

ingestion de alimentos, cambios de temperatura, cambios de pH urinario y/o déficit de inhibidores catiónicos (Zn^{2+} , Fe^{3+}), inhibidores anionicos (citrato, aspartato, glutamato) o inhibidores macromoleculares (proteína de Tamm-Horsfall, nefrocalcina, uropontina, calprotectina, heparán sulfato, dermatán sulfato), de la cristalización urinaria. Sin embargo, en una minoría de los casos la cristaluria puede asociarse a condiciones patológicas heredadas o adquiridas que cursan con un exceso tubular renal de minerales (calcio, fósforo), aminoácidos (cistina, tirosina, leucina), purinas y sus derivados (2,8-dihidroxiadenina, xantina, ácido úrico), metabolitos endógenos (colesterol, bilirrubina, etc), así como a terapia farmacológica (sulfamidas, aciclovir, triamtereno, piridoxilato, primidona, etc.) e intoxicaciones (etilenglicol, tolueno, etc.), conjuntamente con disminución de la concentración tubular de inhibidores de la cristalización, alteración del flujo urinario y/o cambios de pH, capaces de producir cristaluria ²⁴³.

La sobresaturación de la orina con minerales, sales, aminoácidos, purinas y otros compuestos metabólicos endógenos, así como drogas y tóxicos exógenos, puede promover la cristalización dentro del compartimiento tubular y causar obstrucción tubular y lesión de las células epiteliales tubulares hasta la necrosis. Estos procesos tubulares desencadenan inflamación y edema intersticial, que finalmente desembocan en fibrosis renal. Así mismo, la cristalización de estas sustancias puede generar nefrocalcinosis y urolitiasis, las cuales se presentan con nefropatía obstructiva y muchas veces con cólico renal, ocasionando una extensa lesión nefronal y de las vías urinarias. Ambos mecanismos patogénicos están involucrados en el deterioro agudo y crónico de la función renal evidenciado en los pacientes con cristaluria patológica, la cual se acompaña en la mayoría de los casos con hematuria ²⁴⁴.

La patogenicidad relacionada con el tipo de cristaluria presente, se divide en tres grandes grupos. El primero de ellos está conformado por estructuras

siempre significativas como los cristales de cistina, tirosina, leucina, 2,8-dihidroxiadenina, xantina, estruvita y carbonato calcico, entre otros. El segundo esta conformado por estructuras potencialmente significativas como el oxalato de calcio, acido urico, fosfato calcico y sulfamidas, mientras que el tercer grupo incluye elementos que actuan como posibles focos litogenos, los cuales comprenden todos los anteriores mas algunos farmacos como indinavir y triamtereno. La valoracion patologica de los cristales siempre significativos no tiene mayor dificultad que su correcta identificacion. En cambio, aquellos elementos que son potencialmente significativos, cuya presencia puede ser fisiologica o patologica como el oxalato de calcio, acido urico y fosfato de calcio, presentan casi siempre dificultades en su interpretaci3n ²⁴⁵.

La valoracion de aspectos cualitativos de la cristaluria como la fase cristalina y morfologia de los cristales urinarios patologicos o potencialmente patologicos, permite orientar el diagnostico etiologico de ciertas entidades clinicas, muchas de

ellas asociadas con la litiasis renal y/o el deterioro agudo o cr3nico de la funcion renal como la hiperoxaluria primaria o secundaria, hipercalciuria de causa congenita o adquirida (incluyendo el hiperparatiroidismo primario y secundario), intoxicacion por etilenglicol o tolueno, hipocitraturia congenita o adquirida, hiperuricosuria primaria o secundaria, trastornos congenitos o adquiridos del equilibrio acido basico de origen renal (como la acidosis tubular renal tipo 1), infecciones urinarias con incrementada actividad ureasica bacteriana; errores innatos del metabolismo de los aminoacidos) como cistinuria, xantinuria, tirosinemia y leucinuria), tratamiento prolongado con altas dosis de antibioticos y antivirales (como las sulfamidas, aminopenicilinas, fluoroquinolonas, cefalosporinas, indinavir, atazanavir y Aciclovir, entre otros). Adicionalmente, la valoracion de los aspectos cuantitativos relacionados al tamano y espesor de los cristales, la tasa de maclacion y agregacion, la numeracion y cantidad de cristales, asi como la frecuencia de aparicion de la cristaluria en el paciente; representan

una herramienta valiosa para establecer el riesgo litogénico y el pronóstico de aparición o recurrencia de litiasis renal. En relación a la frecuencia, un índice de cristaluria $\geq 0,50$ es indicativo de actividad litogénica persistente y riesgo de recurrencia de calculos. En cuanto al tamaño y espesor, se tiene que la presencia de unidades cristalinas con tamaños superiores a 20-25 μm para los cristales de oxalato de calcio dihidratado (weddelita) y monohidratado (whewellita) y mayor a 100 μm para ácido úrico y fosfato cálcico hidrogenado, indican la existencia de alteraciones patológicas y mayor riesgo litogénico, mientras que para todos los tipos de cristaluria una mayor facilidad de formación y porcentaje relativo de maclas y agregados es indicativo de riesgo litogénico. En cuanto a la cantidad, se ha establecido que más de 200 cristales de oxalato de calcio monohidratado (whewellita) por mm^3 , es altamente sugestivo de hiperoxaluria primaria tipo 1, y se encuentra en prácticamente todos los pacientes con hiperoxaluria primaria no tratados, mientras que la presencia

de más de 500 cristales de fosfato cálcico (brushita) por mm^3 , es sugestivo de la presencia de un hiperparatiroidismo primario. Adicionalmente, para los casos de formas graves de nefrolitiasis por cristales de oxalato de calcio dihidratado (weddelita) y monohidratado (whewellita), cistina e dihidroxiadenedina, la cantidad de cristales puede evaluarse con mayor precisión determinando el volumen cristalino global ocupado por milímetro cúbico (Volumen Cristalino Global), expresado en mm^3/mm^3 , calculado como el producto del número de cristales por milímetro cúbico multiplicado por el tamaño medio de los cristales en micrómetros y por un factor numérico teniendo en cuenta la forma geométrica de los cristales específicos para cada especie. En este sentido se tiene que en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1, un volumen cristalino global menor 500 mm^3/mm^3 , se asocia con un menor riesgo de taponamiento tubular con cristales de oxalato de calcio, mientras que en los pacientes con cistinuria, un volumen cristalino global menor a 3000 mm^3/mm^3 , se asocia con una

ausencia de recurrencia de litiasis por calculos cistina ²⁴⁶.

CONCLUSIONES

En la práctica clínica diaria, luego de hallar y/o confirmar una hematuria, ya sea microscópica o macroscópica, el siguiente paso en el manejo médico de la misma consiste en establecer su posible origen, ya que el procedimiento médico posterior en relación al diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de la patología causal depende en gran medida del origen de la hematuria, es decir, si esta es de origen glomerular o no glomerular. Es en este punto, donde la correcta interpretación de los resultados obtenidos del uroanálisis cobra gran importancia, no solo orientando el origen del sangrado (glomerular o no glomerular), sino también contribuyendo con el diagnóstico etiológico en relación a la patología causal, así como en el control y seguimiento eficaz y eficiente de las patologías renales y/o de las vías urinarias causales de tipo progresivas. En este sentido, se tiene que generalmente la hematuria glomerular se caracteriza por una

micción idolora con presencia de sangre en la orina sin coágulos durante toda la micción; la muestra es de aspecto ligeramente turbio o turbio con un color rojo oscuro, que puede ir hacia el marrón, acompañada en grado variable de proteinuria, generalmente más de 100 mg/dl o positivo 2+ de proteínas en tiras reactivas comerciales para el uroanálisis. En el análisis de los elementos formes existe predominio de hematíes dismórficos (entre 20 y 80%), que pueden acompañarse de cilindros eritrocitarios y/o hemáticos, los cuales a su vez pueden aparecer conjuntamente con otros tipos de cilindros, incluyendo cilindros hialinos, granulados o celulares. Por su parte, la hematuria postglomerular se caracteriza por una micción que puede ser dolorosa, con presencia de sangre en la orina muchas veces con coágulos, no uniforme durante la micción, generalmente más intensa al inicio. La muestra de aspecto ligeramente turbio o turbio, con un color rojo más o menos brillante, puede acompañarse en algunas ocasiones de proteinuria leve (menos de 100 mg/dl), generalmente negativo

o menos de positivo 2+ de proteínas en la tira reactiva comercial para el uroanálisis. En el análisis de los elementos formes existe predominio de hematíes eumórficos (generalmente más de 80% eumórficos y menos de 20% dismórficos) y ausencia de cilindros urinarios. En la actualidad se sabe que en ausencia de patología urológicas asociada, las nefropatías glomerulares rinden hematurias dismórficas con porcentajes de dismorfias ubicados por encima de 20-80% en más del 99% de los casos, mientras que lo mismo sucede en las uropatías postglomerulares, la cuales rinden hematurias eumórficas con porcentajes casi superponibles a los anteriores. Sin embargo, también se conoce que existen dismorfias “inespecíficas” de los glóbulos rojos (estrellados, gigantes, fantasma, septados y monodiverticulares), que pueden generarse in vivo a causa de distintas situaciones físico-químicas que se presentan por condiciones fisiológicas y patológicas, entre las que se encuentran osmolaridades muy bajas o muy altas (orinas hipo/hipertónicas), pH de la orina muy

ácido o muy alcalino y alteraciones de los electrolitos y cationes urinarios (Ca^{++}), entre otras; así como pueden generarse in vitro por condiciones inadecuadas en el procesamiento de las muestras de orina entre las que se incluyen tiempo prolongado entre la recolección y el análisis de la muestra, velocidad de centrifugación de la muestra muy alta, tiempo de centrifugación elevado, centrifugación de la muestra en tubos de vidrio, resuspensión muy vigorosa de la muestra centrifugada, entre otras. Es por ello, que al momento de la evaluación de la hematuria durante el uroanálisis, deben considerarse y controlarse las variables preanalíticas que afectan la calidad de la muestra (y la morfología de los glóbulos rojos), la cual debe ser analizada mediante microscopio de contraste de fase y método estandarizado, a fin de orientar verázmente el origen del sangrado (glomerular o no glomerular), contribuir con el diagnóstico etiológico de la patología causal, así como permitir el control y seguimiento eficaz y eficiente de las patologías renales y/o de las vías urinarias causales de tipo progresivas.

REFERENCIAS

1. Rodney Davis, J. Stephen Jones, Daniel A. Barocas, Erik P. Castle, Erick K. Lang, Raymond J. Leveillee, Edward M. Messing, Scott D. Miller, Andrew C. Peterson, Thomas M.T. Turk, William Weitzel. Diagnosis, Evaluation and Follow-up of Asymptomatic Microhematuria (AMH) in Adults. AUA guideline Published 2012; Reviewed and Validity Confirmed 2016. AUA [en línea] 2016 [Citado el 28 de octubre de 2022]. Disponible en: [www.auanet.org > guidelines > asymptomatic-microhe...](http://www.auanet.org/guidelines/asymptomatic-microhe...)
2. Gallo, Ronald. Glóbulos Rojos. Morfofisiología I.Ciclo II. Universidad Nacional de Piura. Escuela de Medicina Humana. Facultad de Ciencias de la Salud. scribd.com [en línea] 2018 [Citado el 28 de octubre de 2022]. Disponible en: [www.scribd.com > document > GLO...](http://www.scribd.com/document/GLO...)
3. Mary Louise Turgeon. Hematología clínica: Teoría y procedimientos. Cuarta edición. Buenos Aires: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
4. McLaren CE, Brittenham GM, Hasselblad V. Statistical and graphical evaluation of erythrocyte volume distributions. Am. J. Physiol. 1987; 252 (4 Pt 2): H857-866.
5. X, Fuentes Arderiu; M.J, Castiñeiras; J.M, Queraltó. Bioquímica Clínica y patología molecular. Segunda edición. España; 1998.
6. Itziar Castaño Bilbao, M.^a Fernanda Slon Roblero, Nuria García-Fernández. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina. Nefro Plus 2009;2(1):17-30.
7. Moreno JA, Sevillano Á, Gutiérrez E, Guerrero-Hue M, Vázquez-Carballo C, Yuste C, Herencia C, García-Caballero C, Praga M, Egido J. Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation? Int J Mol Sci. 2019 May 5;20(9):2205.
8. Pérez, S; Calleja, J. Hematuria. En: Gutiérrez, M; Amón, J. Manejo de la Patología Urológica en Atención Primaria. España: Service Point; 2013.p119-126.
9. Campuzano, G; Arbeláez, M. El Uroanálisis: Un gran aliado del médico. Revista Urología Colombiana. 2007; XVI (1): 67-92.
10. Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: implications for kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2007;18:414–420.
11. Bensman, A., & Dunand, O. Proteinuria, hematuria y anomalías de la coloración de la orina. EMC Pediatría. 2012; 47(4): 1-7.
12. McDonald, M; Swagerty, D; Wetzel, L. Assessment of Microscopic Hematuria in Adults. American Family Physician. 2006; 73(10): -1748-1754.
13. Contreras-García, Ricardo; García-Perdomo, Herney. Diagnóstico,

evaluación y seguimiento de la hematuria microscópica. Un enfoque al alcance de todos. Artículo de Revisión. Urol Colomb. 2016; 25(3):231-238.

14. Asociación Española del Laboratorio Clínico. Microhematuria. AEFA [en línea] 2014 [Citado el 29 de octubre de 2022] Disponible en: [www.aefa.es > wp-content > uploads > 2014/04 > Micr...](http://www.aefa.es/wp-content/uploads/2014/04/Micr...)

15. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ, 3rd. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *Jama*. 1986;256:224-229

16. 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;137:919-922.924

17. Khan MA, Shaw G, Paris AM. Is microscopic haematuria a urological emergency? *BJU Int*. 2002;90:355-357.

18. Sugimura, K; Ikemoto, S; Kawashima, H; Nishisaka, N; Kishimoto, T. Microscopic hematuria as a screening marker for urinary tract malignancies. *Int J Urol*. 2001;8(1):1-5.

19. Gerber GS, Brendler CB. Evaluation of the urologic patient: History, physical examination, and urinalysis. En: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh*

urology. 10th ed Philadelphia, Pa: Saunders; 2012. p. 86---87.

20. Hole B, Whittlestone T, Tomson T. Investigating asymptomatic invisible haematuria. *BMJ*. 2014;349:g6768.

21. Edwards TJ, Dickinson AJ, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4,029 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU Int*. 2006;97:301-305.

22. Murillo, J; Sánchez, D; Sánchez, E; Vásquez, M; Sandoval, D; Bolaños, R. Evaluación y seguimiento de la hematuria microscópica. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD* ;10(2): 24-30

23. González, M; Toledano, J; Antón, M. Síndrome del cascanueces. Una causa poco frecuente de hematuria. *Pediatría Atención Primaria*. 2017; 19(75): 259-261.

24. Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, Schmitz-Dräger BJ, Grimm MO. The Investigation of Hematuria. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(48):801-807.

25. G D Grossfeld ¹ , J S Wolf Jr, M S Litwan, H Hricak, C L Shuler, D C Agerter, P R Carroll. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician*. 2001;63(6):1145-1154.

26. Sandoval, E. Evaluación y manejo de la hematuria. *Revista Médica de Costa*

- Rica y Centroamerica. 2014; LXXI (613): 849 – 852.
27. Mundt, E. Shanahan, K. Graff's Textbook of urinalysis and Body Fluids. Third Edition. Wolters Kluwer. London; 2016. p72-142.
28. S. Murakami, S; Igarashi, T; Hara, S; Shimazaki, J. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: A prospective study of 1,034 patients. J Urol, 1990; 144: 99-101.
29. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. J Urol. 2007; 178 (6):2314-2330.
30. Yaxley J. Urinary tract cancers: An overview for general practice. J Family Med Prim Care. 2016; 5(3): 533–538.
31. DeGeorge, K; Holt, H; Hodges, S. Bladder Cancer. American Family Physician. 2017; 96(8): 507-515.
32. American Cancer Society. Kidney Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. cancer.org [en línea]. 2020 [Citado el 20 de octubre de 2022]. Disponible en: www.cancer.org › CRC › PDF › Public › 8661.00.pdf
33. Fernández, A; Gómez, C; Goliney, O; Pérez, M; Rivas, V. ¿Es una infección? ¿Es un tumor? ¿Ambas?. Semergen. 2018;44(Espec Congr 3):251.
34. Galacho, A; Machuca, J; Pérez, D; Julve; E. Actualización en Medicina de Urgencias. Primera parte. Servicio de Urología. Hospital Clínico Universitario de Málaga. Málaga: Hospital Clínico Universitario de Málaga; 2001.
35. Villanueva, V. Enfoque diagnóstico de la hematuria. Revista de Posgrado de la Cátedra VIa Medicina. 2001;101:31-35.
36. Torres Saltarin, J; Serrano Mass, D. Hematuria. En: Restrepo V, C; Buitrago V, C; Torres S, J; Serna, J. Editores. Nefrología básica 2. Colombia: La Patria S.A.;2012.
37. Piña G, J; Saieh A, C Hematuria en Pediatría. Rev. Med. Clin. Condes. 2009; 20(6) 904-910.
38. PLûthje, I Nur. Recurrent macroscopic haematuria due to bladder blood vessels after exercise induced haematuria. Br J Sports Med. 2004;38:e4.
39. García, L; Martínez, M; Cadabal, T. Hematuria. AMF [en línea] 2016 [Citado el 29 de octubre de 2022]. Disponible en: amf-semfyc.com › web › article_ver
40. Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. Am Fam Physician. 2013;88(11):747-754.
41. 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(5):919-922.

42. I Guillén Dosal Ana, Florín Yrabién José, Cazorla Artilés Nancy. Guía práctica para el estudio de la hematuria en los niños. *Rev Cubana Pediatr.* 2005; 77(2).
43. Ingelfinger, JR, Davis, AE, Grupe, WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric setting. *Pediatrics* 1977 Apr; 59(4):557-561.
44. Hernández, V; Rosa, M; Ortega,E; Gómez, P; Martín-Sonseca, G; Panadero, F. Hematuria. *Panorama Actual Med* 2018; 42(411).
45. Del Río Mayor, C; Sánchez Martín, E. Una hematuria en atención primaria. *Med Integral* 2002;40(7):298-304.
46. Muñoz, M; Álvarez, Zuluaga. Análisis comparativo de procedimientos de identificación de dismorfismo eritroide en pacientes con hematuria y en individuos sanos. *Revista Centro de Estudios en Salud.* Año 5; 1(6):34-39.
47. Schramek, P; Moritsch, A; Haschkowitz, H; Binder, B; Maier, M. In vitro generation of dysmorphic erythrocytes. *Kidney Int* 1989 Jul;36(1):72-77
48. Rath, B; Turner, C; Hartley, B; Chantler, C. What makes red cells dysmorphic in glomerular haematuria?. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(5):424-427.
49. Dalet F. Sedimento urinario: tratado y atlas. 1ª Ed. Safel Editores; 2000.
50. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:658–476.
51. Hoyer, J; Seiler, M. Pathophysiology of Tamm-Horsfall protein. *Kidney International*, Vol. 16 (1979), pp. 279 -289.
52. Lindner, L; Haber, M. Hyaline casts in the urine: Mechanism of formation and morphologic transformations. *Am J Clin Pathol* 1983;80:347-352.
53. Mundt, L; Shanahan, K. Graff. Análisis de orina y de los líquidos corporales. 2da edición. México: Panamericana; 2011.
54. Claudia Yuste, Eduardo Gutierrez, Angel Manuel Sevillano, Alfonso Rubio-Navarro, Juan Manuel Amaro-Villalobos, Alberto Ortiz, Jesus Egido, Manuel Praga, and Juan Antonio Moreno. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol.* 2015; 4(2): 185–195.
55. International Society of Nephrology. Kidney Disease Improving global Outcomes (KDIGO) 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* 2013; 3(1):1-136.
56. Miltenyi, M. Urinary protein excretion in healthy children. *Clin Nephrol.* 1979; 12: 216-221.
57. Bergstein, J. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 697-700.
58. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic

- nephropathies and diabetes..J Clin Invest 2006;116:288–296
59. Escalante, C; Zeledón, F; Ulate, G. Proteinuria, fisiología y fisiopatología aplicada. Acta méd. Costarric. 2007;49(2): 83-89.
60. Arrizabalaga, P. El diafragma de filtración glomerular. Orientación diagnóstica y terapéutica en el síndrome nefrótico. Nefrología. 2005; 25 (4):361-368.
61. De Lucas Collantes C, Izquierdo García E. Proteinuria. Protocolos diagnósticos terapéuticos Pediatría de la Asociación Española de Pediatría. 2014;1: 69-79.
62. Garg P, Rabelink T. Glomerular proteinuria: a complex interplay between unique players. Adv Chronic Kidney Dis. 2011 Jul;18(4):233-242.
63. Mora, J. Algunas consideraciones sobre las proteinurias. Acta Médica Colombiana. 1987;12 (5): 318-322.
64. Peña, Martín. Hematuria y enfermedad glomerular: a propósito de un caso. Medicina de Familia. SEMEGEN. 2016; 42(1): 65-67.
65. Ahmed Z, Lee J. Asymptomatic urinary abnormalities. Hematuria and proteinuria. Med Clin North Am 1997;81:644.
66. Montoro J; Segarra, A; López, R; Monterde, J. Nefrología. Sociedad Española de Farmacia hospitalaria [en línea] 2014 [Citado el 20 de noviembre de 2022]. Disponible en: www.sefh.es › sefhboletin › listadon.
67. Simerville, J; Maxted, W; Pahira, J. Urinalysis: A Comprehensive Review. American Family Physician. 2005; 71(6): 1153-1162.
68. González, E. Nefropatías intersticiales. Nefrología al día. 2012; 7(1):81-96.
69. Cara, G; Peña, A. Hematuria. Anales de Pediatría Continuada. 2009; 7(2): 61-69.
70. Chun-Yue Feng, Yong-Hui Xia, Wen-Jin Wang, Jin Xia, Hai-Dong Fu, Xia Wang, Hui-Jun Shen, Gu-Ling Qian, Ai-Min Liu y col. Persistent asymptomatic isolated hematuria in children: clinical and histopathological features and prognosis. World J Pediatr 2013; 9 (2): 163-168.
71. Rychlik, I.; Jancova, E.; Tesar, V.; Kolsky, A.; Lacha, J.; Stejskal, J.; Stejskalova, A.; Dusek, J.; Herout, V. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. Nephrol. Dial. Trans. 2004, 19, 3040–3049.
72. Yuste, C.; Rivera, F.; Moreno, J.A.; López-Gómez, J.M. Haematuria on the Spanish Registry of Glomerulonephritis. Sci. Rep. 2016, 6, 19732.

73. Praga, M; torra, R; Tazón, B. Hematuria familiar benigna. Nefrología. 2003; Vol. XXIII. Supl 1:40-45.
74. Lococo, B; Alberton, v; Fazzini, B; Smuclir, A; Morales, D; Malvar, A. Nefropatía por IgA. Revisión y conducta terapéutica a propósito de un caso clínico. Nefrología, diálisis y transplante. 2016; 36(2):108-123.
75. Haas, M.; Racusen, L.C.; Bagnasco, S.M. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: A report of 13 cases with common ultrastructural features. Hum. Pathol. 2008, 39 (9):1309-1316.
76. Ortega, E; Hinojosa, J. Hematuria macroscópica: a propósito de un caso con sospecha de enfermedad de Berger. Revista Mexicana de Pediatría. 2016; 83(6): 203-207.
77. Vara, J; Hidalgo, E; García, J. Diagnóstico de la hematuria. Protocolos diagnósticos terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. Pediatría. 2008; 1: 169-181.
78. Santos Herráiz P, Fernández Maseda M A, Villaizán Pérez C. Hematuria. Form Act Pediatr Aten Prim. 2013;6:106-111.
79. García, José; Hidalgo, E. Hematuria. En: Antón, M; Rodríguez, L.; editores. Nefrología Pediátrica. Manual Práctico. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Madrid: Editorial Panamericana; 2011. p 4-9.
80. Rodríguez, Soriano. Hematuria y Proteinuria. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 2001: 41(177): 263-269.
81. To, Karen C.Y. Hematuria. En: Kokot F, Drabczyk R; editors. McMaster Textbook of Internal Medicine. Canada: McMaster University; 2017.
82. M Rodgers, J Nixon, S Hempel, T Aho, J Kelly, D Neal, S Duffy, G Ritchie, J Kleijnen and M Westwood. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006;10: (18):225.
83. Carrasco M, de Cea J. Hematuria. Protocolos diagnósticos Pediatría. 2014; 1:53-68.
84. Margulis V, Sagalowsky AI. Assessment of hematuria. Med Clin N Am. 2011;95:153-159.
85. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy — part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. Urology 2001;57:604-610.
86. Wollin, T: MD, Laroche, B M; Psooy, K. Canadian guidelines for the management of asymptomatic

microscopic hematuria in adults. *Can Urol Assoc J* 2009;3(1):77-80

87. Torres, J; Álvarez, J. Hematuria. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial [en línea] 2020 [Citado el 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: [asocolnef.com › uploads › 2020/02 › hematurias](http://asocolnef.com/uploads/2020/02/hematurias).

88. National Kidney Foundation. Hematuria in adults. *Kidney.org* [en línea] 206 [Citado el 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: [www.kidney.org › atoz › content › hematuria-adults](http://www.kidney.org/atoz/content/hematuria-adults)

89. García Guerrero ML, Palacios Delgado RI, Llorens Minguell A. Hematuria en adultos: aproximación al cáncer vesical y renal desde atención primaria. *Med Gen y Fam.* 2014;3(3):79-87.

90. Kelly, J; Fawcett, D; Goldberg, L. Assessment and management of non-visible haematuria in primary care. *BMJ.* 2009;338:227-338.

91. Rodrigo, M; Gómez, C; Monge, M. Hematuria. Aproximación Diagnóstica. *An Pediatr Contin.* 2011;9(1):48-54.

92. Liu J, Jones JS, Rao PK. Urinalysis in the Evaluation of Hematuria. *JAMA.* 2016;315(24):2726–2727.

93. Echeverry, G; Hortin, G; Rai, A. Introduction to urinalysis: historical perspectives and clinical application. *Methods Mol Biol.* 2010; 641:1-12.

94. Yeoh, M; Lai, N; Anderson, D; Appadurai, V. Macroscopic haematuria. A urological approach. *Australian Family Physician.* 2013; 42(3): 123-126.

95. Aycock, Ryan D.; Kass, Dara A. Abnormal Urine Color. *Southern Medical Journal.* 2012; 105 (1): 43–47.

96. Berman LB. When the urine is red. *JAMA* 1977; 237: 2753–2754

97. Laso, María. Interpretación del análisis de orina *Arch.argent.pediatr* 2002; 100(2): 179-183.

98. Wiener Lab. Urine Strips. Wiener lab [en línea] [Citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: [www.wienerlab.com.ar › VademecumDocumentos › urine strips](http://www.wienerlab.com.ar/VademecumDocumentos/urine_strips)

99. Roche Diagnostics. Combur-Test ® strip. Roche diagnostics [en línea] [Citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: [www.diagnostics.roche.com › combur_chemstripnephurnitur](http://www.diagnostics.roche.com/combur_chemstripnephurnitur)

100. Siemens Healthineers. Multistix SG Strips. Siemens Healthineers [en línea] [Citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: multistix-package-insert.pdf

101. Analyticon Biotechnologies. Combi-Screen®. Analyticon diagnostics [en línea] [Citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: [www.analyticon-diagnostics.com › urine_diagnostic › u...](http://www.analyticon-diagnostics.com/urine_diagnostic)

102. Dream Future Innovation Co., Ltd. ComboStik™ Urine Reagent Strip. DFI

- Care [en línea] [Citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: www.dficare.com › bbs › board › bo_table=combostic_en
103. Human Diagnostics Worldwide. Combina Strips. Human Diagnostics Worldwide [en línea] [Citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: www.human.de › Products › Corelab DX › Urinalysis
104. Erba diagnostics. Urine reagents Strips. Erba diagnostics [en línea] [Citado el 28 de noviembre de 2021]. Disponible en: www.erbadiagnostics.com › Uploads › ProductCatalogue
105. Acon Labs Inc. Mission Urinalysis reagents strips. Acon Labs [en línea] [Citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: www.aconlabs.com › Mission › Mission Urinalysis
106. High Tecno Technology International. Urine RS Strips reagents for urinalysis. HTI diagnostics [en línea] [Citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: www.htidiagnostics.com › urinalysis
107. Creatrix Solutions. URS Reagents Strips for Urinalysis. Creatrix Solutions [en línea] [Citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: www.creatrixsolutions.com › Test Strips
108. Macherey-Nagel. Medi Test Combi 11. MN [en línea] [Citado el 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: www.mn-net.com › ... › Urinalysis › Urine test strips
109. Vuljanić D, Dojder A, Špoljarić V, et al. Analytical verification of 12 most commonly used urine dipsticks in Croatia: comparability, repeatability and accuracy. *Biochem Med.* 2019;29(1):010708.
110. Hohenberge, Ewald; Kimling, Horst. Uroanálisis con tiras reactivas. Germany: Roche Diagnostics, 2004. 107p
111. Argeri, N.I. Lopardo, H.A. Análisis de Orina. Fundamentos y Práctica. Argentina: Editorial Médica Panamericana. 1993. 224p.
112. Costa, C; Bettendorff, C; Bupo, S; Ayuso, S; Vallejo, G. Medición comparativa de la densidad urinaria: tira reactiva, refractómetro y densímetro. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(3):234-238.
113. Chadha V, Garg U, Alon US. Measurement of urinary concentration: a critical appraisal of methodologies. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(4):374-82.
114. McCrossin T., Roy L.P. Comparison of hydrometry, refractometry, osmometry and Ames N-Multistix SG in estimation of urinary concentration. *Aust. Paediatr. J.* 1985;21:185–188.
115. Roxe, DM. Urinalysis. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical and Laboratory Examinations.* 3rd edition. Boston: Butterworth Publishers; 1990. P 24-191.
116. Kaplan, A; Pesce, A. Química Clínica. Técnicas de Laboratorio-

- Fisiopatología-Métodos de Análisis. 2da Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1990. p.1011-1056.
117. Argeri N. El análisis de rutina de la orina. En: Fishbach F (ed). Manual de pruebas diagnósticas. 5ª ed. México: Mc Graw-Hill; 1997: 25-80.
118. Pineda, D; Cabezas, A; Ruíz, G. El laboratorio clínico 3. Análisis de las muestras de orina. Toledo: Labcam; 2011. P39- 349.
119. G Efstratiadis, A Voulgaridou, D Nikiforou, A Kyventidis, E Kourkouni, and G Vergoulas. Rhabdomyolysis updated. Hippokratia. 2007 Jul-Sep; 11(3): 129–137.
120. Sauret J, Marinides G. Rhabdomyolysis. American Family Physician 2002; 65: 907-912.
121. Rojo, I; Antoja, F; Galimany, R. Interferencias en el análisis de orina con tiras multireactivas. Química Clínica. 2000;19(1)34-40.
122. Houck, M; Siegel, Y; Jay, A; Hernández, O; Soriano, L. Fundamentos de ciencia forense. México: Trillas; 2014.
123. Mundt, I; Shanahan, K. Graff's. Textbook of urinalysis and body fluids. third edition. Hong Kong: Wolters kluwer, 2016. p 72-141.
124. Hernández, C. Análisis de las muestras parciales de orina: Pruebas de entrada Vs. Pruebas confirmatorias. En: "Curso de Uroanálisis". "IV Congreso Científico del Laboratorio Metropolitano": 29, 30, 31 de Octubre y 01 de Noviembre de 2008. Caracas: Policlínica Metropolitana de Caracas; 2008.
125. Wein, Alan J.; Kavoussi, Louis R.; Novick, Andrew C.; Partin, Alan W.; Pete, Craig A. Capmbell-Walsh Urología. Tomo 1. 9ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007. p 97-98.
126. Bergstein J.M. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13: 697-700.
127. Leung, A; Wong, A, Barg, S. Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2017;95(4):248-254.
128. Beethamand, R; Cattell, W. Proteinuria: pathophysiology, significance and recommendations for measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1993; 30:425-434.
129. Abuelo, J. Proteinuria: diagnostic principles and procedures. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 186-191.
130. Schumann B, Schweitzer C. Estudio de la orina. En: Bernard J, editor. Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. España: Masson Salvat Médica; 1993.p 399-430.
131. Tae Hee Han. Urinalysis: The Usefulness and Limitations of Urine Dipstick Testing. *Child Kidney Dis.* 2013;17 (2): 42-48.

132. Strasinger SK, Di Lorenzo MS. Análisis de orina y de los líquidos corporales, 5^o ed. Buenos Aires: Ediciones Médica Panamericana. 2010; p. 31-120.
133. Hernández, C. Análisis de las muestras parciales de orina: Pruebas de entrada Vs. Pruebas confirmatorias. En: "Curso de Uroanálisis". "Jornadas Científicas del 50 Aniversario del Colegio de Bioanalistas del Estado Zulia": 22, 23 y 24 de Abril de 2009. Maracaibo: Colegio de Bioanalistas del Estado Zulia; 2009.
134. Kaplan, A; Pesce, A. Química Clínica. Teoría, análisis y correlación. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1986. p 1184-1215.
135. Fine, J. Glucosa content of normal urine. Brit Med J; 1965;1:1203-1205.
136. Kelly, William. Medicina Interna. Tomo I. 2da Edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1993. p 733-964.
137. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2023; 46 (Suppl1): S1–S284.
138. Méndez YR, Barrera MC, Ruiz MA, Masmela KM, Parada YA, Peña CA, Perdomo CM, Quintanilla RA, Ramirez AF, Villamil ES. Complicaciones agudas de la diabetes mellitus, visión práctica para el medico en urgencias: Revisión de tema. Revista Cuarzo 2018; 24 (2) 27- 43.
139. Hernández, E; Hernández, C; Ocanto, C. Trasplante de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo: ¿un procedimiento alternativo para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus 2?. Revista de la Facultad de Medicina. 2019; 42 (2): 90-120.
140. O'Neill, W; Wallin, J; Walker, P. Hematuria and red cell casts in typical diabetic nephropat. Am J Med.1983; 74 (39):389-395.
141. Kay-Lun, Li; Hong-So, Huang. Comparing Urinary Reagent Strips for Detecting Glycosuria in Patients With Diabetes Mellitus. Laboratory medicine. 1997; 28(6): 397-401.
142. Medina EM, Villanueva JS, Gala TE, et al. Comparación entre las lecturas de las tiras de orina Combur10Test® M y Multistix® 10 SG. Bioquímica. 2005;30(3):76-81.
143. Organización Panamericana de la Salud. Manual de técnicas básicas para un laboratorio de salud. Publicación Científica No. 439. Washington. D.C: PHAO/WHO; 1983. 487p.
144. Hernández, C. Análisis de las muestras parciales de orina: Pruebas de entrada Vs. Pruebas confirmatorias. En: "Curso de Uroanálisis". "XV Congreso Venezolano de Bioanálisis": 2, 3, 4 y 5 de Mayo de 2012. Caracas: Sociedad

Venezolana de Bioanalistas Especialistas; 2012.

145. Bilous RW; Alberti RGM. Glucosuria y cetonuria. En Newall RG. El análisis de la orina en la clínica. Madrid: Bayer diagnósticos; 1991. p14-27.

146. Kusumi, R; Grover, P; Cunin, C: Rapid detection of pyuria by Leucocyte Esterasa activity. JAMA. 1981; 245: 2653-2655

147. Chernow, B; Zaloga, G; Soldano, S; Quinn, A; Lyons, P; McFadden, E; Cook, D; Rainey, T. Measurement of urinary leukocyte esterase activity: a screening test for urinary tract infections. Ann Emerg Med. 1984 Mar; 13(3):150-154.

148. Scheer, W. Teh detection of leucocyte esterasa activity in urine whith a new reagent strio. An J Clin Pathol. 1987; 87:86-93

149. Skjold, A; Stover, L; Pendergrass, J; Corey, P; Catell, J; Burkhardt, A et al . New dip and read test for determining leucocytes in urine. Clin Chem. 1987; 33; 1242-1245.

150. Fogazzi, G; Verdesca, S; Garigali, G. Urinalysis: Core Curriculum 2008. American Journal of Kidney Diseases, Vol 51, No 6 (June), 2008: pp 1052-1067.

151. Fox, Gary. Sensitivity and Specificity of Urinary Nitrite for UTIs. Am Fam Physician. 2005;72(11):2180-2182.

152. Devillé, W; Yzermans, J; van Duijn, N; Bezemer, P; van der Windt, D;

Bouter, L .The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urol . 2004;4:4

153. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American urological association best practice policy-part 1: definition, detection, prevalence, and etiology. Urology 2001;57:599-603.

154. Ibars Valverde Z, Ferrando Monleón S. Marcadores clínicos de enfermedad renal. Indicación e interpretación de las pruebas complementarias. Recogida de muestras y análisis sistemático de la orina. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:1-19

155. Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M, Porpaczy P, et al. Value of urinary erythrocytemorphology in assessment of symptomless micro-hematuria. Lancet 1989; ii: 1316-1325.

156. Fairley K, Birch DF. Haematuria: a simple method for identification of glomerular bleeding. Kidney Int 1982; 21: 105-113.

157. Fogazzi G, Ponticelli C. Microscopic haematuria diagnosis and management. Nephron 1996; 72:125-134.

158. Birch DF, Fairley KF. Haematuria: glomerular or non-glomerular? Lancet 1979; 2: 845–846.

159. Pillingsworth TJ, Haver VM, Abrass CK y cols. Differentiation of renal from

non-renal hematuria by microscopic examination of erythrocytes in urine. *Clin Chem* 1987; 33:1791-1795.

160. Roth S, Renner E, Rathert P. Microscopic hematuria: Advances in identification of glomerular dysmorphic erythrocytes. *J Urol* 1991; 146:680-684.

161. Sayer J, Mccarthy MP, Schmidt JD. Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. *J Urol* 1990; 143:545-548.

162. Stapleton FB. Morphology of urinary red blood cells: A simple guide in localizing the site of haematuria. *Paediatr Clinic NA* 1987; 34:562-569.

163. Crompton CH, Ward PB, Hewitt IK. The use of urinary red cell morphology to determine the source of hematuria in children. *Clin Nephrol* 1993;39:44-49.

164. Kitamoto Y, Yide C, Tomita M, Sato T. The mechanism of glomerular dysmorphic red cell formation in the kidney. *Tohoku J Exp Med* 1992; 167:93-105.

165. Ye, RG, Mao, XL. Mechanism of urinary erythrocyte deformity in glomerular diseases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1994; 33:77-79

166. Funfstuck, R. Schuster FX, Stein G, Beintker M, Schramek P, Jana U. The significance of erythrocyte morphology in glomerular and non-glomerular hematuria. *Z Urol Nephrol* 1989; 82:85-91.

167. Pollockm, C. Liu PL, Gyory AZ, Grigg R, Gallery ED, Caterson R, Ibels L, Mahoney J, Waugh D. Dysmorphism of urinary red blood cells-value in diagnosis. *Kidney Int* 1989; 36:1045-1049.

168. J. Huussen, R.A.P. Koene, L.B. Hilbrands. The (fixed) urinary sediment, a simple and useful diagnostic tool in patients with haematuria. *Neth J Med.* 2004;62(1):4-9.

169. Salmon AH, Neal CR, Harper SJ. New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: five layers (at least) not three. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(3):197-205.

170. Nagahama D, Yoshiko K, Watanabe M, Morita Y, Iwatani Y, Matsuo S. A useful new classification of dysmorphic urinary erythrocytes. *Clin Exp Nephrol.* 2005;9(4):304-309.

171. Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, Mihatsch MJ, Messa P. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(7):1093-1100.

172. Funfstuck R, Halbhuber KJ, Kuhn R y cols. Dysmorphic erythrocytes in glomerulonephritis. 1. Electron microscopical and histochemical investigations. *Cell Mol Biol* 1994; 40:1113-1124.

173. Dalet F, Segovia T, Del Rio G y cols. Alteraciones morfológicas de los

eritrocitos en la orina: Su importancia en el diagnóstico del origen de las hematurias. *Rev Clin Esp* 1987;181:246-253.

174. Dalet F. El sedimento urinario: que hay de nuevo en algo tan viejo?. *Act Fund Puigvert* 1999;18(3):135-148.

175. Juan Jiménez, Guadalupe Ruiz. El Laboratorio Clínico 2: Estudio de los elementos formes de la orina. Estandarización del sedimento urinario. España: Asociación Castellano-Manchega de Análisis Clínicos; 2010.

176. Tomita M, Kitamoto Y, Nakayama M, Sato. A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol* 1992; 37:84-89.

177. Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia. A characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40: 115-120.

178. Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, Inoue T, et al. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron* 1993; 64: 32-38.

179. Dinda AK, Saxena S, Guleria S, Tiwari SC, et al. Diagnosis of glomerular hematuria: role of dysmorphic red cell, G1 cell and bright-field microscopy. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57:203-208

180. CLSI. GP16 A3. Routine Urinalysis and Collection, Transportation, and Preservation of Urine Specimens;

Approved Guideline, GP16-A3. CLSI: Wayne, PA; 2009.

181. European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM). European Urinalysis Guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60:1-96.

182. Tauler Girona. Hematuria, proteinuria: actitud diagnóstica. *Pediatr Integral* 2013; XVII(6): 412-421.

183. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14: 65-72.

184. Hernandez, C., Stekman, H., Garcés, M. F., & De La Torre, B. Estandarización del análisis de los elementos formes del sedimento urinario del uroanálisis realizado en el laboratorio clínico de rutina. *Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas*. 2013; 16(2): 62-69.

185. Rizzoni G, Braggion F, Zacchello G. Evaluation of glomerular and nonglomerular hematuria by phase contrast microscopy. *J Pediatr* 1983;103:370-374.

186. De Santo NG, Nuzzi F, Capodicasa G y cols. Phase contrast microscopy of the urine sediment for diagnosis of glomerular and non-glomerular bleeding. Data in children and adults with normal creatinine clearance. *Nephron* 1987; 45:35-39.

187. Lettgen B, Wohlmuth A. Validity of G-1 cells in the differentiation between

glomerular and non-glomerular haematuria in children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:435-437.

188. Martha Guerra de Muñoz, Martha Leonor Alvarez Zuluaga. Análisis comparativo de procedimientos de identificación de dismorfismo eritroide en pacientes con hematuria y en individuos sanos. *Revista Centro de Estudios en Salud*. 5;1(6):33-39.

189. Catalá López JL, Fábregas Brouard M Acanthocyturia is more efficient in to differentiate glomerular from non-glomerular hematuria than dysmorphic erythrocytes. *Arch Esp Urol*. 2002;55(2):164-166.

190. Fassett RG, Horgan BA, Mathew TH. Detection of glomerular bleeding by phase-contrast micro-scopy. *Lancet* 1982; i: 1432-1436.

191. María Dolores Rodrigo, Cristina Gómez, Margarita Monge. Hematuria. Aproximación diagnóstica. *Anales de Pediatría Continuada*. 2011; 9(1):48-54

192. Dalet, Fernando. Impacto del binomio dismorfia / isomorfia en el diagnóstico de patologías uronefrológicas. *Actas Fund. Puigvert*. 2000;19(2):84-98.

193. Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall protein-Uromodulin (1950-1990). *Kidney Int* 1990;37:1395-1401.

194. Lindner, L; Haber, M. Hyaline casts in the urine: Mechanism of formation and

morphologic transformations. *Am J Clin Pathol* 1983;80:347-352.

195. Dvanajscak, Z., Cossey, L. N., & Larsen, C. P. A Practical Approach to the Pathology of Renal Intratubular Casts. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2020; 37(3): 127–134.

196 Fogazzi, G. The urinary Sediment. An Integrated View. Third edition. Milán: Elsevier; 2010. p77-102.

197. DIRUI. Atlas of Urine Formed Element. FUS Series. Changchun: DIRUI industrial Co; LTD ; 2017. p 62-92.

198. Casts in the Urine Sediment Karen M. Ringsrud *laboratorymedicine*>april 2001>number 4>volume 32 191-193.

199. Lindner L, Vacca D, Haber M. Identification and composition of types of granular urinary casts. *Am J Clin Pathol* 1983;80:353-358.

200. Macé, C; Chugh, S. Nephrotic Syndrome: Components, Connections, and Angiopoietin-Like 4–Related Therapeutics. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(11): 2393–2398.

201. Dion, R. The urinary sediment. *Ordre Professionnel des technologistes medicaux du Quevec* [en línea]. [Citado el 11 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://urine.optmq.connexence.com>.

202. Cavanaugh, C; Perazella, M. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease:

- Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019 73(2):258-272.
203. Rosado Rubioa, P., Fraile Gómez, P., García Cosmesa, R., Díez Banderab, C., González Álvarez . Intravascular haemolysis and renal failure. 2011; 31(5): 621-622.
204. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int.* 1996;49:314–326.
205. Khalighi MA, Henriksen KJ, Chang A, Meehan SM. Intratubular hemoglobin casts in hemolysis-associated acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2015 Feb;65(2):337-341.
206. Saqib Mahmud, Carl Dernell, Naveet Bal, Alexander J. Gallan, Samuel Blumenthal,¹ Abhilash Koratala, and Daniel Sturgill. Hemoglobin Cast Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2020 Sep; 5(9): 1581–1585.
207. Holt S, Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: The role of myoglobin. *Exp Nephrol.* 2000;8:72–76.
208. P. Leonardi and A. Ruol. Renal hemosiderosis in the hemolytic anemias: diagnosis by means of needle biopsy. *Blood.* 1960; 16: 1029–1038.
209. S. Hussain, A. Qureshi, and J. Kazi. Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nephron: Clinical Practice.* 2013; 123(1-2): 28–35.
210. L. M. Calazans, R. F. D. S. Santos, M. D. S. Gonçalves, W. L. C. Dos-Santos, and P. N. Rocha. Renal hemosiderosis complicating sickle cell anemia. *Kidney International;* 2012; 18 (7); 709.
211. McPherson RA, Ben-Ezra J. Basic examination of urine. In: McPherson, Pincus MR. Editors. *Henry's Clinical diagnosis and Management by Laboratory methods.* 22nd Ed. Ch. 28. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
212. Fogazzi GB, Carboni N, Pruneri G, Ponticelli C. The cells of the deep layers of the urothelium in the urine sediment: an overlooked marker of severe disease of the excretory urinary system. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1918-1927.
213. Ito K, Yagi S, Hirata M, (Nakamura RM, editor of the English version). *Color atlas of urinary cytology.* Tokyo: Ishiyaku EuroAmerica Inc.;1992.
214. Holmquist ND. Detection of urinary cancer with urinalysis sediment. *J Urol* 1979; 123: 188-197.
215. Fogazzi GB, Pallotti F, Garigali G. Atypical/malignant urothelial cells in routine urinary sediment: worth knowing and reporting. *Clin Chim Acta.* 2015;439:107–111.
216. Schumann GB. Utility of urinary cytology in renal diseases. *Semin Nephrol* 1985; 5: 158 -178.
217. Mandal AK, Sklar AH, Hudson JB. Transmission electron microscopy of urinary sediment in human acute renal failure. *Kidney Int* 1985; 28:58-63.

218. Fogazzi GB, Passerini P. Der nephritische Sedimentbefund. *Therapeutische Umschau* 1994;51: 797-800.
219. Chatterjee S, Gupta P, Pyeritz RE, et al. Immunohistochemical localization of glycosphingolipid in urinary renal tubular cells in Fabry's disease. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 24-28.
220. Ringsrud, K. Cells in the Urine Sediment. *Laboratory medicine*. 2001;32 (3): 153-155.
221. Kenichi Shukuyaa,b, Sayoko Oguraa,c,d, Yasunori Tokuharae, Shigeo Okuboa, Yutaka Yatomia, Minoru Tozukab, Tatsuo Shimosawaa. Novel round cells in urine sediment and their clinical implications. *Clinica Chimica Acta*. 2016; 457: 137-141.
222. Becker, G; Nicholls, K. Lipiduria – with special relevance to Fabry disease. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(Suppl): S1465–S1470.
223. Sánchez, D; Rivera, F. Valoración del paciente con síndrome nefrótico: diagnóstico diferencial. En: Rivera, F. Editor. *Algoritmos en Nefrología. Valoración de las nefropatías (primarias y secundarias) en urgencias*. Madrid: Sociedad Española de Nefrología; 2012. p 6-9.
224. Duncan KA, Cuppage FE, Grantham JJ. Urinary lipid bodies in polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1985;5:49–53.
225. Rizzi, T.E., Valenciano, A., Bowles, M., Cowell, R., Tyler, R., & De Nicola, D.B. *Atlas of Canine and Feline Urinalysis*. 1st ed. USA: John Wiley & Sons, Inc. Published; 2017.
226. Pagliere, L; Pagliere, H; Scorticati, C. Quiluria. *Revista Argentina de Urología y Nefrología*. XXXIV (9-12): 614-620.
227. Stanzial AM, Menini C, Casaril M, Baggio E, Corrocher R. Inter-mittent chyluria in a young man. *Presse Med* 1996;25:157–158.
228. Ringsrud KM, Linne JJ editors. *Urinalysis and Body Fluids: A Color text and Atlas*. Maryland Heights: Mosby; 1995.
229. Fogazzi GB, Ponticelli C, Ritz E. *The urinary sediment. An integrated view*, 2nd ed. Milan: Masson; 1999 and Oxford: Oxford University Press; 2000.
230. Nolan CR III, Anger MS, Kelleher SP. Eosinophiluria ± a new method for detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986; 315: 1516-1518.
231. Patel HP. The abnormal urinalysis. *Pediatric clinics of North America*. 2006; 53(3):325-337.
232. Hotta O, Yusa N, Kitamura H, Taguma Y. Urinary macrophages as activity markers of renal injury. *Menarini Symposium*, Seon, Germany,

- September 1999. Clin Chim Acta, Special issue, 2000 (in press).
233. Cronin R. Enfoque del paciente con hematuria. En: Kelly W, editor. Medicina interna. Tomo I. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1990.p.894.
234. Ochoa Sangrador C, Brezmes Valdivieso MF. Utilidad de los distintos parámetros de perfil urinario en el diagnóstico de infección urinaria. An Pediatr. 2007;67:450-460.
235. SEIMC. Carlos Pigrau Serrallach, editor. Infección del tracto urinario. Madrid: Salvat; 2011. p169.
236. Yuliya Zboromyrska; Marina de Cueto López; Carles Alonso-Tarrés; Victoria Sánchez-Hellín. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. En: Cercenado Mansilla E; Cantón Moreno R; editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2019.p78.
237. Gonzalo de Liria, R; Méndez,M. Azuara, M. Infección urinaria. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP. Infectología Pediatría. 2011(1): 125-134.
238. John F. Fisher, Candida Urinary Tract Infections—Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Executive Summary. Clinical Infectious Diseases. 2011; 52(6): S429–S432
239. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. Urinary tract infections and Candida albicans. Cent European J Urol. 2015;68(1):96-101.
240. Colucci P, Fogazzi GB. The Sudanese immigrant with recurrent gross haematuria ± diagnosis at a glance by examination of urinary sediment. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: 2249-2251.
241. Maese Heredia, R; Rubí Palomares, I; Peña Muñoz, M; Bueno Fernández, A; Weil Lara, B. Hematuria recurrente. An Esp Pediatr 2002;57(5):501-502.
242. Daudon M, Fochot V. Crystalluria. Clin Chem Lab Med. 2015;53(Suppl):S1479-1487.
243. Fogazzi G. Crystalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. Nephrol Dial Trans-plant 1996; 11:379-387.
244. Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel Insights into Crystal-Induced Kidney Injury. Kidney Dis (Basel). 2018;4(2):49-57.
245. Daudon M. Crystalluria. Nephrol Ther. 2015;11(3):174-190.
246. Celsy Hernández, Hellen Rangel. Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas. 2021; 24(1): 24-43.

CORRESPONDENCIA

M.Sc. Celsy Hernández. Dirección: Cátedra de Bioquímica “B”. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Teléfono: 0212 6053322. Dirección de correo electrónico: celsyhernandez@gmail.com.