



## INSUFICIENCIA RENAL

# Valoración rutinaria de la afectación renal en atención primaria: claves para el futuro

**J. J. Villafruela**

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

### INTRODUCCIÓN

Las pruebas diagnósticas suponen al menos el 25% de la historia clínica de un paciente y sobre ellas se fundamenta buena parte del discurso que conduce al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

Más importantes son aún si cabe estas pruebas diagnósticas en Nefrología, especialidad en la que gran parte de la patología que se estudia carece de sintomatología clínica, siendo sus primeras manifestaciones exclusivamente analíticas. El médico que utiliza la información que se genera con estas pruebas debe conocer sus principales limitaciones y el bioquímico que pone a su disposición el correspondiente panel diagnóstico debe utilizar la tecnología adecuada para suministrar conocimientos sobre todas las vertientes de la función renal, con la máxima seguridad analítica y optimizando los medios de que dispone.

### SELECCIÓN DEL PANEL DIAGNÓSTICO

Las pruebas que un laboratorio tiene que poner a disposición de Atención Primaria para una correcta evaluación del enfermo nefrológico, deben informar sobre las tres funciones renales:

1. La función excretora
2. El mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico
3. La producción y liberación de efectores hormonales

1. Las pruebas de función excretora renal han de evaluar, básicamente, tanto el funcionamiento glomerular como el tubular. El resultado de la función excretora renal es la orina. Dentro de los parámetros a medir en la orina debemos considerar la proteinuria que, aunque no es un indicador específico

de función renal, es muy útil en el diagnóstico de alteraciones parenquimatosas y acompaña invariablemente a las lesiones renales graves, siendo considerado así mismo un buen predictor de daño vascular<sup>1</sup>. La medida de la excreción de productos nitrogenados debe igualmente incluirse dentro del panel diagnóstico que quedará definitivamente conformado por las pruebas indicadas en la tabla I.

2. La complejidad de los mecanismos que mantienen la homeostasis, pone de manifiesto la estrecha relación de dependencia del contenido de agua e iones con la integridad celular. El contenido en agua del organismo y su distribución no se contempla como una determinación habitual en el laboratorio pero sus posibles exceso o déficit se pueden conocer por signos clínicos y bioquímicos. El riñón es órgano esencial en el mantenimiento del equilibrio del agua y los electrolitos, y el panel diagnóstico para el estudio de este equilibrio queda reflejado en la tabla II.

3. Los principales efectores hormonales de origen renal son:

- Renina sérica
- 1,25 dihidroxicolecalciferol
- Eritropoyetina sérica

**Tabla I.** Panel diagnóstico básico para la exploración de la función excretora renal

- Creatinina en plasma
- Depuración de creatinina
- Urea en plasma
- Urato en plasma
- Elemental de orina. Sedimento
- Proteinuria. Microalbuminuria

**Tabla II.** Panel diagnóstico básico para la exploración del equilibrio hidroelectrolítico

- Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, en suero
- Osmolalidad plasmática y urinaria
- Proteínas totales en plasma
- Hematocrito

**Correspondencia:** Dr. Juan José Villafruela  
Servicio de Nefrología  
Hospital Ramón y Cajal  
Ctra. Colmenar, km. 9,1  
28034 Madrid

La complejidad de la determinación analítica de estos efectores no aconseja su inclusión en ningún protocolo básico de estudio de la función renal, y las posibles alteraciones de esta vertiente funcional deben ser detectadas de forma indirecta, por signos clínicos y por los indicadores bioquímicos incluidos en la tabla III.

### LIMITACIONES DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En el laboratorio, se estudian las características que permiten valorar las prestaciones semiológicas de una magnitud bioquímica como son su sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica. Pero esta no es la cuestión que se plantea el médico delante de un paciente. Su pregunta ante una determinación analítica es ¿cuál es su valor predictivo?, es decir, que probabilidad tiene el paciente de padecer una enfermedad ante un resultado patológico y de no padecerla cuando el resultado se encuentra dentro de los límites del intervalo de referencia<sup>2</sup>. El laboratorio selecciona la tecnología que considera óptima y el clínico debe conocerla y ser consciente de sus limitaciones.

### CREATININA

Los métodos analíticos utilizados para la determinación de creatinina o creatinino, nombre que no acaba de introducirse en el mundo nefrológico, se basan en su reacción con picrato alcalino descubierta por Jaffé<sup>3</sup> en 1886 y aplicada por primera vez por Folin en 1904<sup>4</sup>.

Aunque con la nueva tecnología analítica que automatiza la medida de la cinética de la reacción<sup>5</sup> se han minimizado las interferencias producidas por cromógenos, aún hay que considerar sobrevaloraciones en pacientes con hiperglucemia, hiperproteïnemia e hiperbilirrubinemia<sup>6</sup>. Especímenes bemolizados por una extracción deficiente o por un mal manejo posterior, liberan cantidades considerables de cromógenos eritrocitarios que absorben energía luminosa de forma similar a como lo hace el complejo rojo que forma la creatinina con el picrato alcalino. Valores falsamente bajos se obtienen con cambios de pH por mala conservación<sup>7</sup>.

**Tabla III.** Panel diagnóstico básico para la exploración de la función endocrina renal

- Calcio total en plasma
- Fosfato inorgánico en plasma
- Hemoglobina

El límite de detección de la reacción de Jaffé en nuestro laboratorio, es del orden de 0,3 mg/dL y el coeficiente de variabilidad en valores extremos del intervalo en que es lineal está próximo al 10%. Estas dos circunstancias reducen la fiabilidad de valores superiores a 10 e inferiores a 0,6 mg/dL de cierta frecuencia estos últimos en mujeres y pacientes en edad pediátrica.

No se consideran circunstancias cuyo conocimiento suele estar fuera del alcance del bioquímico, como son:

- Masa muscular
- Estado de hidratación
- Actividad física
- Secreción tubular
- Medicación

Los fármacos que interfieren en la determinación de creatinina lo hacen bien por su efecto fisiológico bien por su estructura y propiedades químicas. Estos fármacos se han reunido en la tabla IV.

### DEPURACIÓN DE CREATININA

La tasa de filtración glomerular (FG) proporciona una excelente medida de la capacidad de filtración de los riñones, siendo su descenso un buen índice de enfermedad renal crónica y un parámetro que precede a la insuficiencia renal en todas las formas de enfermedad renal progresiva. Su determinación analítica es de gran valor, y sus cambios en la evolución del paciente con enfermedad renal definen la progresión de la misma. Además, la estimación de la FG permite una correcta dosificación de muchos fármacos que requieren ajuste de sus dosis según función renal.

La FG no puede medirse directamente. El «gold estándar» para la medida de la capacidad de depuración renal es el aclaramiento de inulina, aunque la complejidad y coste de su manejo (requiere su infusión intravenosa y la recogida de muestras de orina durante varias horas) la descarta para su uso rutina-

**Tabla IV.** Fármacos que interfieren en la determinación de creatinina

- Ácido ascórbico
- Nitrofurano
- Levodopa
- Metildopa
- Salicilatos
- Cimetidina
- Trimetoprim
- Cefalosporinas
- Barbitúricos

rio<sup>8</sup>. Consecuencia de ello ha sido la búsqueda de otras sustancias que permitan la estimación del FG: <sup>125</sup>I-iothalamato, iohexol, <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, etc.

La Cistatina C, ha mostrado recientemente un valor diagnóstico mayor que la creatinina sérica en la detección de la reducción del FG. La Cistatina C es una proteína de bajo peso molecular con una tasa constante de producción por parte de todas las células nucleadas, que es filtrada libremente en el glomérulo y absorbida y catabolizada totalmente en el túbulo proximal<sup>9</sup>. El elevado coste de su determinación frente al de creatinina y su aún no demostrada utilidad en el estudio de la función tubular, descarta de momento su introducción en los paneles diagnósticos de Atención Primaria.

A pesar de su imperfección analítica, la creatinina soporta perfectamente la comparación con la inulina. Su condición de sustancia endógena y su facilidad de cuantificación, son características definitivas en su adopción como molécula para medir el FG. Sin embargo, la valoración del FG por una determinación aislada de la creatinina sérica, puede verse afectada por una serie de factores independientes de la propia FG (además de los ya descritos, la edad, sexo, IMC, algunas drogas, raza, propia metodología del laboratorio, etc.)<sup>10</sup>, que hacen desecharla como índice único para estimar el nivel de la FG. En la actualidad se recomienda el cálculo del FG mediante una serie de fórmulas matemáticas que lo estiman adecuadamente, y a su vez corrigen la determinación aislada de la creatinina sérica. Estas fórmulas permiten a su vez obviar un problema tan importante como la elección de la molécula a utilizar, como es la necesidad de disponer no solo de un espécimen de sangre, sino también de una orina minutada.

La relación hiperbólica que muestran los valores de aclaramiento y las concentraciones séricas de creatinina se lineariza mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault<sup>11</sup> y MDRD simplificada<sup>12</sup> para adultos y de Schwartz<sup>13</sup> para la edad pediátrica:

### Cockcroft-Gault

$$\text{GFR (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Edad en años}) \times \text{Peso en kg}}{72 \times \text{Cr}_s \text{ en mg/dl}} \times 0,85 \text{ (sí mujeres)}$$

### MDRD

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{186}{\text{Cr}_s^{-1,154} \times \text{Edad}^{0,203}} \times k;$$

k = 0.742 (sí mujer)

k = 1,210 (sí afro-americano)

### Schwartz

Lactantes ( $\leq 1$  año) = 0,45 x Talla en cm/Cr sérica en mg/dl

Niño < 15 a. y niñas (todas) = 0,55 x Talla en cm/ Cr sérica en mg/dl

Niño  $\geq 15$  a. = 0,65 x Talla en cm/Cr sérica en mg/dl

Las últimas Guías Clínicas K/DOQI recomiendan que los laboratorios clínicos den el resultado del FG estimado mediante una de estas ecuaciones, no solo el dato de la creatinina sérica aislada<sup>14</sup>. Para ello, los clínicos deben proporcionar en la petición de analítica, la edad, sexo, peso y raza del paciente, talla en el caso de la edad pediátrica, pudiendo diseñarse el cálculo de modo automático en el proceso de elaboración del informe. Asimismo, estas Guías recomiendan a los fabricantes de autoanalizadores y a los propios laboratorios la necesidad de calibrar el método de determinación de creatinina sérica, mediante la confrontación periódica con estándares internacionales<sup>15</sup>.

### UREA

La urea, que se sintetiza íntegramente en el hígado, supone el 75% del nitrógeno no proteico y se elimina en un 90% por filtración glomerular, aunque de forma pasiva difunde del túbulo al intersticio para volver al plasma en un proceso que depende del flujo urinario. Además de esta dependencia, su concentración en sangre está en relación directa entre otros factores con la composición de la dieta y la indemnidad hepática. Por consiguiente, sus variaciones plasmáticas o la medida de su depuración son una expresión de la función renal mucho menos específica que la de la creatinina. Se considera que el 60% de los casos de urea plasmática elevada son de causa extrarrenal<sup>2</sup>. A pesar de ello, la determinación de urea, por razones analíticas y fisiológicas, tiene una sensibilidad superior a la de creatinina que, en fases precoces, produce falsos negativos.

Al contrario que la determinación de creatinina, anclada en la más que centenaria técnica de Jaffé, la determinación de urea evoluciona desde el ingenioso ureómetro de Barrón (1936) a la reacción con diacetil-monoxima (1957), estando ambas sustituidas en la actualidad por la reacción con ureasa y posterior medida del amonio resultante<sup>16</sup>.

La determinación de urea, además de su baja especificidad, presenta interferencias analíticas. La utilización de fluoruro como anticoagulante, inhibe la acción de la ureasa produciendo valores bajos. Si la cuantificación se dilata en el tiempo la acción enzimática de amidas lábiles produce amoniaco y se

sobrevalora la urea<sup>7</sup>. Los fármacos que interfieren (tabla V) lo hacen siempre produciendo valores elevados de urea.

## ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico, producto final del catabolismo de las purinas, se encuentra en forma de urato en los líquidos corporales y se elimina esencialmente por vía renal. La manipulación renal del urato es extremadamente compleja. El glomérulo lo filtra libremente y el túbulo proximal que inicialmente lo reabsorbe completamente, lo segrega posteriormente en su parte distal por un sistema dependiente de energía. El túbulo distal reabsorbe de nuevo el urato, de tal modo que la excreción final no es superior al 12% del total filtrado. Este manejo tan complejo, convierte al urato, en ausencia de cetoacidosis, de exceso de lactato o uso de diuréticos, como causas más frecuentes de hiperuricemia, en un buen marcador de fallo renal probablemente más a nivel tubular que reflejo de una menor filtración glomerular.

Actualmente, las determinaciones de ácido úrico son fiables y seguras. La gran mayoría basadas en la acción secuencial de la uricasa y la peroxidasa<sup>2,17</sup>. Las interferencias, que afectan fisiológica o químicamente las determinaciones, son medicamentosas y se reflejan en la tabla VI.

Conviene recordar de forma singular que el aumento plasmático de ácido úrico que se produce tras el uso de agentes quimioterápicos o de radiaciones ionizantes en las neoplasias malignas, se trata en la actualidad con compuestos a base de uricasa provocando falsas hipouricemias.

## ELEMENTAL DE ORINA

Definimos como elemental de orina un perfil analítico que ofrece información sobre determinados parámetros básicos extraordinariamente informativos y efectúa una revisión microscópica detallada de su sedimento.

**Tabla V.** Fármacos que interfieren en la determinación de urea

- |               |
|---------------|
| - Alcalinos   |
| - Guanetidina |
| - Arsenicales |
| - Gentamicina |
| - Furosemida  |
| - Kanamicina  |
| - Isoniacida  |
| - Neomicina   |

**Tabla VI.** Moléculas que interfieren en la determinación de ácido úrico

Fármacos	Sustancias químicas
- Ácido etacrínico	- Lactato
- Furosemida	- Acetoacetato
- Tiazidas	- β-hidroxibutirato
- Salicilatos (dosis bajas)	- Etanol
- Probenecid (dosis bajas)	- Etilenglicol
- Fenilbutazona	- Cloroformo

Las tiras reactivas, de uso universal, están diseñadas para la interpretación visual, o mediante un analizador, de las variaciones de color que sufren diferentes almohadillas reactivas cuando se ponen en contacto con la orina.

Con cada tira reactiva se puede cuantificar en cada orina de forma simultánea los siguientes parámetros:

- Glucosa
- Bilirrubina
- Urobilinógeno
- pH
- Gravedad específica
- Sangre
- Cuerpos cetónicos
- Nitritos
- Leucocitos

Además de estas nueve almohadillas reactivas, la mayor parte de las tiras poseen una zona de compensación para corregir las desviaciones debidas al color intrínseco de la orina.

Para la obtención de buenos resultados, es crítica la correcta manipulación de las tiras, de tal forma que la información no dependa del modo como se utilicen. Se han de seguir las siguientes normas:

- Se usa orina sin centrifugar, bien mezclada
- No han de tocarse las zonas reactivas de la tira
- No se agitan las tiras en el seno de la muestra
- El tiempo de inmersión de las tiras es de 2 segundos
- El exceso de orina se retira colocándola lateralmente sobre papel secante
- El color de cada zona reactiva se lee en el tiempo marcado por el fabricante.

Cada zona de reacción posee una serie de limitaciones que detallamos<sup>2,16,17</sup>:

*Glucosa.* Su medida se basa en una reacción enzimática acoplada glucosa oxidasa-peroxidasa. El rango de medida es 50-1.000 mg/dl. No se produ-

ce reacción con los azúcares reductores (sacarosa, lactosa y fructosa). Las sustancias oxidantes y las orinas muy ácidas dan lugar a falsos positivos. El ácido ascórbico inhibe la reacción.

**Bilirrubina.** El reactivo sensible es una sal de diazonio y presenta valores entre 0,5 y 6,0 mg/dl. Ácido ascórbico, úrico y nitritos producen falsos negativos. Los falsos positivos son debidos a presencia de urobilinógeno. El área de esta zona reactiva es sensible a la luz.

**Urobilinógeno.** El desarrollo de color se basa en la reacción con otra sal de diazonio distinta de la utilizada para la bilirrubina. A pesar de ello concentraciones moderadas de bilirrubina producen un color verde que impide la medida. Carbapenem produce falsos positivos. El sistema químico es de gran sensibilidad. Su rango es 2-6 mg/dl.

**pH.** La zona reactiva varía su color dentro del intervalo de pH 5-9 debido a una mezcla de indicadores redox. La orina debe ser reciente.

**Gravedad específica.** En esta zona se pueden medir densidades urinarias entre 1.000 y 1.030 a intervalos de 0,005. Su fundamento es la extracción catiónica. Un poliacido reacciona con los cationes de la orina, libera protones y produce un descenso de pH que se detecta con azul de bromotimol. Orinas altamente alcalinas reducen los valores reales y proteinurias superiores a 0,5 g/dl dan lugar a falsos positivos.

**Sangre.** La existencia de sangre se pone de relieve aprovechando la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina. Se puede detectar hemoglobina desde 0,06 mg/dL y eritrocitos desde 20 h/μL. Los reactivos que impregnan la almohadilla son más sensibles a la hemoglobina que a los eritrocitos, por lo que la ausencia de hemólisis puede producir falsos negativos. También se producen falsos negativos en presencia de ácido ascórbico, densidad y proteinuria elevadas. Las sustancias oxidantes, como restos de lejía, producen falsos positivos.

**Cuerpos cetónicos.** El nitroprusiato que impregna la zona reactiva es 10 veces más sensible frente al ácido acetoacético que frente a la acetona, y hay que destacar que no reacciona con el ácido β-hidroxibutírico. L-dopa, metildopa, captopril, cefalosporinas, acetilcisteína y ftaleínas producen falsos positivos. Los falsos negativos aparecen cuando se degrada el reactivo.

**Nitritos.** Determinadas bacterias son capaces de transformar los nitratos en nitritos. Una reacción positiva sugiere la necesidad de completar el estudio con un cultivo de orina. Una reacción negativa no presume la ausencia de bacteriuria. Se producen falsos negativos en presencia de bacterias incapaces de transformar nitratos en nitritos, en ausencia de nitratos por ayuno prolongado y ante elevadas con-

centraciones de ácido ascórbico y densidades urinarias altas.

**Leucocitos.** Los granulocitos neutrófilos contienen mucha actividad esterasa útil para su detección. La bacteriuria y la hematuria no interfieren en la reacción, pero lo hacen positivamente el formol y el ácido ascórbico. Negativamente interfieren altas concentraciones de glucosa y proteínas, así como densidades elevadas.

La determinación de proteinuria, que se puede efectuar mediante tiras reactivas, merece capítulo aparte.

Aunque algunos laboratorios, con gran demanda asistencial, utilizan un sistema de cribado de los sedimentos mediante las tiras reactivas, la mayor parte de ellos y los dedicados en exclusiva a la función renal, analizan todos los sedimentos mediante microscopía en campo claro de orina no teñida. Ninguna circunstancia nos hace suponer que los microscopistas que informan el sedimento no son expertos y bien entrenados, por lo que las diferencias entre laboratorios serán imputables a la subjetividad propia del método, y a las pequeñas variaciones en los métodos usados para concentrar el sedimento por centrifugación. La información que nos puede proporcionar un correcto examen microscópico va más allá del simple conteo celular, ya que la morfología de los hematíes nos permite orientar el diagnóstico hacia el origen glomerular o urológico según el grado de conservación de los mismos (fig. 1).

## PROTEINURIA. MICROALBUMINURIA

La proteinuria es uno de los signos más precoces de enfermedad renal tanto glomerular como tubular y constituye un signo frecuente en el resto de alteraciones del aparato urinario. Cuando el mecanismo tubular de reabsorción de proteínas o el aparato de filtración glomerular se deterioran en el curso de una enfermedad renal, aparecen en orinas proteínas tanto de alto como de bajo peso molecular en concentración variable. La composición proteica de una orina patológica es muy compleja. Se han descrito más de 200 proteínas diferentes en orina<sup>2</sup>. Nuestro objetivo en Atención Primaria no será esta composición, sino la existencia de cantidades significativas.

La detección de proteinuria mediante las tiras reactivas, se basa en el error proteico, es decir, en la capacidad de las proteínas para hacer variar el color de ciertos indicadores de pH sin que varíe este último<sup>18,19</sup>. Aunque como método de cribado de una población en su mayor parte sana es muy utilizada<sup>20</sup>, adolece de múltiples inconsistencias:

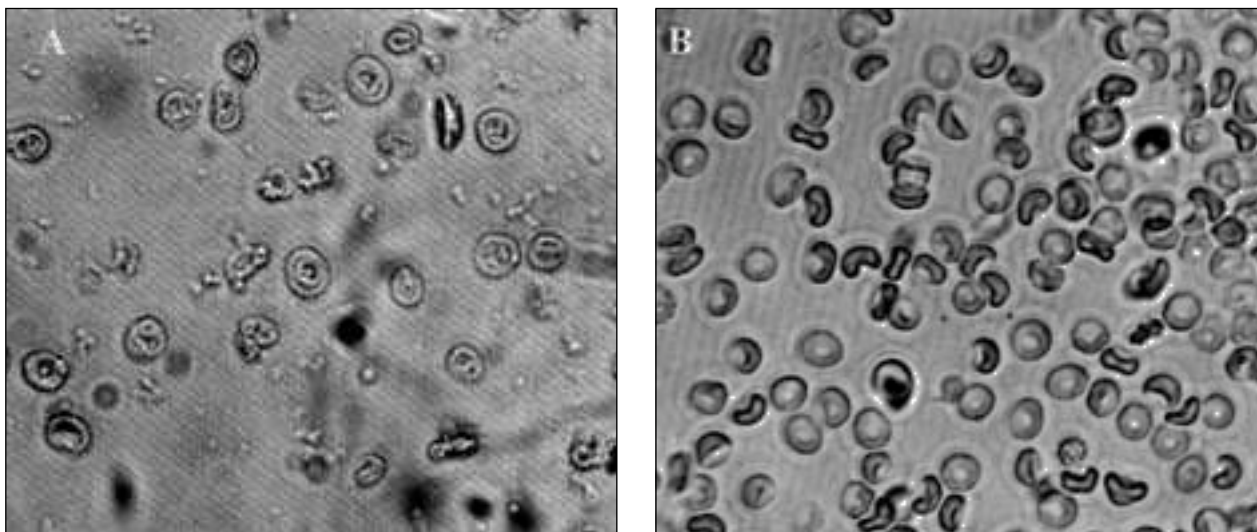


Fig. 1.—Orientación al diagnóstico de la hematuria según el grado de conservación de los hematíes en sedimento en fresco, examinados al microscopio. A – mala conservación, sugestiva de origen glomerular. B – buena conservación de la morfología de los hematíes, sugestiva de hematuria de predominio urológico.

- Es sensible a la albúmina y poco sensible al resto de proteínas
- Elevadas concentraciones de sal reducen su sensibilidad
- Orinas alcalinas dan lugar a falsos positivos
- Sales de amonio cuaternario (jabón) producen falsos positivos
- Medios de contraste interfieren positivamente
- Presencia de amidoaminas (suavizantes) dan lugar a falsos positivos
- Se encuentran falsos positivos por clorhexidina
- Bilirrubina y otras sustancias fuertemente coloreadas impiden el análisis
- Turbidez y fármacos no influyen los resultados

Si ante una sospecha muy fundada de proteinuria se solicitara una determinación cuantitativa de proteínas, esta se efectuará generalmente de forma automatizada con sensibilidad frente a todas las proteínas. Los métodos de precipitación con ácido sulfosalicílico, ácido tricloroacético o cloruro de bencetonio han sido desplazados por reacciones con colorantes como azul de Coomassie o rojo Pontceau, que correlacionan perfectamente con la reacción del biuret que es el método de referencia. Estas técnicas analíticas más consistentes que la química seca adolecen también de algún defecto. El rango dinámico en que son lineales es reducido, y plantea algunos problemas resolubles cuando la tasa de proteínas es elevada. Siendo la medida final

espectrofotométrica se producirán interferencias con los medios de contraste, turbidez y orinas muy pigmentadas<sup>2,16,17,21-24</sup>. Para evitar errores analíticos imputables a una mala recogida de la muestra se ha propuesto utilizar el índice proteinuria/creatininuria. En nuestra experiencia no es aconsejable el uso de este índice en pacientes con patología renal<sup>25-27</sup>.

La cuantificación de microalbuminuria, término equívoco, se reservará para los pacientes diabéticos o como marcador de daño vascular en el hipertenso. Los métodos que se usan en la actualidad para su determinación, turbidimetría o nefelometría, utilizan anticuerpos específicos consiguiendo gran sensibilidad y especificidad<sup>2</sup>. La determinación, para evitar así mismo la interferencia de una orina minutada mal recogida, debe realizarse en muestra de orina de primera hora de la mañana y referirse a la concentración de creatinina en dicha orina, y se expresará en  $\mu\text{g}/\text{mg Cr}_o$ . Es normal una determinación  $< 30 \mu\text{g}/\text{mgCr}_o$ , considerándose como microalbuminuria valores entre 30-299  $\mu\text{g}/\text{mgCr}_o$ , siendo considerada como proteinuria la detección de valores superiores a esta última cifra. No obstante, la variabilidad biológica intraindividual es elevada, inducible por diversos factores como el ejercicio físico, infección activa o síndrome febril, insuficiencia cardíaca congestiva, hiperglucemia marcada, hipertensión arterial severa, piuria o hematuria intensas, etcétera, por lo que se recomiendan al menos tres determinaciones seriadas, en un lapso de tres meses, para clasificar correctamente a los pacientes<sup>20</sup>.

## SODIO, POTASIO Y CLORO

Se ha generalizado el uso de electrodos selectivos para la determinación de estos iones.

La depurada técnica de fabricación les confiere gran sensibilidad y selectividad. Las interferencias producidas por una descuidada obtención y manipulación de la muestra son notables. La hemólisis, que puede estar producida por una extracción traumática, una incorrecta manipulación de la muestra o una centrifugación demasiado enérgica, produce elevados valores de potasio del orden de 0,5 mmol/L de aumento por cada 0,5% de células hemolizadas<sup>2,16</sup>. Si la hemólisis es extrema las concentraciones de sodio se reducirán por dilución. La refrigeración que muchas veces sufren las muestras antes de llegar al laboratorio, no impide el paso de potasio de las células al plasma. En los puntos de extracción, deben saber que en la sangre destinada al análisis de potasio el tiempo de demora hasta su centrifugado influye en la determinación. El exceso de actividad muscular producida por el compulsivo abrir y cerrar de puño del enfermo, y por el horror que le produce la reiteración con la que en ocasiones el ATS busca y rebusca la vena debajo de la dermis en pacientes con dificultad de acceso, produce siempre un aumento de potasio.

Los métodos de determinación mediante electrodos selectivos o la fotometría de llama, son métodos indirectos porque la muestra a analizar precisa de una dilución previa. Un error intrínseco a estos métodos es el que llamamos «efecto de exclusión del disolvente»<sup>16</sup>.

La causa de este efecto, es la exclusión de los electrolitos plasmáticos de la fracción del volumen total ocupada por sólidos, y su lanzamiento a la fase acuosa. La fracción ocupada por sólidos es el 8% en condiciones normales y, por tanto, el 92% es agua. Los sólidos son esencialmente lípidos y proteínas. En estas condiciones, un sodio de 145 mmol/L obtenido por fotometría de llama o por electrodos selectivos es, en realidad, un sodio de 158 mmol/L.

Este error negativo se conoce desde principios de los cincuenta, pero no se le ha concedido importancia asumiendo que la diferencia entre la concentración de los iones que nos ocupan en plasma y en el agua del plasma es lo suficientemente constante como para ignorarla.

Como los primeros electrodos eran muy grandes, era preciso diluir la muestra para cubrir su superficie útil. La medida era pues indirecta y comparaba perfectamente con la de la fotometría de llama, circunstancia añadida para que se continuara ignorando durante muchos años el efecto de exclusión del disolvente.

En condiciones como hiperlipidemia severa o mieloma múltiple, con elevada concentración de proteínas, el efecto de exclusión del disolvente es notorio y los clínicos pueden recibir un resultado de iones alto cuando realmente es normal o bajo y, en otras situaciones clínicas, con proteínas y lípidos muy bajos pueden darse resultados bajos ante una concentración realmente normal. Imagínese la locura que puede suponer el efecto de exclusión en un suero que además presenta leuco o trombocitosis, y que se ha demorado en llegar al laboratorio. Ni el mismo enfermo percibe clínicamente cual es su potasio y su sodio reales.

En las medidas directas sin dilución, este problema no existe ya que la muestra no se diluye en grandes volúmenes y los resultados que ofrecen están más acordes con el proceso patológico del paciente y su situación químico-física.

Naturalmente que se han explorado todas las posibilidades para transformar una medida indirecta en su correspondiente directa mediante algoritmos o manipulaciones de la muestra. Las propuestas son tan complejas y requieren tan gran consumo de tiempo, que no son viables en el contexto de los laboratorios actuales.

La única alternativa que nos resta ante una muestra sospechosa de efecto de exclusión del disolvente es, su repetición por un método directo, por ejemplo en un gasómetro solicitando una gasometría venosa.

## BICARBONATO

El bicarbonato es, cuantitativamente, la segunda fracción más importante del suero. Su aparición en un panel diagnóstico básico se debe a que forma parte del principal sistema amortiguador de pH. Su medida es relativamente simple y ofrece información muy útil sobre el equilibrio ácido-base. Su cuantificación no es frecuente en el laboratorio. La medida de la «reserva alcalina» o del CO<sub>2</sub> total mediante el manómetro de mercurio de Natelson (1951) fue desplazada por la mayor practicabilidad de los gasómetros. Sin embargo, esta tecnología requiere muestras obtenidas en condiciones anaerobias y no miden bicarbonato de forma directa, sino que informan de un valor calculado mediante la ecuación de Henderson<sup>2,16</sup>. La medida directa más fiable, se obtiene por potenciometría indirecta. La muestra se trata con ácido en una cápsula hermética y mediante un sistema de electrodos sensibles a cambios de pH se mide su concentración. Esta tecnología se encuentra automatizada<sup>28</sup>. La demora en el procesado de la muestra conduce a pérdidas de CO<sub>2</sub> y valores bajos de bicarbonato.

## OSMOLALIDAD

La osmolalidad de una disolución depende solamente del número de partículas y no de su carga eléctrica o tamaño. Varía con el estado de hidratación y solo se corresponde bien con la densidad en ausencia de patología renal.

Los solutos disueltos modifican cuatro propiedades físicas de las disoluciones llamadas propiedades coligativas. Para cuantificar la osmolalidad se utiliza como propiedad coligativa el punto de congelación. El osmómetro, mide la temperatura a la que congela una mínima cantidad de muestra que es proporcional al número de partículas osmóticamente activas<sup>2,16,17</sup>.

Limitaciones de la técnica analítica son: la necesidad de muestras muy bien centrifugadas y sin partículas en suspensión y el uso exclusivo de heparina como anticoagulante.

Es práctica extendida ofrecer como dato analítico la osmolalidad calculada a partir de la fórmula:

$$\text{Osmol} = \frac{2 \cdot \text{NA}}{2} + \frac{\text{glucosa}}{20} + \frac{\text{Bun}}{3}$$

sin tener en cuenta que en ella no están consideradas sustancias como ácido láctico, cetoácidos, etanol, amonio, tóxicos y otras sustancias no filtradas por el riñón enfermo.

## PROTEÍNAS TOTALES

La composición intracelular, se ve influenciada en gran medida por el líquido extracelular circundante que es regulado de forma precisa por los aparatos respiratorio y renal. La diferencia fundamental entre el plasma y el líquido intersticial, ambos extracelulares, radica en su contenido en proteínas.

El método universalmente utilizado para determinar proteínas totales es el biuret, mediante el cual las sales de cobre en medio alcalino, forman un complejo púrpura con sustancias que contengan dos o más enlaces peptídicos<sup>2,16,17</sup>. Esta reacción es altamente específica y las interferencias son mínimas, considerándose como tales altas concentraciones de amonio, hemoglobina y bilirrubina.

## HEMATOCRITO Y HEMOGLOBINA

La concentración de hemoglobina y el valor hematocrito, se incluyen dentro de una información hematológica más amplia que se obtiene a través de

contadores celulares multicanales. El fundamento de estos aparatos, es el cambio de impedancia eléctrica o la dispersión luminosa producida por el flujo celular. En todos los casos, estos aparatos miden directamente la hemoglobina por el método de la cianometahemoglobina aunque, no todos, incorporan microcentrífuga para lectura de hematocrito, siendo éste en algunos casos calculado a partir del conteo celular. El fotodetector para la medida de hemoglobina es sensible a todas excepto a la sulfohemoglobina y, valores falsamente elevados, se podrán encontrar en muestras turbias por hiperproteinemia, hiperlipidemia o leucocitosis<sup>2</sup>.

## CALCIO Y FOSFATO

En el mantenimiento de la homeostasis del calcio, intervienen varios reguladores hormonales, siendo los más importantes la PTH y el 1,25 dihidroxicolecalciferol. El fosfato es el anión más importante asociado al calcio.

El método de referencia para la medida de calcio total es la absorción atómica pero, de forma rutinaria, se utiliza un método colorimétrico con el que no se puede usar oxalato o EDTA como anticoagulantes y debe evitarse el compresor en la extracción<sup>16</sup>.

El fosfato se mide mediante el desarrollo de color que produce al reaccionar con molibdato tal como describieron Fiske y Subbarow en 1925<sup>16</sup>. En esta reacción el principal interferente es la concentración elevada de proteínas.

## EL FUTURO

Aquello que publicamos como una visión de futuro dentro de un tópico que conocemos, es más una perspectiva personal que una posibilidad fundada, porque, la única posibilidad de que nuestra idea de futuro tenga viabilidad, es que seamos nosotros mismos los que tengamos capacidad de influencia en el mañana.

Como consecuencia de una exigencia asistencial que siempre irá en aumento, asistimos a la desaparición progresiva de laboratorios próximos a la atención primaria, en beneficio de la centralización en un único laboratorio de área. Esta situación, se encuentra propiciada, de un lado por los criterios economicistas que priman en la visión de la salud y de otro, por los cada vez más potentes aparatos alimentados por ingentes cantidades de consumibles que nos ofrecen las empresas de diagnóstico. Todo ello, apoyado sobre una base informática que,



en muchos casos, es más un fin que un medio. Un estudio económico en profundidad que se cuestionara la realidad actual, muy probablemente, revelaría que es más eficiente la descentralización diagnóstica, con paneles analíticos muy simples y extraordinariamente informativos a disposición inmediata del médico que convirtiera todas las consultas de atención primaria, en consultas de alto rendimiento. La tecnología actual ya lo permite y el futuro sería el perfeccionamiento de una posibilidad presente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH y cols. for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND). Study Group: urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106: 1777-1782, 2002.
- González Sastre F: Bioquímica Clínica Barcanova. Barcelona. 1994.
- Jaffé M: Über den Niederschlag welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und übre eine neue Reaction des Kreatinins. *Z Physiol Chem* 10: 391-400, 1886.
- Folin O: Beitrag zur Chemie des Kreatinins und Kreatins Im Harn. *Physiol Chem* 41: 223-42, 1904.
- Fabing DL, Ertingshausen G: Automated reaction rate method for the Determination of Serum Creatinine with the Centrifichem. *Clin Chem* 17: 391, 1974.
- Soldin S, Henderson L, Hill G: The Effect of Bilirubin and Ketones on Reaction Rate Methods for the Measurement of Creatinine. *Clin Biochem* 82-86, 1978.
- Powers DM, Glick MR y cols.: Interference Testing in Clinical Chemistry (EP7-P). Villanova PA: the National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1986.
- Jung K, Henke W y cols.: Practical approach for determining glomerular filtration rate by single-injection inulin clearance. *Clin Chem* 38: 403-407, 1992.
- Randers E, Eerlandsen EJ: Serum cystatin C as a endogenous marker of the renal function. A Review. *Clin Chem Lab Med* 37: 389-395, 1999.
- Levey AS: Assessing the effectiveness of therapy to prevent progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 22: 207-214, 1993.
- Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB y cols.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58: 259-263, 1976.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Part 5. Evaluation of Laboratory Measurements for Clinical Assessment of Kidney Disease. Versión electrónica: [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_ckd/p5\\_lab\\_g4.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm)
- García Lario JV, Ricós Aguilá C y cols.: ¿Está asegurada la calidad analítica en nuestros laboratorios? *Química Clínica* 21:437-443, 2002.
- Henry JB: Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio. Masson-Salvat, 1994.
- Henry RJ: Clinical Chemistry: Principles and Techniques. Harpes and Row, 1974.
- James GP, Bee DE, Fuller JB: Proteinuria: accuracy and precision of laboratory diagnosis by dip-stick analysis. *Clin Chem* 24: 1934, 1978.
- Gyure WL. Comparison of several methods for semiquantitative determination of urinary protein. *Clin Chem* 23: 876, 1977.
- Rodrigo Calabia E: Guías SEN Riñón y enfermedad Cardiovascular. Capítulo 3: Medida de la función renal. Evaluación del cociente microalbuminuria-creatinina. Valor de la tira reactiva y del examen del sedimento urinario. Indicaciones para solicitar ecografía renal. *Nefrología* 24 (Supl. 6): 35-47, 2004.
- Exton WG. A simple and rapid quantitative test for albumin in urine. *J Lab Clin Med* 10: 722, 1925.
- Henry RJ, Sobel C, Segalove M. Turbidometric determination of proteins with sulfosalicylic and trichloroacetic acids. *Proc Soc Exp Biol Med* 92: 748, 1956.
- Lizana J, Brito M, Davis MR: Assessment of five quantitative methods for determination of total proteins in urine. *Clin Biochem* 10: 89, 1977.
- McElderry LA, Tarbit IF, Cassells-Smith AJ: Six methods for urinary protein compared. *Clin Chem* 28: 356, 1982.
- Teruel JL, Villafruela JJ, Naya MT, Ortuño J: Correlation Between protein to creatinine ratio in a single urine sample and daily protein excretion. *Arch Int Med* 149, 1989.
- Villafruela JJ, Pascual J, Teruel JL, Naya MT, Rivera M, Ortuño J: *Contributions to Nephrology* 83: 120, 1990.
- Sabater J, Villafruela JJ, Rivera M, Reymundo I, Arranz G, Ortuño J: La proteinuria expresada como cociente proteínas/creatinina. *Química Clínica* 12: 300, 1993.
- Rosalki SB: A kinetic method for determination of CO<sub>2</sub> in biological fluids. *J Lab Clin Med* 69: 696, 1967.