

El Laboratorio Clínico:

PREANALÍTICA DE MUESTRAS DE ORINA



Basado en el Documento de
Consenso elaborado por
ACLARAMIENTO
(Grupo de trabajo de la
Asociación Castellano-Manchega
de Análisis Clínicos)

LABCAM
www.labcam.es

Versión revisada en
Noviembre de 2007

(Edición impresa en 2005 patrocinada por
BD Diagnostics-Preanalytical Systems)

AUTORES

Coordinadora:

Dra. Guadalupe Ruiz Martín: Especialista en Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario La Mancha Centro (CHLMC) Alcázar de S. Juan-Manzanares (Ciudad Real)

Representantes por Área Sanitaria:

Dr. Luis Caballero Sánchez-Robles: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Ntra. Sra. Del Prado-Talavera de la Reina (Toledo).

Dra. Matilde Chafer Rudilla: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital General de Albacete.

Dr. Ricardo Franquelo Gutiérrez: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Gral. Virgen de la Luz. Cuenca.

Dra. Cristina Frau: Especialista en Bioquímica Clínica. Hospital Santa Bárbara. Puertollano. (Ciudad Real).

Dra. Pilar García Chico: Especialista en Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario de Ciudad Real.

Dr. Vicente Granizo Dominguez: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Guadalajara.

Dr. Juan Ángel Jiménez García: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital de Hellín (Albacete).

Dra. Pilar Relea Sarabia: Especialista en Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario de Toledo.

Dr. Alfonso Santa María Blanco: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Gutiérrez Ortega. Valdepeñas (Ciudad Real).

Colaboradores:

Dr. Fernando Bustos Guadaño: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Ntra. Sra. Del Prado-Talavera de la Reina (Toledo).

Dr. Jesús Domínguez López: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Guadalajara.

Dra. Pilar de la Fuente Mateo: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Ntra. Sra. Del Prado. Talavera de la Reina (Toledo).

Dra. Lourdes Gómez-Chacón Galán: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Ntra. Sra. Del Prado. Talavera de la Reina (Toledo).

Dr. Ildefonso González Solana: Especialista en Medicina Preventiva y Coordinador de Calidad del Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Manzanares. (Ciudad Real).

- Dra. Montserrat Iritia Bartolomé: Especialista en Bioquímica Clínica. Hospital Universitario de Guadalajara.
- Dr. Agustín Jiménez González: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Guadalajara.
- Dra. Soledad Martínez Huedo: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Ntra. Sra. Del Prado-Talavera de la Reina (Toledo).
- Dr. Enrique Prada de Medio: Especialista en Análisis Clínicos. (Hospital Gral. Virgen de la Luz. Cuenca).
- Dra. Elena Sanz Sanz: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Guadalajara.
- Dra. Sandra Serrano Martínez: Residente de Análisis Clínicos (Hospital Gral. Virgen de la Luz. Cuenca).
- Dr. Armando Suárez Charneco: Especialista en Urología del Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Manzanares. (Ciudad Real).
- Dra. Laura Trapero Mendoza: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Gutiérrez Ortega. Valdepeñas. (Ciudad Real).
- Dr. Jose Luis Vinssac Gil: Especialista en Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Guadalajara.

Consultores Científicos de las Sociedades de Ámbito Nacional

- Dr. Vicente Peg Rodriguez: Especialista en Análisis Clínicos. Vocal de AEBM
- Dra. M^a Ángeles Picaporte: Especialista en Análisis Clínicos. Vocal Autonómico de la Comunidad Autónoma de Madrid de AEFA

AGRADECIMIENTOS DE LA COORDINADORA

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que, de alguna manera, me han ayudado en la realización de este trabajo.

Especialmente a mis compañeros y co-autores de los Laboratorios de los Hospitales Públicos de Castilla La Mancha por haber aportado toda su experiencia y conocimientos al contenido de esta monografía, así como por haber demostrado un talante dialogante y conciliador a la vez que crítico, imprescindible para lograr cualquier tipo de consenso.

Me gustaría hacer una mención especial a las Sociedades Científicas de ámbito nacional, AEBM y AEFA por el interés mostrado en la divulgación del presente Documento de Consenso, y en su representación, a los Drs. Vicente Peg y M^a Ángeles Picaporte respectivamente, por la aportación y supervisión que han realizado a este trabajo.

Asimismo, me gustaría agradecer el inestimable apoyo y los valiosos consejos ofrecidos por el Dr. Ildefonso González, así como las innumerables y estimulantes discusiones extracientíficas que hemos compartido en el tren a lo largo de todos estos años. A la Dra. Sandra Serrano, Residente de Análisis Clínicos del Hospital de Cuenca, por su enorme entusiasmo y su gran capacidad de trabajo. Al Dr. Suárez por su desinteresada colaboración artística en el diseño de los magníficos esquemas de las instrucciones de recogida de especímenes.

Finalmente, desearía dar las gracias a BD Diagnostics y a Preanalytical Systems España, por el patrocinio de la publicación de esta monografía.

Dado que el trabajo se ha gestado y elaborado en el seno de LABCAM, en el corazón de La Mancha, y aprovechando que en este año, el 2005, se conmemora el cuarto centenario de la primera edición del Quijote, creo que viene bastante a cuento la siguiente cita extraída del mismo:

*“es grandísimo riesgo a que se pone el que imprime un libro,
siendo de toda posibilidad imposible componerle tal,
que satisfaga y contente a todos los que le leyeren”*

De El Ingenioso Hidalgo Don Quijote de la Mancha. Parte segunda. Capítulo III.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AEFA: Asociación Española de Farmacéuticos Analistas

AEBM: Asociación Española de Biopatología Médica

APPC: Análisis de peligro y Puntos Críticos de Control

ATR: Acidez Tubular Renal

FEA: Facultativo Especialista de Área

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

ITU: Infección del Tracto Urinario

LABCAM: Asociación Castellano-Manchega de Análisis Clínicos

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

PNT: Procedimiento Normalizado de Trabajo

PORE: Punto de Obtención y Recepción de Especímenes

PPORE: Punto Periférico de Obtención y Recepción de Especímenes

RTF: Resorción Tubular de Fosfatos

SIL: Sistema Informático de Laboratorio

ÍNDICE

1. Introducción	
1.1. Antecedentes	9
1.2. ¿Por qué empezamos con la orina?	9
1.3. Objetivos	10
1.4. Líneas de consenso a desarrollar	10
1.5. Metodología aplicada para alcanzar el consenso	11
1.6. Cronograma	11
2. Circuito preanalítico de los especímenes de orina	
2.1. Responsabilidades	12
2.2. Identificación de Peligros y Puntos Críticos de Control	13
2.2.1. <i>Volante de solicitud de pruebas en orina</i>	
2.2.3. <i>Sistemas de gestión de citas</i>	
2.2.5. <i>Gratuidad e idoneidad de los recipientes de recogida de orinas</i>	
2.2.7. <i>Instrucciones de recogida de especímenes</i>	
2.2.9. <i>Recepción y alicuotado de especímenes de orina</i>	
2.2.11. <i>Transporte de muestras desde los Puntos de Extracción</i>	
2.2.13. <i>Chequeo de muestras. Acondicionamiento o rechazo de muestras. Registro de Incidencias</i>	
2.2.15. <i>Archivo temporal de orinas. Urinoteca</i>	
2.3. Actuaciones de mejora en los Puntos de Extracción	24
2.3.1. <i>Personal</i>	
2.3.3. <i>Infraestructuras</i>	
2.3.5. <i>Documentación</i>	

3. Especificaciones preanalíticas para las determinaciones en orina de una micción	
3.1. Determinaciones en orina de una micción	26
3.2. Indicación de las determinaciones en orina de una micción	26
3.3. Muestra adecuada	28
3.4. Contenedores e Instrucciones para la recogida de orina	29
3.5. Condiciones de recepción de especímenes	29
3.6. Transporte de muestras al laboratorio	30
3.6.1. <i>Refrigeración con control de tiempo y temperatura</i>	
3.6.3. <i>Sistemas comerciales de conservación de orina con sustancias químicas</i>	
3.7. Estabilidad de las muestras de orina de una micción	31
3.8. Criterios de rechazo de muestras. Registro de incidencias	32
3.9. Establecimiento de tamices. Test reflejos y pruebas de confirmación....	32
3.9.1. <i>Técnicas de confirmación microscópicas</i>	
3.9.3. <i>Técnicas de confirmación químicas</i>	
3.9.5. <i>Técnicas de confirmación microbiológicas</i>	
3.9.7. <i>Técnicas de confirmación citológicas</i>	
3.10. Estandarización del Sedimento urinario	35
3.10.1. <i>Sedimentos urinarios manuales</i>	
3.10.3. <i>Sedimentos urinarios automatizados</i>	
4. Especificaciones preanalíticas para la cuantificación de metabolitos en orina de tiempo controlado	
4.1. Determinaciones en orina de tiempo controlado	38
4.2. Indicación de las pruebas en orina de tiempo controlado	38
4.3. Especímenes de orina de tiempo controlado adecuados	39

4.4. Problemas en la gestión de citas de las solicitudes de orinas de tiempo controlado	39
4.5. Materiales y equipamiento para la recogida de especímenes de orina de tiempo controlado	41
4.5.1. <i>Contenedores</i>	
4.5.2. <i>Refrigeración del espécimen durante la recogida</i>	
4.5.3. <i>Empleo de conservantes para orina de tiempo controlado</i>	
4.5.4. <i>Instrucciones de recogida de orina de tiempo controlado</i>	
4.6. Condiciones de recepción de especímenes y alícuotas	44
4.7. Transporte de muestras	44
4.8. Chequeo de orinas de tiempo controlado. Acondicionamiento o rechazo de muestras. Registro de incidencias	45
4.9. Archivo y almacenamiento de alícuotas. Urinoteca	45
4.10. Características preanalíticas de los principales metabolitos a analizar en orina de tiempo controlado y tabla de compatibilidad de conservantes y pruebas	46
5. Determinaciones en orina de uso limitado y pruebas obsoletas	55
6. Decálogo de consenso	62
7. Modelos de Instrucciones de recogida de orina	
7.1 Recogida de la porción media de la primera orina de la mañana.....	65
7.2 Recogida de orina de 24 horas	66
7.3 Recogida de orina en bolsa pediátrica	67
8. Bibliografía	68

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

En los últimos tiempos, se está desarrollando una corriente que lleva a la Calidad Total en los Laboratorios Clínicos. Una parte esencial de esta calidad radica en la mejora de la fase preanalítica que ha demostrado ser la principal fuente de errores de Laboratorio.

Una de las funciones fundamentales de los especialistas de Laboratorio, consiste en establecer mecanismos que garanticen la calidad e idoneidad de las muestras a analizar, ya que poca y mala información se obtendrá de un espécimen incorrectamente recogido o deteriorado.

Al mismo tiempo, en la sociedad actual del bienestar, además de establecer la calidad de las muestras como objetivo prioritario, un objetivo secundario, pero no menos importante, es evitar molestias y riesgos innecesarios a los pacientes.

Con estas dos premisas básicas se creó el grupo Aclaramiento, constituido por Facultativos Especialistas de Laboratorios Clínicos de todos los hospitales de Castilla la Mancha.

1.2. ¿Por qué empezamos con la orina?

Nadie es ajeno a la gran utilidad de las determinaciones en orina, tanto para el diagnóstico como en el seguimiento de multitud de enfermedades. Es bien sabido que los errores más frecuentes en el análisis de orina se originan en la fase preanalítica: especímenes mal recogidos, no homogenizados adecuadamente, deteriorados, mal conservados, demasiado “viejos”, recipientes contaminados,... etc.

El elevado número de parámetros susceptibles de cuantificarse en la orina y las muy diferentes condiciones en las que deben recogerse y almacenarse estos especímenes alcanza tal complejidad, que en algunos casos llega a desbordar a las actuales áreas preanalíticas de extracción y recepción de muestras.

A diferencia de otros tipos de especímenes, la obtención de la orina depende en gran medida de la colaboración del paciente. Por tanto, es fundamental cuidar al máximo que éste reciba instrucciones claras y precisas sobre las condiciones óptimas de recogida haciéndole co-responsable y transmitiéndole la repercusión que puede tener en su salud y en la de la Comunidad el procesamiento de muestras de mala calidad.

Existen documentos de referencia internacionales que abordan estos aspectos fundamentales de las orinas como el GP16-a2 de la NCCLS¹ o el European Urinalysis Guidelines del European Urinalysis Group², con una gran calidad científica pero que deben ajustarse y adaptarse a las características particulares de nuestro entorno.

¹ Actualmente denominada Clinical and Laboratory Standards Institute

1.3. Objetivos

La meta que se propone el Grupo Aclaramiento consiste en establecer unas recomendaciones encaminadas a la obtención de muestras de orina de la mejor calidad posible, sin causar molestias innecesarias a los pacientes. Para ello, se contemplarán los distintos escenarios que puedan condicionar, desde el punto de vista organizativo, el circuito preanalítico siempre que no sea en detrimento de la calidad del espécimen a procesar.

Los objetivos fundamentales son:

- *Crear un foro de discusión desde el cual, y mediante la participación de todos, se mejore la calidad de las condiciones preanalíticas que afectan a las muestras de orina;*
- *Establecer criterios comunes, simplificando y facilitando al máximo el proceso de recogida de la orina en función de los parámetros solicitados;*
- *Potenciar las determinaciones en orina de una micción y evitar el empleo de conservantes, siempre que existan suficientes evidencias científicas que lo justifiquen;*
- *Si la experiencia es positiva, podría ampliarse la colaboración a otras áreas del Laboratorio Clínico.*

1.4. Líneas de consenso a desarrollar

La estructura y organización de los Laboratorios Clínicos es muy heterogénea en cuanto a cartera de servicios, tecnología y cualificación del personal técnico y auxiliar.

Es sabido que todo proceso de consenso resulta tanto más difícil cuanto mayor es la disparidad de los centros participantes, no obstante, se intentó conocer las circunstancias y la problemática de cada uno de ellos de forma que, siempre con el objetivo de la calidad presente, se ofrecieran soluciones alternativas válidas.

Propusimos las siguientes líneas de consenso:

1. *Homogeneización de pruebas y tiempos de muestreo;*
2. *Mejora en la gestión de citas. Preparación del terreno para la petición electrónica*
3. *Optimización de los recipientes empleados;*
4. *Elaboración de instrucciones de recogida;*
5. *Establecimiento de normas sobre manipulación, transporte adecuado y conservación de especímenes originales y/o alícuotas;*
6. *Actualización de los conocimientos de todo el personal auxiliar, técnico y facultativo responsable de cualquier etapa que afecte a la calidad de las muestras.*

1.5. Metodología aplicada para alcanzar el consenso

La metodología empleada para lograr el consenso fue una aproximación al método DELPHI³⁻⁴ basado en encuestas a expertos y posterior Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC)⁵.

Para la detección de los puntos críticos se analizó detenidamente el diagrama de flujo del circuito preanalítico e identificamos los peligros que pueden afectar a la calidad de las muestras de orina, recomendando el establecimiento de medidas preventivas encaminadas a mejorar la calidad de los análisis.

1.6. Cronología

Las acciones llevadas a cabo por el Grupo Aclaramiento hasta lograr la finalización del Documento de Consenso han sido:

- En una primera fase, la coordinadora realizó una batería de cinco preguntas genéricas a los expertos participantes acerca de la organización y el circuito preanalítico implantado en cada hospital. Los componentes, a la vez que respondían a las preguntas, en algún caso también lanzaron algunas cuestiones adicionales;
- La coordinadora del grupo se encargó de recibir todas las respuestas y elaborar un informe que reflejara las sugerencias de todos los participantes;
- La siguiente fase, consistió en el envío de una segunda batería de 18 preguntas más concretas con el objetivo de ir perfilando determinados aspectos que no quedaban claros e incidir en aquellos puntos que presentaban mayor discrepancia de criterios de un Laboratorio a otro;
- Posteriormente, tuvo lugar la primera reunión del grupo de trabajo durante el desarrollo de una reunión de LABCAM. Representó una fantástica oportunidad para conocernos físicamente y mediante una “tormenta de ideas” muy fructífera se discutieron distintas opciones posibles para cada problema, en función de las circunstancias y los condicionantes más frecuentemente encontrados en los Laboratorios como: carga de trabajo, distancia de los puntos periféricos de obtención y recepción de especímenes... etc.;
- Atendiendo a los comentarios enviados en la segunda tanda de preguntas, la coordinadora preparó un borrador con la primera propuesta de consenso desarrollando con especial atención los puntos críticos detectados y elaboró un resumen en forma de Decálogo;
- Aprovechando el XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico organizado por AEFA (Asociación Española de Farmacéuticos Analistas) y AEBM (Asociación Española de Biopatología Médica) en Sevilla, hubo un segundo encuentro en el que se consensuaron los puntos del Decálogo;
- Tras diversas consultas puntuales con determinados responsables, la coordinadora, emitió un primer documento provisional que envió a todos los participantes para su aprobación;
- Finalmente se contactó con las Sociedades Científicas AEBM y AEFA que verificaron y validaron el documento aceptando su respaldo, edición y divulgación.

Capítulo 2

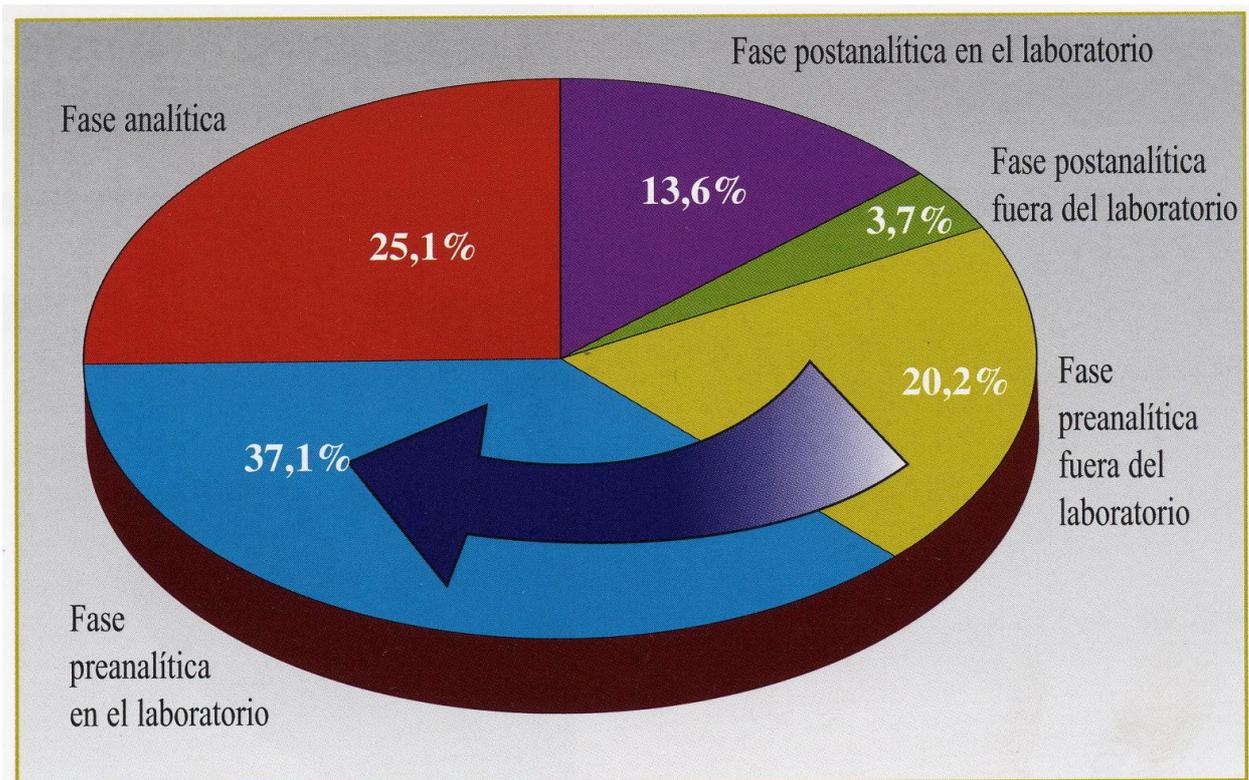
CIRCUITO PREANALÍTICO DE LOS ESPECÍMENES DE ORINA

2.1. Responsabilidades

El Laboratorio es el máximo responsable de la calidad de las muestras, por lo que deberá jugar un papel principal en la gestión de todas las etapas de la fase preanalítica, pudiendo delegar en otros, siempre que lo considere conveniente.

La fiabilidad de los análisis realizados en el laboratorio, en especial los de orina, se ve afectada en gran medida por factores preanalíticos que influyen en la calidad de las muestras. Para evitar la incidencia de estos factores en lo posible será competencia exclusiva del Laboratorio configurar el circuito preanalítico más adecuado.

Figura 1. Distribución de los tiempos en las fases del proceso analítico



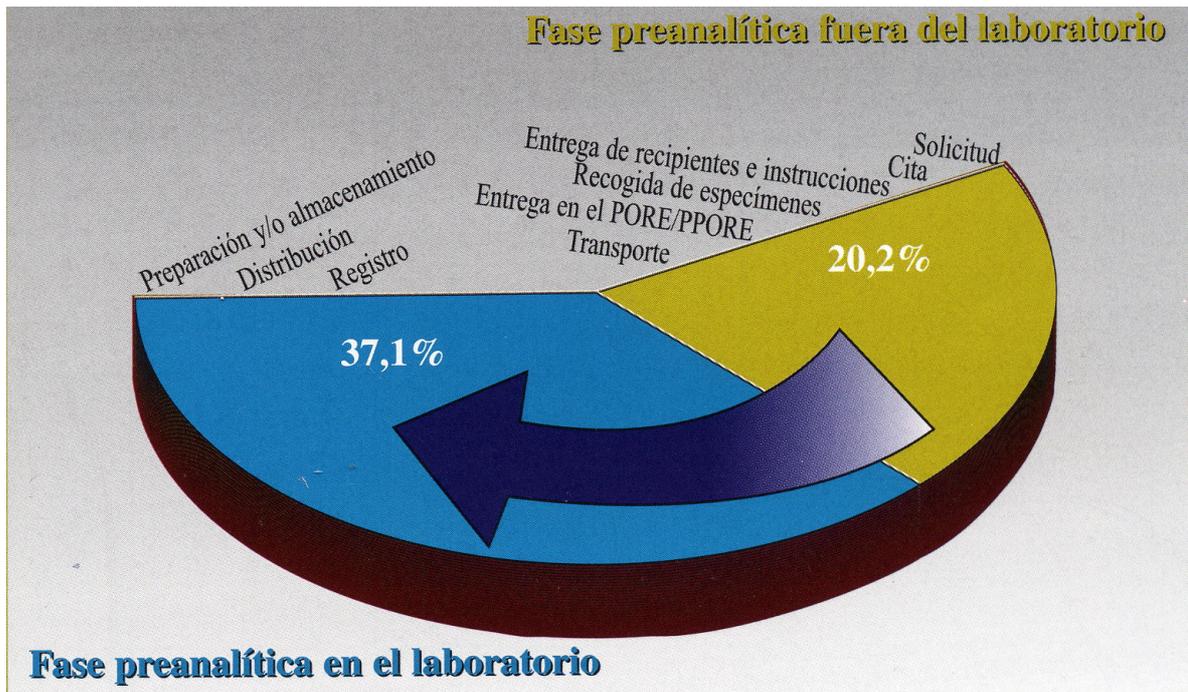
Fuente: "Muestras: Del Paciente al Laboratorio"

A pesar de que el responsable último de la fase preanalítica es el Laboratorio, éste puede delegar en el personal auxiliar no dependiente directamente de él como puede ser el personal de enfermería o auxiliar de las Consultas de Atención Primaria o Especializada o de los Puntos de Obtención y Recepción de Especímenes, tanto los internos (POREs)

como los Periféricos (PPOREs) para que sean ellos, una vez entrenados, los que intervengan en los procesos preanalíticos más comunes como son: entrega de recipientes e instrucciones de recogida de especímenes, así como la gestión de las citas.

Los circuitos preanalíticos de los pacientes y muestras deben estar perfectamente descritos y controlados, de manera que cualquier desviación sobre lo establecido pueda ser corregida en el tiempo más breve posible.

Figura 2. Personas involucradas en la fase preanalítica



Fuente: "Muestras: Del Paciente al Laboratorio"

2.2. Identificación de Peligros y Puntos Críticos de Control

Una labor fundamental de los responsables del Laboratorio es la identificación de las etapas susceptibles de ser fuentes de error y la instauración de las posibles medidas preventivas.

En la Figura 3 y la Tabla 1 se analizan detalladamente las etapas preanalíticas y los puntos críticos de control.

Figura 3. Modelos de circuitos preanalíticos más frecuentes

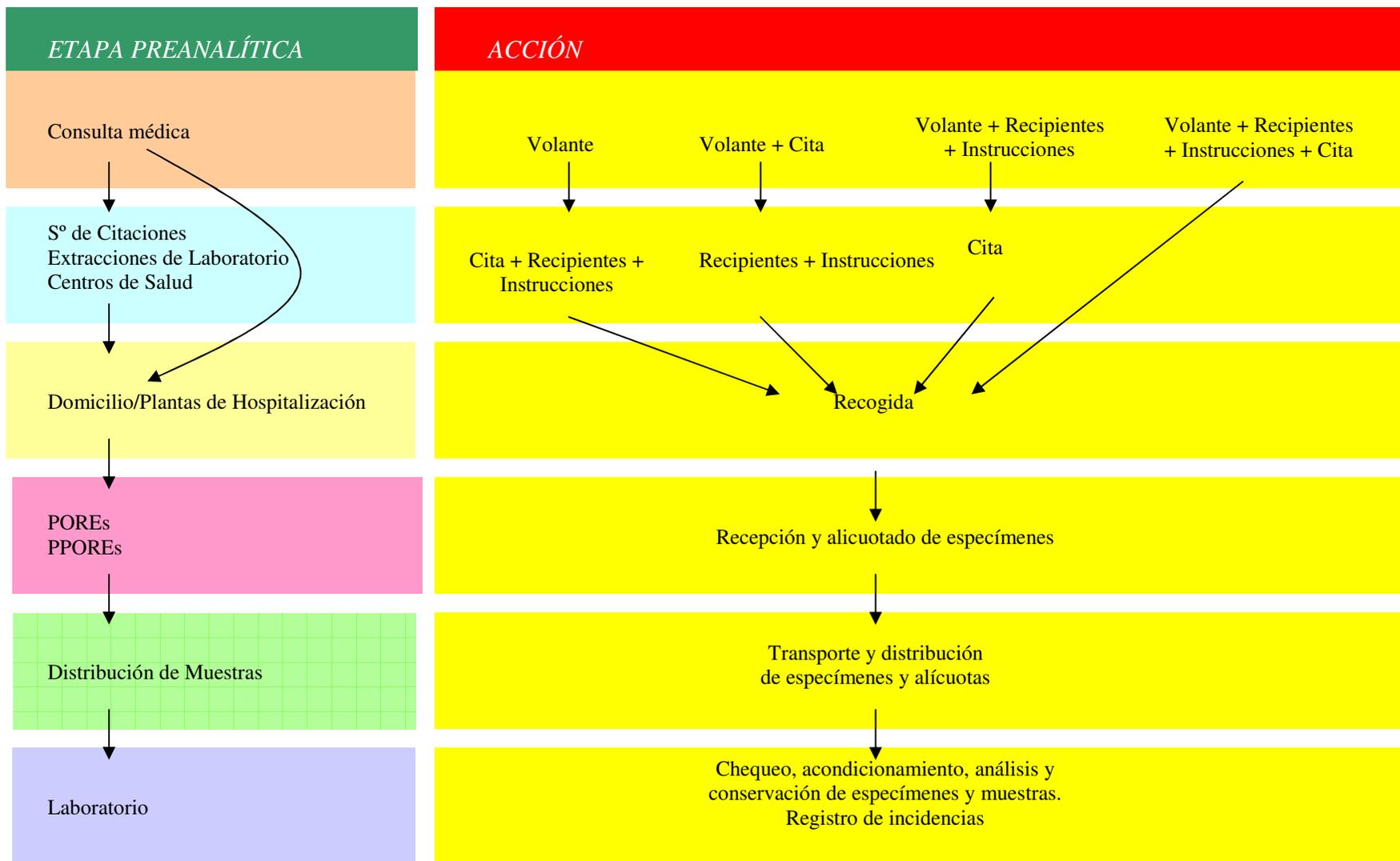


Tabla 1. Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control y medidas preventivas

Etapa	Responsable	Acción	Punto crítico	Medida preventiva
Solicitud	Médico peticionario	Volante	Pruebas incompatibles en tiempo y forma	Información al médico solicitante Establecimiento de perfiles consensuados Petición electrónica con filtros
Cita	Laboratorio*	Gestión de la agenda de citas	Saturación de la carga de trabajo del Laboratorio	Información a los responsables de citar Programas informáticos de gestión de citas
Entrega de recipientes	Laboratorio*	Entrega al paciente	Capacidad y opacidad de los recipientes Empleo de conservantes	Emplear los recipientes adecuados
Instrucciones de recogida	Laboratorio*	Entrega al paciente	Comprensión por el paciente	Diseño de instrucciones escritas gráficas y explicación oral adicional
Entrega del espécimen	Laboratorio*	Recepción	Obtención de alícuotas	Formación del personal encargado de la manipulación de especímenes y alícuotas
Envío al Laboratorio	Laboratorio*	Transporte	Tiempo y temperatura	Transporte refrigerado con control de tiempo y temperatura
Adecuación de muestras	Laboratorio	Chequeo	Acondicionamiento	Rechazo / Conservación. Registro de incidencias

* El Laboratorio puede compartir / delegar en otros servicios

2.2.1. *Volante de Solicitud de pruebas en Orina*

Los volantes de petición de pruebas deberían estar diseñados de forma que el médico sea consciente de la complejidad preanalítica de las determinaciones que está solicitando. Este punto debería facilitarse con la petición electrónica.

En la actualidad, es muy habitual que los volantes de petición empleados por los médicos para solicitar pruebas de Laboratorio no adviertan de los múltiples requerimientos preanalíticos requeridos para ciertas determinaciones en orina. El médico peticionario, casi en el 100% de los casos, desconoce estos condicionantes y, salvo raras excepciones, considera que no es su competencia.

Los programas de petición electrónica pueden representar una herramienta muy útil con la que hacer partícipe al médico de estas exigencias, y de paso, concienciarle de la necesidad de racionalizar la solicitud de pruebas de Laboratorio así como de la importancia de recoger el espécimen correctamente, en el recipiente idóneo y con el conservante adecuado. Para ello, el sistema de petición electrónica debería contemplar la introducción de filtros sobre la base de unos requerimientos preanalíticos establecidos por el Laboratorio que fueran guiando de manera sencilla al médico solicitante.

Otra medida que facilitaría la petición de analíticas de orina sería el establecimiento de protocolos consensuados con los clínicos diseñando perfiles de pruebas para diagnóstico y seguimiento de las patologías más frecuentes.

2.2.2. *Sistema de gestión de citaciones*

Será competencia del Laboratorio el establecer las pautas a seguir por los servicios que citan para estudios analíticos. El personal encargado de citar deberá conocer y tener en cuenta los requerimientos preanalíticos exigidos por determinados analitos en cuanto a las condiciones de recogida, conservación y transporte y, si fuera necesario, desdoblar los volantes de petición en tantas citas como sean imprescindibles para asegurar la calidad e idoneidad de la muestra a analizar.

El Laboratorio deberá estar en contacto permanente con todos los puntos de citación de estudios analíticos, aunque este personal dependa de otros Servicios, para que la gestión de la agenda de citas del Laboratorio se realice sobre la base de criterios de eficacia y distribución homogénea de la carga de trabajo, atendiendo en todo momento a las condiciones establecidas por el Laboratorio Matriz.

Cuando no se disponga de petición electrónica, se recomienda la implementación y manejo de sencillos programas informáticos que gestionen las citaciones de forma que vayan guiando al usuario que cita para evitar que adjudique para el mismo día determinaciones que requieren condiciones incompatibles de recogida en tiempo y forma.

Si no se poseen herramientas informáticas que resuelvan los problemas de incompatibilidad de pruebas y conservantes, las solicitudes de análisis en orina complejas deberán resolverse por personal especialmente formado y entrenado en el manejo de estas solicitudes. Para ello, tendrán la capacidad de desdoblar solicitudes citando tantos días como sea necesario en función de las determinaciones solicitadas por el médico y los condicionantes preanalíticos que exijan los metabolitos a cuantificar.

2.2.3. Gratuidad e idoneidad de los recipientes de recogida de orinas

En el sistema público de salud, serán suministrados a los pacientes de manera gratuita los recipientes y sustancias conservantes adecuados y necesarios para recoger los especímenes de orina. Los recipientes deben reunir las condiciones de esterilidad, capacidad y opacidad que requieran las determinaciones solicitadas por el médico. Se recomienda que los contenedores incorporen dispositivos de transferencia de la orina a tubos de recogida por sistema de vacío.

Los recipientes y sustancias estabilizantes se suministrarán a los pacientes de forma gratuita. Deberán tener la capacidad necesaria. Se deberá disponer de contenedores estériles para los cultivos y opacos con color topacio para la recogida de constituyentes sensibles a la luz.

Figura 4. Recipientes para recogida de las especímenes de orina



Fotografía cedida por BD Diagnostics, Preanalytical Systems

Se recomienda el empleo de contenedores con dispositivos de transferencia a tubos de recogida por sistema de vacío ya que presentan numerosas ventajas, entre las que destacan:

- Facilitan la identificación positiva de la muestra suprimiendo errores de etiquetado;
- Son más higiénicos: al manejarse alícuotas, se pueden colocar en gradillas impidiendo el derramamiento de las muestras y los consiguientes olores en las neveras de transporte;
- Previenen la contaminación biológica al eliminar el destapado de los contenedores y el trasvase a los tubos por decantación. De esta forma se incrementa la seguridad del personal implicado en la manipulación evitando exposiciones accidentales a la orina y contagios potenciales;

- Permiten una optimización del personal: al llegar al Laboratorio las alícuotas perfectamente identificadas y diferenciadas por los tipos de tubos, colores de los tapones, se agiliza los flujos de trabajo en el Laboratorio ya que en la mayoría de los casos las mismas alícuotas se podrán emplear como tubos primarios en los autoanalizadores.

Si se considera conveniente, los recipientes se podrán entregar en las mismas consultas así como en los puntos de citación ajenos al Laboratorio pero siempre por personal entrenado que conozca y tenga en cuenta las exigencias concretas que pueden requerir algunas determinaciones en orina.

2.2.4. Instrucciones de recogida de especímenes

Los recipientes irán acompañados siempre de las instrucciones escritas de recogida del espécimen. La persona encargada de entregarlos será además responsable de explicar, de forma oral, la forma correcta de recoger la orina hasta asegurarse de que el paciente lo ha comprendido.

Resulta bastante habitual que se entreguen los recipientes al paciente pero no las instrucciones de recogida por escrito. Muchas veces se le da una rápida y somera explicación verbal que en la mayoría de los casos es incompleta y el paciente no llega a ser consciente de la importancia que tiene para el resultado final la correcta recogida de la orina.

El personal designado deberá asumir la responsabilidad de que el paciente comprenda perfectamente las instrucciones de recogida para lo cual, se entregará junto con el recipiente una hoja explicativa, diseñada por el Laboratorio, muy gráfica y fácilmente comprensible (incluso para pacientes con bajo nivel cultural o intelectual).

Este personal, dependa o no directamente del Laboratorio, deberá estar perfectamente instruido acerca del manejo de las tablas de compatibilidad de conservantes y las dietas especiales que requieran determinados parámetros y deberá dedicar el tiempo necesario a cada paciente para que entienda y colabore en la recogida de la orina.

2.2.5. Recepción y alicuotado de especímenes de orina

El responsable de recepcionar el espécimen recogido por el paciente, deberá obtener e identificar correctamente todas las alícuotas de orina necesarias, atendiendo a las indicaciones del Laboratorio Matriz.

El Laboratorio Matriz establecerá el número de alícuotas necesarias de cada orina en función de las determinaciones solicitadas. El personal encargado de obtener las alícuotas debe ser consciente de la obligatoriedad de homogeneizar el espécimen original antes de proceder al alicuotado.

2.2.6. Transporte de especímenes o muestras desde los Puntos de Extracción

Las orinas deberán trasladarse al centro de distribución de muestras del Laboratorio en las condiciones adecuadas de seguridad, tiempo y temperatura.

2.2.6.1. Normativa sobre transporte de muestras para diagnóstico

Cada vez es más frecuente el traslado de muestras para su análisis entre lugares en ocasiones muy distantes: dentro de un hospital o centro, de un centro de salud a un hospital, de un laboratorio a otro, dentro de la misma ciudad o a otra ciudad. Los medios de transporte habituales son carretera y transporte aéreo.

Las normativas específicas para el transporte de muestras clínicas para diagnóstico, tanto en el ámbito nacional como en el internacional, van encaminadas fundamentalmente a la reducción del riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, todo ello sin menoscabo de la conservación de los especímenes.

En términos generales, se recomienda que el transporte sea lo más rápido posible y, si es necesario, en sistemas que mantengan la temperatura adecuada constante, de tal forma que se asegure que el resultado obtenido es el mismo que el de la muestra en el momento de la obtención.

La organización internacional que se ocupa de desarrollar las disposiciones de tipo técnico para el transporte de mercancías peligrosas, excepto los materiales radiactivos, es el Comité de Expertos de la Organización de las Naciones Unidas (ONU). Los procedimientos son aplicables a todas las modalidades de transporte, y se publican en las “*Recomendaciones Relativas al Transporte de Mercancías Peligrosas (Libro Naranja)*”.

Estas recomendaciones están incluidas en las regulaciones desarrolladas por la Unión Postal Universal (UPU), la Organización Internacional de Aviación (OIA), la Asociación Internacional de Transporte Aéreo (IATA), el Comité de Transportes Interiores (CTI) de la CEE y la Oficina Central para el Transporte Internacional por Ferrocarril (OCTI), entre otras. Por ejemplo, el CTI adopta las recomendaciones de la ONU en el *Acuerdo Europeo sobre el transporte internacional de mercancías peligrosas por carretera (ADR)*.

De manera concomitante a la ADR, existía una Norma Europea UNE-EN 829⁶ “*Sistemas de diagnóstico in vitro. Envases para el transporte de muestras médicas y biológicas. Requisitos, ensayos*” que establecía recomendaciones para el transporte de muestras de diagnóstico. Dado que esta normativa y la ADR se solapaban, en abril de 2005 fue abolida en el BOE.

Por otro lado, aunque no es una norma específica de transporte, la norma ISO 15189, apartado 5.4.6.c), también refiere que *el laboratorio debe asegurarse de que las muestras se transporten al laboratorio de manera que se garantice la seguridad del transportista, del público en general y del laboratorio receptor, de acuerdo con los requisitos reglamentarios nacionales, regionales o locales*.

En la actualidad para el transporte por carretera, está vigente la ADR 2007⁷ que se renueva cada dos años.

En esta nueva versión se define el término “especímenes tomados de pacientes”: son los materiales obtenidos directamente de pacientes humanos o animales. Incluyen, aunque no se limitan, a excrementos, secreciones, sangre y sus componentes, tejidos, y líquidos titulares y los órganos transportados con fines de investigación, diagnóstico, estudio, tratamiento o prevención.

Las sustancias infecciosas se agrupan en dos categorías de transporte: A y B.

- Categoría A: *Materia infecciosa que se transporta en una forma que, al exponerse a ella, es capaz de causar una incapacidad permanente o una enfermedad mortal o potencialmente mortal para otros seres humanos o animales sanos.*

Las sustancias infecciosas que cumpliendo estos criterios causan enfermedades en seres humanos o tanto en ellos como en animales se asignarán al N° ONU 2814 «SUSTANCIA INFECCIOSA QUE AFECTA A LOS SERES HUMANOS». Las sustancias infecciosas que causan enfermedades sólo a animales se asignarán al N° ONU 2900 «SUSTANCIA INFECCIOSA QUE AFECTA A LOS ANIMALES únicamente»

La adscripción a los números ONU 2814 o 2900 se basará en los antecedentes médicos conocidos del paciente o del animal del cual procede la sustancia, las condiciones endémicas locales, los síntomas del paciente o del animal o el asesoramiento de un especialista sobre el estado individual del paciente o del animal. Además, una sustancia sobre la que haya dudas acerca de si cumple o no los criterios, se incluirá por defecto en la categoría A.

- Categoría B: *Una materia infecciosa que no cumple los criterios para su inclusión en la categoría A. Se asignarán al N° ONU 3373, son las denominadas «MATERIA BIOLÓGICA, CATEGORÍA B».*

La ADR, siguiendo las recomendaciones de la OMS, clasifica las sustancias infecciosas de categoría A en los grupos 2814, 2900 y las de categoría B en el grupo 3373.

Las sustancias que pertenezcan a los grupos 2814 o 2900, para su transporte por todos los medios por superficie, deberán cumplir con la instrucción de embalaje P620 y las del grupo 3373 la P650.

Existe un tercer grupo de especímenes tomados de pacientes que por su bajo riesgo se encuentran exentas, es decir, que no están sujetos a las disposiciones del ADR, a menos que cumplan los criterios para su inclusión en otra clase:

- ❖ Las sustancias que no contengan materias infecciosas o que, aunque contengan microorganismos, éstos no sean patógenos para los seres humanos o animales.
- ❖ Tampoco las materias en que los patógenos eventualmente presentes se hayan neutralizado o inactivado de tal manera que no supongan riesgos para la salud.
- ❖ Las materias en cualquier concentración de patógenos que estén a un nivel idéntico al que se observa en la naturaleza (incluidos los productos alimenticios y las muestras de agua).
- ❖ Las gotas de sangre seca, recogidas sobre un material absorbente, o las muestras para detección de sangre en materias fecales.
- ❖ La sangre y los componentes sanguíneos recogidos para transfusiones o para preparación de productos sanguíneos utilizados en transfusiones o trasplantes y los tejidos y órganos destinados a trasplantes.
- ❖ Las muestras de seres humanos o animales que presenten un riesgo mínimo de contener agentes patógenos.

Se deberán transportar en un envase/embalaje diseñado para evitar cualquier fuga y en el que figure la indicación “Muestra humana exenta” o “Muestra animal exenta”.

2.2.6.2. Instrucción de embalaje P650

Este embalaje se emplea para las sustancias ONU 3373 que es al que pertenecen las orinas.

Las características básicas que deben reunir los sistemas de transportes según la instrucción P 650 de la ADR para el transporte por carretera son:

1. Los embalajes deberán ser suficientemente fuertes como para resistir las incidencias propias del transporte. Deberán estar fabricados y cerrados de forma que en las condiciones normales de transporte, no se produzcan roturas debidas a vibraciones o a cambios de temperatura, de humedad o de presión.
2. El embalaje/envase deberá comprender al menos tres componentes:
 - a. Un recipiente primario
 - b. Un embalaje secundario y
 - c. Un embalaje/envase exterior o terciario

Uno de los dos compartimentos, el secundario o el exterior, deberá ser rígido.

3. Los recipientes primarios se embalarán en los secundarios de forma tal que, en las condiciones normales de transporte, no puedan romperse, perforarse o permitir la fuga de contenido al secundario. Los embalajes secundarios se asegurarán en embalajes exteriores con un material amortiguador adecuado. Cualquier fuga de contenido no comprometerá la integridad del material de relleno del embalaje exterior.
4. El embalaje exterior deberá llevar una marca que consistirá en un cuadrado rotado un ángulo de 45° (forma de diamante) con unas dimensiones mínimas de 50 mm x 50 mm. El grosor de las líneas deberá ser al menos de 2 mm. En su interior contendrá la inscripción “UN3373” que será fácil de ver y de leer. Además llevará una leyenda junto al cuadrado que diga: “MATERIA BIOLÓGICA, CATEGORÍA B”. La altura de las letras y las cifras deberá ser de al menos 6 mm.

Ilustración 1. Marca que debe aparecer en la parte exterior del embalaje P650



MATERIA BIOLÓGICA, CATEGORÍA B

5. Al menos una de las superficies del contenedor exterior deberá tener unas dimensiones de 100 mm x 100 mm.
6. El bulto completo deberá estar homologado y superará ensayos frente a caídas desde 1,2 m.
7. Para las materias líquidas como son las orinas,
 - a. Los recipientes primarios deberán ser estancos.
 - b. Los secundarios también deberán ser estancos.

- c. Si se colocan varios recipientes primarios frágiles en el mismo embalaje secundario, los recipientes primarios irán envueltos individualmente o separados de manera que se evite todo contacto entre ellos.
 - d. Se colocará material absorbente entre los recipientes primarios y el embalaje secundario. Dicho material absorbente irá en cantidad suficiente para que pueda absorber la totalidad del contenido de los recipientes primarios.
 - e. El recipiente primario o el secundario deberán resistir sin derrames una presión interna de 95 kPa (0.95 bar).
8. Cuando varios embalajes se reúnan en un sobreembalaje, las marcas y leyendas se deberán reproducir en el exterior del sobreembalaje de forma que sean claramente visibles.
 9. Las sustancias infecciosas adscritas al N° ONU 3373 que se embalen y marquen de conformidad con la instrucción P650, no requerirán otros requisitos de transporte adicionales.
 10. Los fabricantes de embalajes/envases y sus distribuidores deberán proporcionar a la persona que prepara el embalaje/envase (por ejemplo, el paciente) instrucciones claras acerca del modo correcto de llenarlo y cerrarlo.

2.2.6.3. Volumen máximo de las alícuotas

La instrucción de embalaje P 650, no indica ningún límite en cuanto a la capacidad de los recipientes primarios para transportar materias líquidas. No obstante, a efectos prácticos, para evitar los riesgos asociados al transporte y manipulación de grandes y pesados recipientes llenos de orina, en el caso de especímenes de tiempo controlado, se recomienda que se envíen alícuotas correctamente homogeneizadas e identificadas; tantas como se establezca desde el Laboratorio Matriz, en función de los requerimientos preanalíticos de las determinaciones solicitadas por el médico solicitante. Una precaución elemental que se debe tener en estos casos es la necesidad de anotar el volumen total de la diuresis en los lugares pertinentes que se establezca: la misma alícuota, una hoja de preanalítica, el volante de petición... etc.

Los PPOREs con un pequeño número de muestras de orinas de tiempo controlado, con el objeto de prevenir los errores típicos asociados a la manipulación por personal poco entrenado, deberán valorar el riesgo / beneficio que supone transportar el recipiente con toda la orina emitida durante las 24 horas, sin alicuotar previamente.

2.2.6.4. Tiempo y Temperatura

Se recomienda que el transporte sea lo más rápido posible y en sistemas refrigerados o neveras con control de temperatura.

En los últimos tiempos están apareciendo dispositivos que controlan mediante tecnología GPS a tiempo real los trayectos realizados por las muestras, así como sistemas de registros de temperatura con volcado de datos informatizado e impresión de gráficas de control.

Figura 5. Sistema de registros de temperatura con volcado de datos informatizado.



Imágenes cedidas por BD Diagnostics, Preanalytical Systems

2.2.7. Chequeo de muestras. Acondicionamiento o rechazo de muestras. Registro de Incidencias

El laboratorio debe determinar, una vez recibida la muestra en el laboratorio, si ésta cumple con los requisitos mínimos imprescindibles para ser procesada.

Cada laboratorio deberá establecer y difundir previamente a los servicios peticionarios sus propios requisitos de aceptación y rechazo de muestras.

Los requerimientos básicos para admitir una muestra incluyen entre otros, que el tipo de espécimen sea el pertinente para el análisis solicitado, que esté correctamente identificado, y que las condiciones de recogida, transporte, preparación y conservación de la muestra sean las adecuadas.

Por ejemplo, en el caso de las orinas de tiempo controlado, una vez que las muestras han llegado al Laboratorio, se medirá el pH para confirmar que es el adecuado para los parámetros solicitados.

Para ciertos analitos, las alícuotas de orina podrán ser acondicionadas *a posteriori*, ajustando el pH una vez recepcionadas. Pero cuando las determinaciones solicitadas exigen que el espécimen se recoja en unas determinadas condiciones de pH previas al inicio de la recogida, y no se han cumplido, se solicitará una nueva muestra explicando el motivo del rechazo.

El laboratorio debe disponer de un sistema de registro de estas incidencias en el que figure la muestra implicada, la persona que la recepciona, el tipo de incidencia, la

persona con la que se contacta del servicio solicitante y la resolución de la incidencia: si la muestra no se analiza o si finalmente se decide su procesamiento y en qué condiciones, etc.

2.2.8. Archivo temporal de orinas. Urinoteca

Se recomienda la creación de un sistema de archivo temporal de orinas o Urinoteca durante el tiempo estimado, en función del tipo de muestra y la estabilidad de los analitos.

Las muestras que no se vayan a analizar inmediatamente, se conservarán en las condiciones adecuadas establecidas. Además, es recomendable mantener las alícuotas conservadas un tiempo tras su procesamiento.

Dicho período de conservación debe ser el máximo que garantice la estabilidad de los analitos de manera que ante la detección de un problema durante la fase analítica o en la interpretación de los resultados, éste pueda ser solucionado recuperando la muestra para un nuevo procesamiento o confirmación con otras técnicas.

Es recomendable guardar tanto las muestras aceptadas como las rechazadas, aunque no se vayan a analizar, para resolver posibles reclamaciones *a posteriori*.

Las condiciones de conservación las establecerá cada laboratorio y dependerán del tipo de muestra/petición: temperatura ambiente, en nevera de 2-8°C, o congeladas a -20°C ó a -70°C.

2.3. Actuaciones de mejora en los Puntos de Extracción

2.3.1. Personal

En cada Laboratorio Matriz deberá constar un Facultativo Especialista de Área (FEA) responsable de Preanalítica y en cada Punto de Extracciones, tanto hospitalario como periférico, se designará un responsable de recogida de especímenes y preparación de las muestras.

Recomendamos la existencia de la figura del FEA responsable de Preanalítica del Laboratorio Matriz con dedicación exclusiva o compartida con otras Secciones en función de la organización del Servicio. Entre sus funciones deberán encontrarse el control de las muestras y peticiones recibidas y atenderá todas las dudas y cuestiones que se planteen relacionadas con la Preanalítica de las muestras. Tendrá capacidad para establecer mecanismos que eviten la repetición de las mismas incidencias en el futuro.

Estará en contacto permanente, preferiblemente mediante correo electrónico, con todos los responsables asignados en los diferentes puntos de extracción. Se encargará de divulgar toda la información relacionada con la preparación del paciente y la formación del personal implicado en la manipulación de muestras de Laboratorio con el objetivo final de conseguir muestras de calidad.

Fuera del horario de trabajo habitual será el Facultativo de Guardia del Laboratorio el que deberá responder las dudas generadas.

2.3.2. Infraestructuras

Los lugares donde se proceda a la extracción y recepción de especímenes deberán estar acondicionados para el efecto y dispondrán de las instalaciones y materiales necesarios.

Se recomienda que los Puntos de Extracción dispongan de salas de espera adecuadas con un número de asientos suficiente en función del número de extracciones diarias. Otra recomendación consiste en que en las zonas de estar y las salas de espera de pacientes se coloquen posters, carteles y dispositivos audiovisuales como pantallas de video en los que se suministre información de manera continua, incidiendo especialmente sobre la importancia de la calidad de las muestras y solicitando la colaboración por parte del paciente en el cumplimiento de los requerimientos preanalíticos como ayuno, dieta, higiene,... etc.

También sería conveniente que los pacientes tuvieran acceso a la información mediante folletos informativos, CDs, DVDs o accediendo a las áreas específicas para pacientes de las páginas webs de los Laboratorios Clínicos.

La información suministrada no necesariamente debe circunscribirse al Laboratorio de Análisis Clínicos, sino que puede ser una forma de comunicación institucional con el usuario, instaurada en todo el centro sanitario.

2.3.3. Documentación

Cada punto de extracciones tendrá a su disposición una Guía de Preanalítica actualizada en la que vendrán perfectamente explicados todos los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNTs) preanalíticos.

La Guía de Preanalítica podrá completarse con información adicional en forma de posters, carteles, y formatos audiovisuales como webs, videos, DVDs, CDs, etc. localizados en lugares estratégicos para que los vea el personal sanitario implicado.

Dicha Guía será revisada y actualizada periódicamente por el responsable de la Preanalítica del Laboratorio Matriz, introduciendo e informando adecuadamente de las últimas modificaciones realizadas.

Capítulo 3

ESPECIFICACIONES PREANALÍTICAS PARA LAS DETERMINACIONES EN ORINA DE UNA MICCIÓN

3.1. Determinaciones en orina de una micción

El mayor volumen de análisis de orina solicitados a los Laboratorios Clínicos es el análisis del Sistemático de orina con Sedimento urinario y el Cultivo bacteriano.

Existen multitud de parámetros susceptibles de analizarse en orina. En la actualidad, las técnicas en orina que representan el mayor volumen de trabajo en los Laboratorios Clínicos son el Sistemático de orina mediante tira multi-reactiva junto con el análisis del Sedimento urinario y los Urocultivos.

Como ya hemos comentado, algunos parámetros se realizan específicamente en orina de una micción, preferiblemente la primera de la mañana, como son el Sistemático de orina, el Cultivo microbiológico o la detección de Antígenos bacterianos. Otros, sin embargo, pueden (o incluso es la muestra de elección) determinarse en las segunda orina de la mañana como son los analitos implicados en el metabolismo óseo.

La mayoría de las determinaciones cuantitativas bioquímicas en orina suelen recomendarse sobre especímenes de tiempo controlado, en concreto 24 horas. La recogida correcta de este tipo de espécimen presenta multitud de problemas preanalíticos y molestias para el paciente que comentaremos detalladamente en el capítulo siguiente, llegando incluso a resultar imposible su recogida como es el caso de pacientes pediátricos y otros sin control de esfínteres o enfermos en oligo-anuria. Por tanto, en los últimos tiempos, se está evaluando la posibilidad de sustituir ciertas determinaciones realizadas clásicamente en orina de 24 horas por orina de una micción o incluso por complejos cálculos matemáticos obtenidos a partir de determinaciones en suero y variables demográficas y/o antropométricas.

En la tabla 2 proponemos una cartera de servicios básica de técnicas en orina de una micción para los Laboratorios Clínicos de tamaño medio. En laboratorios más especializados, siguiendo criterios validados por la comunidad científica internacional, podrán introducirse técnicas más complejas y específicas de determinadas patologías.

3.2. Indicación de las determinaciones en orina de una micción

Se aconseja la instauración de perfiles así como la realización de pruebas de confirmación y/o ampliación mediante test reflejos consensuados con los servicios clínicos solicitantes.

Como hemos dicho, una de las determinaciones en orina de una micción más solicitadas a los Laboratorios Clínicos son las de análisis Sistemático de orina con Sedimento urinario.

Tabla 2 Determinaciones más frecuentemente solicitadas en orina de una micción

Determinación	Muestra	Solicitud
ALA/Creatinina	2ª/1ª/24h*	Rutina
Amilasa/Creatinina	1ª/Aleatoria/24h*	Rutina/Urgencias
Aminoácidos	1ª/Aleatoria	Rutina
Antígeno de Legionella	1ª/Aleatoria	Rutina/Urgencias
Antígeno de Neumococo	1ª/Aleatoria	Rutina/Urgencias
Beta 1 microglobulina	1ª/24h	Rutina
Calcio/Creatinina	2ª/Aleatoria/1ª/24h*	Rutina
Cloro	Aleatoria/24h	Urgencias
Creatinina	1ª/Aleatoria/24h	Rutina/Urgencias
Cultivo bacteriano	1ª/Aleatoria	Rutina/Urgencias
Cultivo Micobacterias	1ª (X 3 días consecutivos)	Rutina
Drogas de abuso	Aleatoria/1ª	Urgencias/Rutina
Electroforesis/Inmunofijación	1ª/24h	Rutina
Fósforo/Creatinina	2ª/Aleatoria/1ª/24h*	Rutina
Magnesio/Creatinina	2ª/Aleatoria/1ª/24h*	Rutina
Microalbuminuria/Creatinina	1ª/Aleatoria/24h*	Rutina
Telopéptidos del colágeno tipo I (NTx y CTx/Creatinina)	2ª/1ª/24h*	Rutina
Osmolalidad	1ª/Aleatoria/24h	Rutina/Urgencias
Piridinolina-Deoxipiridinolina/Creatinina	2ª/1ª/24h*	Rutina
Potasio	1ª/Aleatoria/24h	Rutina/Urgencias
Prueba de embarazo	1ª/Aleatoria	Rutina/Urgencias
Proteínas totales/Creatinina	1ª/Aleatoria/24h*	Rutina
Sistemático y sedimento	1ª/Aleatoria	Rutina/Urgencias
Sodio	1ª/Aleatoria/24h	Rutina/Urgencias

1ª: primera orina de la mañana; 2ª: segunda orina de la mañana

* En orina de 24 horas no se maneja habitualmente el cociente sino la excreción total en función de la diuresis

El análisis sistemático de orina se solicita en función de una gran variedad de indicaciones, que incluyen:

- Ayuda en el diagnóstico de enfermedades;
- Cribados poblacionales a pacientes asintomáticos o con enfermedades congénitas o hereditarias;
- Seguimiento del progreso de enfermedades;
- Control de la eficacia o complicaciones de los tratamientos;
- Detección de enfermedades adquiridas en trabajadores industriales asintomáticos.

3.3. Muestra adecuada

Se recomienda la recogida de la porción media de la primera orina de la mañana, tras lavado de genitales externos con jabón y posterior aclarado con abundante agua, hasta eliminar los restos de jabón.

La orina es una fuente casi inagotable de información, no obstante, debido fundamentalmente a los problemas preanalíticos que venimos comentando presenta una enorme variabilidad.

En general, se prefiere la primera orina de la mañana que presenta una mayor osmolalidad lo cual refleja la capacidad del riñón para concentrar la orina, al ser la más concentrada en elementos químicos como nitritos y/o formes como leucocitos, cilindros, bacterias... etc., se optimiza el rendimiento diagnóstico de las pruebas de Laboratorio, tanto bioquímicas como microbiológicas. Otra ventaja que presenta la primera orina de la mañana es que está sometida en menor medida a desviaciones debidas a la dieta, actividad física y posturales. Es especialmente útil en el aislamiento de micobacterias.

No se recomienda el análisis de orinas aleatorias recién emitidas, salvo en circunstancias especiales como pueden ser análisis urgentes o determinadas patologías en las que sea recomendable el estudio microscópico detenido de elementos formes como morfología de eritrocitos, cilindros, células... etc.

Excepcionalmente, como es en el estudio del metabolismo óseo, se recomienda la segunda orina de la mañana recogida sobre las 10:00 horas.

Por otro lado, tradicionalmente, sólo se exigía el lavado de genitales externos previo a la recogida del espécimen en el caso de que se solicitara cultivo microbiológico pero, se ha demostrado que las orinas mal recogidas, con abundantes células de descamación, dan lugar, además de a cultivos contaminados, a falsos positivos en los estudios del Sistemático de orina⁸. Por tanto, recomendamos que, incluso cuando no se solicite cultivo microbiológico, se recoja la porción media de la micción tras lavado de genitales externos con jabón y aclarado posterior con abundante agua para evitar que la orina se contamine con restos de jabón, que afectaría a determinados parámetros bioquímicos como pH, o microbiológicos inhibiendo el crecimiento de ciertas bacterias.

En el caso de pacientes pediátricos o recién nacidos, se deben utilizar bolsas colectoras con adhesivos hipoalergénicos que se cambiarán cada 20 minutos para evitar contaminaciones.

En cuanto al volumen de orina, el mínimo estimado que permite realizar el análisis bioquímico más el microscópico suele considerarse entre 8 y 12 mL. Excepcionalmente, se pueden admitir y procesar volúmenes de orina menores en el caso de especímenes de niños o pacientes con oligo-anuria. Pero, si hubiera que hacer el Sedimento urinario, deberá tenerse muy en cuenta el volumen del que se parte y al que se llega tras la decantación, para valorar el factor de concentración.

El cultivo bacteriano de orina, tanto aerobio como anaerobio, necesita una cantidad mínima de orina, recomendamos un volumen de 0,5-1mL. Sin embargo, el cultivo de orina para la investigación de hongos, micobacterias o virus necesita un volumen aproximado de 20-50mL de muestra.

3.4. Contenedores e Instrucciones para la recogida de orina

Se recomienda el empleo de contenedores limpios, de boca ancha y con tapa de rosca de doble cierre de seguridad. Recomendamos el uso de contenedores con dispositivos de transferencia a tubos por sistema de vacío. Los recipientes de especímenes para cultivo microbiológico deberán ser obligatoriamente estériles.

Los recipientes necesarios para la recogida de los especímenes de orina se deben proporcionar gratuitamente. Dichos contenedores deberán ir acompañados de una hoja de instrucciones muy gráfica, con ilustraciones, que permitan una comprensión fácil por parte del paciente.

Se debe dar todo tipo de facilidades al paciente, evitándole al máximo que tenga que manipular la orina.

Consideramos útiles los contenedores con dispositivos de transferencia a tubos de recogida por sistema de vacío; éstos presentan numerosas ventajas en cuanto a la facilidad de manejo ya que permiten el llenado de tantas alícuotas como sean necesarios de forma fácil, rápida e higiénica; evitando riesgos de derramamiento, contaminación, olores, exposiciones accidentales a la orina con el peligro de contagios, etc.

3.5. Condiciones de recepción de especímenes

El personal encargado de recepcionar el espécimen deberá obtener las alícuotas necesarias, previo mezclado y homogeneizado adecuado de la orina, atendiendo a las instrucciones de manipulación indicadas por el Laboratorio Matriz.

El paciente acudirá al punto de Extracción con el espécimen recogido en el contenedor pertinente.

El personal que recepciona el espécimen de orina, tras homogeneizarlo suficientemente, y atendiendo a las determinaciones solicitadas en el formulario de petición, deberá identificar y obtener las alícuotas adecuadas y taponarlas correctamente según las indicaciones establecidas por el Laboratorio Matriz en cuanto a tipo de tubo, volumen de llenado y color del tapón.

Las etiquetas deberán ponerse en los tubos, nunca en los tapones y en la posición adecuada indicada por el laboratorio de acuerdo con las necesidades de los autoanalizadores.

Existen en el mercado diferentes formatos de tubos para alícuotas en los que varía el color del tapón o de la etiqueta, la forma del fondo del tubo, cónico o redondeado... etc. Éste sistema de clasificación permite una rápida distribución de los tubos en el laboratorio.

Si el contenedor entregado dispone de dispositivo de transferencia, bastará con introducir uno a uno los tubos para alícuotas en el lugar pertinente y esperar a que se llenen por vacío.

Figura 6. Manipulación del frasco de orina con vacío.



Fotografía cedida por BD Diagnostics, Preanalytical Systems

3.6. Transporte de las muestras al Laboratorio

3.6.1. Refrigeración con control de tiempo y temperatura

El transporte de las muestras se realizará en el menor tiempo posible y, aplicando la normativa vigente en España (ADR 2007). Recomendamos el transporte en sistemas herméticos y refrigerados con dispositivos de control de tiempo y temperatura.

Como ya hemos indicado, el transporte se recomienda que sea lo más rápido posible hasta el Laboratorio y cumpliendo los requerimientos específicos europeos en cuanto al embalaje y transporte de muestras clínicas⁷ (ver 2.2.6).

En el caso de orinas a las que se solicite cultivo microbiológico o cuando el análisis bioquímico se vaya a retrasar más de dos horas, como ocurre en las muestras de los PPOREs, que en algunos casos distan más de 100 Km del laboratorio, deberán transportarse y mantenerse refrigerados (2-8°C) en neveras con control de temperatura hasta el momento del análisis. Los retrasos y el historial de la temperatura deberán estar

documentados, así como las medidas adoptadas en caso de alteración de las normas de transporte.

La refrigeración es adecuada para la mayoría de componentes químicos y microbiológicos aunque pueden provocar la precipitación de uratos amorfos o fosfatos, que oscurecen el campo del microscopio y dificultan la visualización al microscopio del Sedimento urinario. No existe consenso acerca del tiempo de refrigeración como sistema de conservación ya que varía para cada uno de los constituyentes de la orina.

3.6.2. *Sistemas comerciales de conservación de orina con sustancias químicas*

En general, para la determinación de parámetros químicos en orina de una micción, no se recomienda el empleo de conservantes químicos. En las orinas destinadas a cultivo bacteriano puede valorarse el uso de conservantes, en cuyo caso no haría falta refrigerar las muestras durante el transporte y manipulación previa a la siembra.

Existen en el mercado sistemas de conservación de orina que contienen sustancias químicas cuya función principal es la inhibición del crecimiento bacteriano⁹⁻¹⁶. En los últimos años, se está extendiendo su uso ya que permite la conservación a temperatura ambiente de las muestras para cultivo bacteriano.

Cuando el análisis solicitado sea el Sistemático de orina (Tira multi-reactiva), no se recomienda el empleo de conservantes químicos comerciales ya que, estos sistemas pueden resultar útiles para algunos componentes pero presentan limitaciones importantes en otros parámetros tales como el pH o la densidad.

Antes de ser introducidos deben ser evaluados y aceptados por el Laboratorio Matriz.

3.7. Estabilidad de las muestras de orina de una micción

Idealmente, tanto para el Sistemático como para el Sedimento y el Urocultivo, la muestra debe procesarse en las dos horas posteriores a la recogida para evitar el deterioro de elementos químicos o formes así como la aparición de artefactos tales como cristales o la multiplicación de bacterias. Cuando no sea posible cumplir los tiempos, se recomienda refrigerar la muestra y atemperarla antes de proceder a su análisis.

En cuanto a la estabilidad de los diferentes analitos de la orina, es sabido que algunos parámetros químicos son especialmente inestables como la bilirrubina y el urobilinógeno ya que son fotosensibles y deben protegerse de la luz. Las bacterias, que a temperatura ambiente se multiplican constantemente, catabolizan la glucosa modificando el pH. Otros metabolitos tienden a formar cristales a pH fisiológico (calcio, oxalato, ácido úrico) o se descomponen si no se conservan adecuadamente (glucosa, urea, citrato). Los elementos formes presentes en la orina son relativamente estables, excepto en determinadas situaciones como orinas muy diluidas (densidad menor de 1010 u osmolalidad inferior a 300 mOsm/kg) o con pH alcalino (mayor a 7) en las que cilindros, eritrocitos, y leucocitos son especialmente susceptibles a la lisis. Se ha constatado que el parámetro que más se deteriora con el tiempo son los hematíes, lo

que puede originar informes falsos con hematíes dismórficos o falsos negativos en hematuria si se produce la lisis total, pero el resto de elementos formes se mantienen aceptablemente conservados a temperatura ambiente durante más de 24 horas¹⁷.

Tradicionalmente, tanto para el Sistemático de orina como para el Sedimento urinario y el Urocultivo, se ha recomendado que la muestra debe ser la primera orina de la mañana y que debe procesarse antes de que transcurran dos horas desde que la orina fue emitida.

Estos dos requerimientos suelen excluirse mutuamente ya que es poco probable que un espécimen emitido y recogido por el paciente, en su casa, en el momento en que se levanta, pueda ser llevado, entregado, alicuotado, identificado, transportado, clasificado, distribuido y analizado en tan corto periodo de tiempo. Más aún cuando se trate de PPOREs muy alejados del Laboratorio Matriz.

Para la mayoría de los parámetros urinarios, basta con la refrigeración para aumentar la estabilidad de las muestras y, sólo en situaciones excepcionales, se requerirá el empleo de conservantes químicos o incluso la congelación.

3.8. Criterios de rechazo de especímenes. Registro de incidencias

El Laboratorio Matriz deberá establecer sus propios criterios de rechazo de especímenes de orina. Al mismo tiempo, mantendrá un registro de incidencias e implantará soluciones definitivas que eviten su repetición.

Todos los laboratorios deberán exigir los requerimientos universales de identificación, adecuación a las pruebas solicitadas y transporte y manipulación correctas de las muestras.

Se deberán descartar los especímenes de baja calidad como son aquellos que presenten alteraciones macroscópicas o microscópicas indicativas de contaminación genital / anal: abundantes células de descamación, células “clue”, fibras vegetales, etc., en cuyo caso la presencia de leucocitos o bacterias no indica necesariamente infección del tracto urinario (ITU). Igualmente, el hallazgo de proteinuria en una muestra de orina con espermatozoides no debe valorarse.

Los motivos de rechazo de muestras deben advertirse en el informe y anotarse en el Libro de Incidencias.

El FEA responsable de la Preanalítica deberá acometer las soluciones que considere oportunas para evitar que se reproduzcan los errores.

3.9. Establecimiento de tamices. Test reflejos y pruebas de confirmación

Los criterios para realizar análisis adicionales o test reflejos en las muestras de orina debe establecerlos cada Laboratorio, de manera consensuada con los servicios peticionarios, basándose en la población de pacientes específicos con el objeto de minimizar el informe de resultados falsos, tanto positivos como negativos.

Cualquier análisis de laboratorio, y especialmente las pruebas de cribado realizadas en muchos casos en población sana, son una fuente de multitud de falsos positivos y

negativos. En muchas ocasiones, estos resultados anómalos están ocasionados por un incorrecto procedimiento de recolección del espécimen, pudiendo desencadenar una secuencia de pruebas diagnósticas complementarias y en muchos casos tratamientos antibióticos innecesarios que sólo conducen a angustiar al paciente, a incrementar el gasto farmacéutico y de laboratorio y a aumentar las resistencias a los antimicrobianos.

En algunas Áreas de Salud, tanto públicas como privadas, se ha admitido que sea el personal de Consultas quienes realicen los Sistemáticos de orina mediante Tiras multi-reactivas. Esta técnica analítica, aparentemente sencilla, está sometida a multitud de errores e interferencias, tanto preanalíticas como analíticas¹⁸⁻¹⁹.

A la hora de instaurar este procedimiento de manera descentralizada, es decir, fuera de los Laboratorios Clínicos, se debe tener en cuenta que la lectura manual (visual) de la Tira de orina entraña ciertos riesgos:

1. Relacionados con la calidad de la muestra: nunca es la primera orina de la mañana (más concentrada) ya que normalmente el paciente orina a cualquier hora en el propio centro de salud y además no cumple los requerimientos básicos exigibles de higiene previa a la recolección del espécimen.
2. Relacionados con el entrenamiento técnico del personal que realiza la prueba: el personal encargado de interpretar los resultados de la tira debe conocer los tiempos de lectura de los diferentes parámetros ya que a veces son distintos. Desgraciadamente, este personal casi nunca está cualificado y ni siquiera entrenado, especialmente en los periodos vacacionales en los que se cubren los puestos de trabajo con personal con poca experiencia en este terreno.

La ampliación de los análisis mediante test reflejos y pruebas de confirmación deberá estar basada en la evaluación del conocimiento y los estudios publicados (medicina basada en la evidencia), así como el tipo de población de pacientes y la tecnología disponible.

Las pruebas de confirmación más frecuentemente empleadas en orinas de una micción pueden ser técnicas microscópicas, químicas, microbiológicas y citológicas.

3.9.1. Técnicas de confirmación microscópicas

Habitualmente, se realizan análisis microscópicos del Sedimento urinario en las siguientes situaciones:

- Cuando se obtiene algún resultado físico-químico anormal en la Tira reactiva;
- Si el paciente presenta síntomas de una patología renal o del tracto urinario;
- Como control de la evolución de una patología renal o del tracto urinario eferente;
- Cuando lo determina el Laboratorio mediante protocolo (por ej. en análisis urgentes de orina, en pacientes inmunosuprimidos, en embarazadas, en pacientes pediátricos... etc.)

El coste-eficacia del análisis microscópico de la orina con resultados normales físico-químicos se ha cuestionado. Numerosos trabajos sugieren la conveniencia de realizar el análisis del Sedimento microscópico exclusivamente como prueba de confirmación ante resultados anormales en determinados parámetros del Sistemático de orina²⁰⁻²⁸.

Por tanto, en la mayoría de los Laboratorios Clínicos, especialmente en análisis programados, cuando se procesan muestras de orina concentradas como es la primera de la mañana, se han establecido tamices para Sedimento urinario, de tal forma que ante un resultado anómalo en la tira reactiva para Hematíes, Leucocitos, Proteínas, Nitritos (y en ocasiones pH y/o Glucosa), se añade el análisis del Sedimento urinario¹⁷⁻²⁵.

En los análisis urgentes, en los que se procesan muestras en muchos casos diluidas, los tamices para sedimento, en caso de existir, suelen ser poco restrictivos admitiéndose más muestras para Sedimento urinario.

La mayoría de los Sedimentos microscópicos se realizan en montajes húmedos en campo brillante. Las tinciones supravitales húmedas como la de Sternheimer Malbin (cristal violeta y safranina O) y la de azul de toluidina al 0.5% ayudan en la identificación de células y cilindros.

El microscopio de contraste de fases facilita la identificación de determinados elementos en el Sedimento. La microscopía de polarización se recomienda para la identificación de lípidos y cristales.

3.9.2. Técnicas de confirmación químicas

Las pruebas confirmatorias de los test químicos detectan la misma sustancia con igual o mayor sensibilidad y/o especificidad, o emplean una reacción o metodología distinta.

Sobre esta base, es relativamente frecuente que algunos laboratorios establezcan test reflejos de tal forma que, ante un resultado semicuantitativo alterado en la tira de orina en alguna determinación bioquímica, como puede ser Proteínas, se desencadene una secuencia de análisis adicionales sobre el mismo espécimen (en algunos casos con ayuda de sistemas expertos²⁸) con el objeto de cuantificar con exactitud dicho parámetro u otros relacionados y así determinar el origen probable de dicha Proteinuria.

Siguiendo con el ejemplo de las proteínas, debemos tener en cuenta que la presencia de Proteínas en una orina aislada puede deberse a multitud de causas, en muchos casos no relacionadas con ninguna alteración de la función renal. Es relativamente frecuente, que dicha Proteinuria sea debido a una ITU y en otras ocasiones sea la consecuencia de una incorrecta técnica en la recogida de la orina, especialmente en las mujeres, que da lugar a que se contamine el espécimen con secreciones vaginales dando resultados falsamente positivos para Proteínas en la Tira reactiva.

Por otro lado, en principio, la orina de una micción no es el mejor espécimen para valorar de manera fiable la función renal. Consideramos que sería más conveniente que, una vez el médico reciba los resultados semicuantitativos del análisis sistemático de orina, valore la necesidad de solicitar la determinación y/o cuantificación de parámetros específicos adicionales en otros especímenes obtenidos posteriormente y en condiciones óptimas, ya sean determinaciones en orina de una micción o en orina de 24 horas, en función de la orientación diagnóstica.

3.9.3. Técnicas de confirmación microbiológicas

En algunos laboratorios, los estudios microbiológicos son pruebas de confirmación para las infecciones de tracto urinario, y se realizan exclusivamente a aquellos especímenes cuyo análisis sistemático de la orina presenta resultados alterados para Leucocito-esterasa, Nitritos, Hematíes, Proteínas, Glucosa y/o pH.

En los casos en los que existen factores de riesgo tales como diabetes, embarazo, inmunodepresión, reflujo urinario, litiasis infectiva, se recomienda que se soliciten cultivos de orina, independientemente de los resultados del sistemático de orina ya que las bacteriurias asintomáticas en estos grupos de pacientes pueden tener implicaciones terapéuticas²⁹⁻³¹.

Aparte del Urocultivo, disponemos de otras pruebas de laboratorio, fácilmente asequibles, que ayudan en gran medida al diagnóstico de la infección de orina como es la tinción de Gram³²⁻³³. Algunos laboratorios tienen protocolizado la realización de tinción de Gram en orina en determinados grupos de pacientes como lactantes o pacientes con factores de riesgo como son los operados urológicos o aquellos que presenten una extrema gravedad.

La combinación del Sedimento urinario junto a la orina teñida por el método de Gram, puede competir por su simplicidad y eficacia con las más sofisticadas técnicas que están apareciendo en el mercado³⁰ (bioluminiscencia, fotometría, bioimpedometría, microcalorimetría, radiometría,... etc.) que sólo se justifican cuando el número de muestras a procesar es tan elevado que el tiempo que debería emplearse para la tinción e investigación microscópica supera la capacidad técnica del laboratorio.

3.9.4. Técnicas de confirmación citológicas

La citología convencional de orina y los análisis citodiagnósticos pueden emplearse como pruebas confirmatorias cuando el análisis microscópico indica anomalías como inflamación, infección o células de características neoplásicas. La imagen por citometría y la tinción de Feulgen para el DNA pueden tener valor como tinción confirmatoria de neoplasia urotelial, así como las nuevas técnicas moleculares de ácidos nucleicos. Estos estudios citológicos se suelen realizar en los Laboratorios de Anatomía Patológica que normalmente son Servicios independientes de los Laboratorios de Análisis Clínicos.

3.10. Estandarización de Sedimento urinario

Los laboratorios deben considerar el uso de sistemas comerciales estandarizados para la realización de los Sedimentos.

3.10.1. Sedimentos urinarios manuales

El análisis de Sedimento urinario manual y microscópico proporciona información esencial al clínico sobre el estado de la enfermedad de un paciente. Esta técnica manual presenta falta de precisión y una gran variabilidad interobservador. Para evitar en lo posible esta carencia se debe tratar de homogeneizar los factores que afecten más a la reproductibilidad de la técnica, como son:

- Volumen de orina: se recomienda partir siempre del mismo volumen de orina, 10 mL aproximadamente;
- Tiempo de centrifugación: 2-5 minutos;
- Fuerza centrífuga de 450 g (equivalente a 1500 rpm);

$$g = 11.18 * r * (V/ 1000)^2$$

$V = rpm$; $r =$ radio de la cabeza exterior de la centrifuga

- Factor de concentración del sedimento: 1:10; 1:8; 1:12, dependiendo del volumen inicial y final de orina tras la decantación;
- Cámaras de recuento: se desaconseja el empleo de portas y cubres. Es preferible utilizar cámaras calibradas disponibles en el mercado³⁴⁻³⁵;
- Volumen de sedimento a examinar: varía según la capacidad de la cámara calibrada;
- Reposo del sedimento en las cámaras: 1 minuto;
- Observación microscópica de al menos 10 campos (tanto 10x como 40x);
- Formato de informe: expresar los recuentos por unidades de volumen en lugar de por campo de alto o bajo poder de resolución.

3.10.2. Sedimentos urinarios automatizados

Una alternativa a los Sedimentos microscópicos es el empleo de instrumentos automáticos o semiautomáticos que proporcionan mayor reproductibilidad que el método microscópico manual, aunque también tienen sus limitaciones.

Estos sistemas identifican y procesan tubos primarios de muestra con códigos de barras en gradillas, mezclando, aspirando la muestra y analizándola automáticamente así como transfiriendo los resultados al SIL. Estos sistemas eliminan en gran parte la subjetividad y ahorran gran parte del tiempo requerido para preparar, interpretar e informar imágenes microscópicas de manera manual.

Actualmente en el mercado existen dos líneas tecnológicas diferentes:

- iQ200 de IRIS Diagnóstica (distribuido en España por Izasa): basada en el análisis de imágenes digitales y en el reconocimiento y recuento automático de partículas (APR). Las partículas de orina contenidas en 2 μL de muestra, se disponen en una célula de flujo planar, la cual se orienta hidrodinámicamente frente al foco de un objetivo de microscopio con suficiente resolución para distinguir entre Hematíes y Leucocitos y enfocar cilindros y células epiteliales entre otros elementos contenidos en la muestra. Una cámara digital de 1.3 megapixels, captura 500 campos micrométricos de 884x680 con una resolución de 0,68 micrómetros. En cada plano, se aíslan imágenes individualizadas de cada partícula.

El software APR utiliza detalles como tamaño, forma, contraste y textura, para clasificar cada imagen en una de las 12 categorías de partículas: Hematíes, Leucocitos, Leucocitos aglutinados, Cilindros hialinos, Cilindros patológicos, Células epiteliales escamosas, Células epiteliales no escamosas, Bacterias, Levaduras, Cristales, Moco y Espermatozoides. La concentración de cada partícula se calcula por medio del número de imágenes escaneadas en un volumen definido de muestra.

- Citómetro de Flujo Sysmex-UF100 (distribuido en España por Roche Diagnóstics S.L.): se fundamenta en la clasificación y recuento de partículas presentes en la orina previamente teñida con dos colorantes (Fenantridina con apetencia por los ácidos nucleicos, y Carbocianina con afinidad por los fosfolípidos de las membranas celulares y las mitocondrias). Tras el recuento de

las partículas por medio de las variaciones de la impedancia (resistencia eléctrica), en la cámara de medición incide un haz de luz de un láser de Argon, que provoca que las partículas iluminadas se conviertan en emisores de luz dispersa y luz fluorescente.

Los resultados son analizados por un microprocesador que cuantifica por microlitro el número de Hematíes, Leucocitos, Cilindros hialinos, Células epiteliales y Bacterias; informa de la presencia de cristales, Cilindros con inclusiones, Células redondas y pequeñas (tubulares y del epitelio renal), Espermatozoides y Levaduras así como de la presencia de Hematíes microcíticos.

Capítulo 4

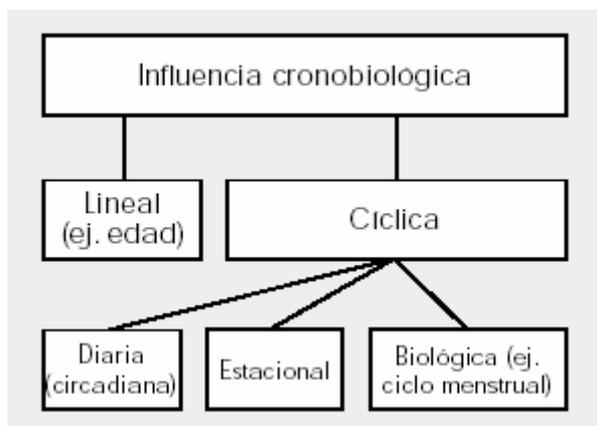
ESPECIFICACIONES PREANALÍTICAS PARA CUANTIFICACIÓN DE METABOLITOS EN ORINA DE TIEMPO CONTROLADO

4.1. Determinaciones en orina de tiempo controlado

Debido al carácter intermitente de la excreción de determinados solutos en orina a lo largo del día, para muchos metabolitos, sólo se considera aceptable las orinas recogidas durante un periodo no inferior a 24 horas con el objeto de obtener un espécimen homogéneo y representativo de lo excretado a lo largo de un día.

Las determinaciones en orina de tiempo controlado presentan una elevada variabilidad debido a los múltiples problemas preanalíticos que se plantean, tanto durante la recogida por parte del paciente como los relacionados con la estabilidad de los analitos en orina.

Figura 7. Influencia cronobiológica lineal y cíclica



Fuente: "Muestras: Del Paciente al Laboratorio"

Por tanto, sólo se recomienda el procesamiento de especímenes de orina de 24 horas para aquellos metabolitos cuya excreción en orina no sea constante a lo largo del día, no exista otra prueba alternativa más fiable que la sustituya y cuando se esté seguro de que el paciente va a colaborar en la recogida.

4.2. Indicación de las pruebas en orina de tiempo controlado

Se recomienda que cada laboratorio establezca determinados perfiles de pruebas en orina para el diagnóstico y seguimiento de aquellas patologías más frecuentes en las que la orina adquiera un protagonismo especial.

Estos perfiles deberán hacerse de forma individual por parte de cada Laboratorio mediante consenso con sus clínicos ya que el tipo de hospital condicionará el alcance y la complejidad de los estudios a realizar.

Ciertas patologías admiten la protocolización de los estudios en orina como son, entre otros:

- Evaluación metabólico-mineral del paciente con litiasis urinaria;
- Hipertensión arterial resistente al tratamiento;
- Diabetes mellitus;
- Insuficiencia Renal.

4.3. Especímenes de orina de tiempo controlado adecuados

Recomendamos el análisis de especímenes de orina recogidos durante un período estricto de 24 horas. Excepcionalmente, se pueden admitir otros tiempos de recogida para aquellos parámetros en los que se haya evaluado su validez suficientemente.

No se considera aceptable separar ninguna porción que deba incluirse en el espécimen de 24 horas para realizar otros análisis.

La recogida de orina de 24 horas es un procedimiento fácil y nada cruento pero muy engorroso ya que supone estar durante un día entero pendiente de un recipiente.

De hecho, en los últimos tiempos se están haciendo esfuerzos por eliminar las determinaciones en orina de tiempo controlado y sustituirlas por índices de excreción referidos a creatinina urinaria en orinas de una micción, por ejemplo: Microalbuminuria, Calciuria o Amilauria, entre otras³⁶⁻³⁹. Otro ejemplo son los intentos por sustituir el Aclaramiento de creatinina por determinaciones séricas como la cistatina C⁴⁰ o complejas formulas matemáticas como las de la MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁴¹ o la de Cockcroft-Gault que reflejan de manera más acertada para la mayoría de pacientes la tasa de filtración glomerular. En algunas de estas fórmulas intervienen además de determinaciones en suero de Creatinina, Albúmina y Urea, otros factores antropométricos como peso o superficie corporal y características demográficas tales como sexo, edad e incluso raza^{42,43}.

Por tanto, recomendamos el procesamiento exclusivo de alícuotas pertenecientes a especímenes recogidos estrictamente durante 24 horas, sin descartar ninguna porción de la misma.

4.4. Problemas en la gestión de citas de las solicitudes de orinas de tiempo controlado

El laboratorio debería tener la voluntad y la capacidad de establecer mecanismos para evitar las incidencias en la gestión de citas planteando soluciones definitivas razonables a cada problema. Los programas de petición electrónica pueden ser una herramienta muy útil a tener en cuenta.

Los médicos peticionarios tienden a solicitar multitud de pruebas en un mismo volante sin tener en cuenta que en muchas ocasiones se requieren diferentes especímenes, recogidos en condiciones incompatibles entre ellos, en tiempo y forma.

Citamos los problemas más habituales con los que nos encontramos en las áreas de Preanalítica de los Laboratorios Clínicos:

- *El médico peticionario solicita, para el mismo día de la cita, determinaciones en orina de 24 horas a la vez que otros análisis en orina de una micción, por ejemplo, Aclaramiento de Creatinina más Sistemático y/o para Cultivo bacteriano.*

En muchos laboratorios se asume el error de que no pasa nada por descartar una parte de la orina, sin embargo esta práctica no es correcta ya que, en algunos casos, esta porción puede ser la más concentrada en el constituyente que nos interesa cuantificar. Una posible solución a esta situación es modificar el procedimiento de recogida de especímenes de orina de 24 horas (ver Procedimiento alternativo).

Proponemos dos procedimientos de recogida de orina de 24 horas:

Procedimiento tradicional

Habitualmente, se recomienda que la recogida del espécimen de orina de 24 horas se inicie al levantarse por la mañana el día anterior a la cita en el Laboratorio. Esa primera orina se descartará en el WC y a partir de ese momento, durante las 24 horas siguientes, el paciente deberá ir recogiendo toda la orina emitida en el contenedor, incluyendo la primera orina de la mañana del día de la cita en el Laboratorio. Para la recogida, puede ayudarse de un orinal de plástico que facilite el trasvase al contenedor. Este orinal se aclarará con abundante agua tras cada micción. No debe emplearse lejía ni jabón. El contenedor con la orina se mantendrá en un lugar fresco, preferiblemente la nevera, durante todo el periodo que dure la recogida del espécimen.

Los orinales metálicos no son adecuados, especialmente si se ha solicitado la cuantificación de metales pesados.

Este procedimiento hace incompatible la entrega en el mismo día de la cita, de orina de 24 horas junto con la primera orina de la mañana.

Procedimiento alternativo

Este sistema permite compatibilizar, en la misma cita, la entrega de ambos especímenes (24 horas y primera orina de la mañana) y, de este modo, evitar al paciente la molestia de tenerse que desplazar dos días distintos al PORE para entregar las dos orinas.

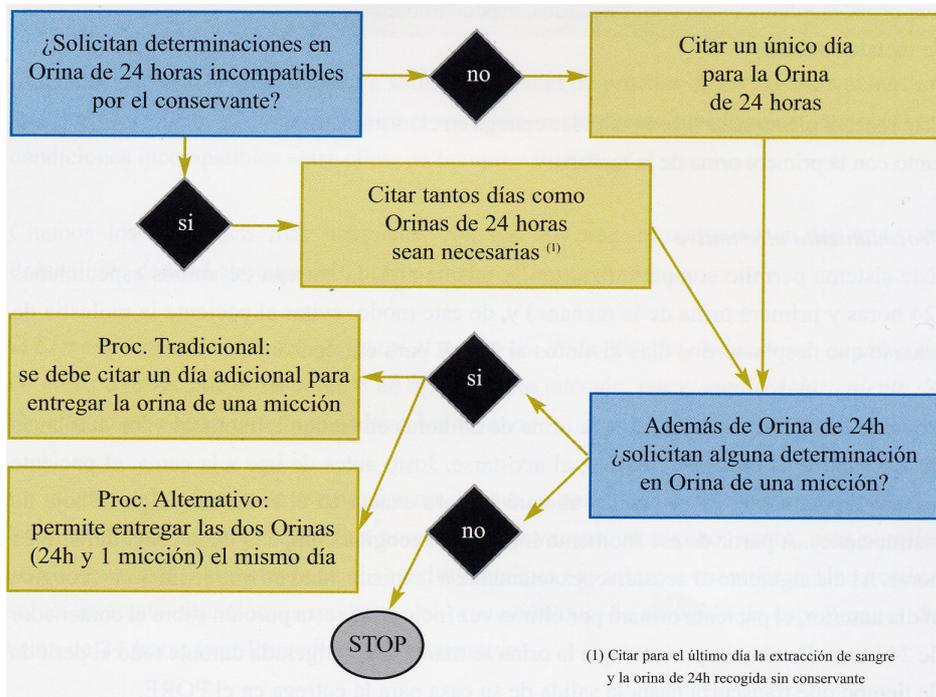
Consiste en iniciar la recogida de la orina de 24 horas en cualquier momento dos días antes de la fecha de la cita, por ejemplo, al acostarse. Justo antes de irse a la cama, el paciente orinará directamente en el WC y anotará la hora exacta en el recipiente o en la hoja de instrucciones. A partir de ese momento iniciará la recogida completa de la orina durante 24 horas. Al día siguiente al acostarse, exactamente a la misma hora en que se inició la recogida el día anterior, el paciente orinará por última vez incluyendo esta porción sobre el contenedor de 24 horas. Es muy importante que la orina se mantenga refrigerada durante todo el periodo de tiempo que transcurra hasta la salida de su casa para la entrega en el PORE.

A la mañana siguiente, es decir, el día de la cita en el Laboratorio, al levantarse de la cama, recogería la orina de una micción siguiendo el procedimiento habitual de “porción media de la primera orina de la mañana, tras lavado de genitales externos”.

- *Solicitud de determinaciones en orina de tiempo controlado que requieren obligatoriamente la presencia de un conservante previo al inicio de la recogida, junto a la petición de cuantificación de otros metabolitos que se deterioran ante la presencia de esta sustancia estabilizadora.*

Si el médico solicita la cuantificación de componentes que requieren condiciones de recogida incompatibles, aunque pueda resultar un poco incómodo para el paciente, será necesario establecer diferentes días de cita recogiendo cada vez un espécimen diferente óptimo para cada prueba o grupo de pruebas (Fig. 8).

Figura 8. Esquema simplificado de desdoblamiento de citas



El personal encargado de adjudicar la Cita podrá contar con sencillos programas informáticos que faciliten la citación y por supuesto los sistemas de petición electrónica deberán contemplar todos los requerimientos que exijan los distintos metabolitos cuantificables en orina.

4.5. Materiales y equipamiento para la recogida de especímenes de orina de tiempo controlado

4.5.1. Contenedores

Se recomienda el empleo de contenedores de plástico de boca ancha con capacidad para tres litros, enrasados con exactitud, con cierre de seguridad y dispositivo de transferencia a tubos de recogida de orina por sistema de vacío. Los requisitos de opacidad y color topacio deben cumplirse al menos cuando sean necesarios.

Los recipientes y conservantes que proceda utilizar para la recogida de orina de 24 horas los debe proporcionar el centro sanitario de manera gratuita. Se recomienda que sea el personal que cita al paciente quien los entregue junto con unas instrucciones escritas y apoyo oral, asegurándose del correcto entendimiento por parte del paciente.

Los envases deben cumplir los siguientes requisitos:

- Tener boca ancha, lo cual facilita el trasvase de la orina desde el orinal o recipiente de recogida;
- Capacidad para contener tres litros de orina, de este modo la mayoría de las recolecciones de orina de 24 horas podrían realizarse en un único recipiente con la consiguiente ventaja de evitar recogidas incompletas, así como facilitar la homogeneización y en general la manipulación permitiendo un flujo de trabajo más ágil;
- Poseer una escala de graduación exacta que facilite la medida del volumen. Esta carencia ha propiciado que ciertos laboratorios, asumiendo el error de no tener en cuenta la densidad, hayan optado por pesar los recipientes con la orina, una vez tarados, y así evitar la molestia de tener que medir el volumen total de orina en probetas que aportan mayor exactitud pero requieren una considerable manipulación, con los consiguientes riesgos de derramamiento, así como la necesidad de trabajar en campanas extractoras para evitar los malos olores;
- Deben tener tapa de rosca con cierre de seguridad para evitar derramamientos durante la manipulación y el transporte;
- En el caso de contener algún producto tóxico o corrosivo como conservante, se debe reflejar en una etiqueta con los símbolos internacionales adecuados;
- Cuando el analito que se quiere cuantificar es sensible a la luz, como es el caso de Porfirinas, es preceptivo el empleo de recipientes opacos y de color topacio;
- Se recomienda el uso de dispositivos de transferencia mediante vacío ya que facilitan la obtención de alícuotas de una forma limpia y segura para la persona que manipula las muestras.

4.5.2. Refrigeración del espécimen durante la recogida

La mayoría de los metabolitos cuantificables en orina de tiempo controlado exigen el mantenimiento de la orina refrigerada durante las 24 horas que dura la recogida así como el tiempo posterior que transcurra hasta su entrega en el laboratorio.

Los responsables de los laboratorios deberán concienciar tanto a los pacientes como a los sanitarios de la necesidad de refrigerar los especímenes de orina hasta su entrega en el Laboratorio.

Este requisito, en determinadas ocasiones, no se cumple ya que en el caso de los pacientes ambulatorios, algunos son reticentes a guardar este tipo de especímenes en la nevera, al lado de los alimentos, durante las 24 horas que dura la recogida.

En el caso de los pacientes ingresados, el problema que se plantea es que las Plantas de Hospitalización de los Hospitales habitualmente no tienen medios para conservar refrigerados este tipo de especímenes durante su recolección. Los responsables de Preanalítica deberán proponer e instaurar sistemas de recogida refrigerados de muestras de orina de tiempo controlado recurriendo, por ejemplo, al uso de recipientes termostatzados o con hielo.

4.5.3. Empleo de conservantes para orina de tiempo controlado

El Laboratorio deberá establecer las condiciones de recogida de los especímenes de orina, en función de los requerimientos preanalíticos de las determinaciones solicitadas por el médico.

Las solicitudes con determinaciones en orina de 24 horas suelen presentar una gran complejidad, ya que algunos componentes de la orina son inestables y, para evitar el deterioro de los solutos a cuantificar, exigen la presencia de un estabilizador o conservante especial ⁴⁴⁻⁵¹ añadido al contenedor antes de iniciar la recolección de la orina. En el epígrafe 4.10 se recopilan las características preanalíticas de las determinaciones más frecuentemente solicitadas en orina de 24 horas y se presenta en forma de tabla los conservantes recomendados y admitidos para cada metabolito.

Como norma general, se debe evitar el empleo de conservantes y, siempre que existan varias alternativas, se optará por el menos peligroso para el paciente, de tal forma que si para la cuantificación de un determinado analito en orina de 24 horas se recomienda que se recoja sobre medio ácido, pero admite la posibilidad de recogerse sin conservante y acondicionar la muestra *a posteriori* en el laboratorio, se optará por este segundo procedimiento.

Por otro lado, en aras de simplificar al máximo las condiciones de recogida de las orinas de 24 horas y el manejo de conservantes, se recomienda el empleo del menor número posible de sustancias estabilizantes en cada laboratorio, a pesar de que en algún caso esta simplificación implique un mayor riesgo para el paciente.

Los contenedores que contengan sustancias peligrosas deberán estar etiquetados adecuadamente con los símbolos de peligrosidad internacionalmente reconocidos y se debe indicar al paciente tanto en la hoja de instrucciones como de forma oral los riesgos de estas sustancias y las medidas que debe adoptar para evitar accidentes.

4.5.4. Instrucciones de recogida de orina de tiempo controlado

A la vez que los contenedores, el paciente deberá recibir las instrucciones adecuadas y necesarias para que entienda perfectamente el procedimiento de recogida de la orina de 24 horas.

Las instrucciones de recogida deben darse de forma oral y escrita (con imágenes muy gráficas, dibujos, esquemas...) y, si es preciso, ayudándose de otros soportes como páginas webs o vídeos.

Cuando se entreguen recipientes que contengan conservantes que puedan entrañar algún riesgo para el paciente, se le deberá advertir oralmente sobre la forma correcta de manipulación del envase.

En otras ocasiones, se debe indicar que el analito a cuantificar exige algún tipo de dieta o la supresión de algún tratamiento farmacológico unos días antes de iniciar la recogida de la orina.

El personal encargado de entregar los contenedores junto con las instrucciones de recogida deberá estar perfectamente formado y empleará el tiempo necesario hasta que esté seguro de que el paciente lo ha entendido correctamente.

Figura 9. Símbolos de peligrosidad internacionalmente reconocidos



4.6. Condiciones de recepción de especímenes y alicuotado

Los pacientes acudirán al punto de recogida de especímenes que se le haya indicado el día citado con el/los recipiente/s conteniendo toda la orina emitida durante 24 horas.

Será función del personal entrenado manipular los especímenes de acuerdo a los PNTs elaborados y difundidos por el Laboratorio Matriz.

Para facilitar el transporte de las muestras, recomendamos que sea en los mismos POREs y PPOREs donde se proceda al alicuotado, advirtiéndole de la necesidad de homogeneizar adecuadamente la orina antes de obtener las alícuotas para que sean representativas del total de orina emitida durante las 24 horas así como anotar la diuresis donde corresponda.

De igual forma, en aquellos casos en los que se haya recogido el espécimen en más de un contenedor, se deberán mezclar los contenidos de todos los recipientes proporcionalmente al volumen de muestra que contengan.

Se recomienda el empleo de un código de colores en los tapones de las alícuotas que permita diferenciar fácilmente aquellas pertenecientes a orinas de 24 horas de las de una micción.

4.7. Transporte de muestras

Los especímenes se deberán transportar al Laboratorio Matriz en neveras refrigeradas entre 2-8°C. Recomendamos el uso de dispositivos de control de tiempo y temperatura.

La normativa P 650 de la ADR 2003 sobre transporte y embalaje de muestras clínicas, recomendaba que se transportasen alícuotas como máximo de 500mL de volumen. En la normativa de la ADR de 2007, vigente en la actualidad, no se especifica ningún límite en cuanto a la capacidad de los recipientes primarios, siempre que se cumplan las condiciones de seguridad adecuadas. Esto puede ser útil para aquellos PPOREs con un pequeño número de orinas de 24 horas y por tanto con personal poco entrenado en la manipulación y alicuotado de este tipo de especímenes.

4.8. Chequeo de orinas de tiempo controlado. Acondicionamiento o rechazo de muestras. Registro de incidencias

Una vez que la muestra haya llegado al Laboratorio Matriz, se deberá chequear y ajustar el pH *a posteriori*, si procede, en función de las determinaciones solicitadas.

En el caso de que la muestra de orina si admita ser acondicionada *a posteriori* en el laboratorio, se ajustará el pH y se conservará bajo las condiciones adecuadas especificadas en los PNTs del Laboratorio hasta su análisis.

Si el pH que presenta el espécimen es incompatible con las determinaciones solicitadas y no puede ser ajustado con posterioridad, se rechazará el espécimen explicando los motivos y solicitando uno nuevo (ver punto 2.2.7). Este problema se registrará en el libro de incidencias.

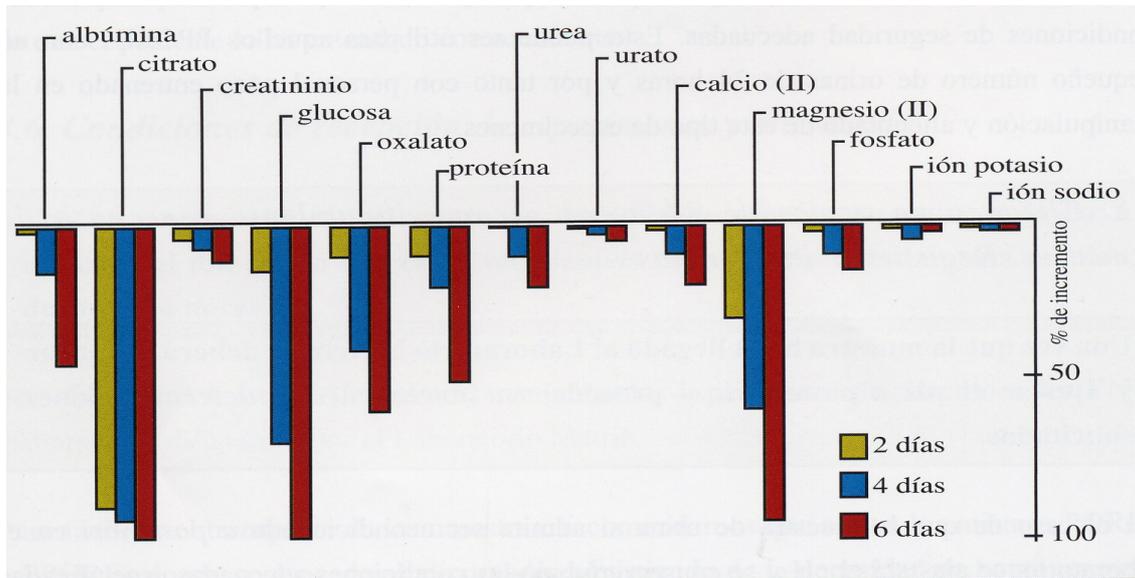
4.9. Archivo y almacenamiento de alícuotas. Urinoteca

Las alícuotas deberán conservarse el tiempo establecido en los PNTs específicos de cada laboratorio que deberán tener en cuenta la estabilidad de los analitos en función de las condiciones de conservación.

Las alícuotas acondicionadas, incluidas las analizadas, deberán conservarse refrigeradas y/o congeladas, según proceda, durante el tiempo que se estime oportuno.

Estas alícuotas se archivarán en las condiciones especificadas mediante un sistema que permita su localización rápida con el objeto de realizar repeticiones, confirmaciones o análisis adicionales posteriores siempre que el analito sea estable en las condiciones en las que se ha mantenido conservada la muestra.

Figura 10. Influencia del tiempo de almacenamiento sobre la recuperación de diversos componentes en muestras de orina sin aditivos y almacenadas a temperatura ambiente (% de cambio sobre los valores iniciales)⁵²



Fuente: "Muestras: Del Paciente al Laboratorio"

4.10. Características preanalíticas de los principales metabolitos a analizar en orina de tiempo controlado y tabla de compatibilidad de conservantes y pruebas

En este epígrafe resumiremos las condiciones óptimas de recogida y conservación de las orinas de 24 horas en función de los analitos. Al final, propondremos una tabla resumida de compatibilidad entre pruebas y conservantes.

Con el objeto de simplificar al máximo las condiciones de recogida recomendamos como primera opción la recogida refrigerada sin conservantes y que, siempre que sea posible, se realice el acondicionamiento de la muestra *a posteriori* en el laboratorio.

En el caso de metabolitos particularmente inestables que exijan determinadas condiciones de pH previas al inicio de la recogida, si existen diferentes alternativas se deberá optar por aquella que entrañe menos riesgos para el paciente, no obstante, recomendamos el empleo del menor número de sustancias conservantes en aras de simplificar su manejo aunque en algún caso se incremente el peligro de manipulación.

La tabla también advierte de la necesidad de hacer dieta previa y/o suspender ciertos tratamientos farmacológicos.

ÁCIDO δ-AMINOLEVULÍNICO (ALA)

Este metabolito presenta su máxima estabilidad a pH inferior a 5,5 pero, en la práctica clínica habitual, se suele solicitar para descartar una porfirinopatía junto con Porfobilinógeno y Porphirinas que son inestables a pH ácido y requieren estabilizarse con un álcali. En estos casos, recomendamos el empleo de 5g de Carbonato sódico como conservante previo al inicio de la recogida de la orina y la inmediata congelación de una alícuota para el análisis de ALA⁴⁶.

Una vez congelada la muestra es estable durante 10 días. A los 13 días se recuperaría el 90%.

El espécimen debe protegerse de la luz desde el primer momento en que se inicie la recogida por lo que se recomienda el uso de recipientes opacos y de color topacio.

ÁCIDO 5-HIDROXIINDOLACÉTICO

Aunque casi siempre se recoge sobre 10 mL de Ácido Clorhídrico 6N, lo cierto es que se puede recoger sin conservantes o sobre 10g de Ácido Bórico, pero con refrigeración. Una vez recibida la orina en el Laboratorio, si el pH no es ácido, se ajusta una alícuota a pH 2-3 por adición de más Ácido Clorhídrico.

Una vez acidificada, la alícuota se puede conservar hasta 2 semanas a 4°C, y por más tiempo si se congela a -20°C.

El método de elección es Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ya que es más sensible y presenta menos interferencias. Alimentos como plátanos, berenjenas, piñas, ciruelas y nueces que son ricos en Serotonina y fármacos como Reserpina, que favorece su liberación, darán resultados falsamente elevados⁴⁷. Estos alimentos y fármacos deben ser suspendidos durante los 3 ó 4 días anteriores al inicio de la recogida del espécimen.

ÁCIDO HOMOANILÍNICO

Se debe recoger obligatoriamente desde el primer momento sobre un recipiente que contenga 10 mL de Ácido Clorhídrico 6N debido a su gran inestabilidad⁴⁷. También puede utilizarse como conservante 15 mL de Ácido Acético Glacial.

La orina ácida se conserva a 4°C hasta 24 horas y si es por más tiempo se debe congelar.

El método de referencia es el HPLC, que no necesita restricción dietética.

Para el diagnóstico de neuroblastoma en niños se ha visto que la determinación en orina de una micción referida a Creatinina puede ser válida como método de cribado.

ACIDO ÚRICO

El Acido Úrico, a pH inferior a 5,57, dentro o fuera del organismo, precipita formando cristales, por lo que aquellos individuos que presenten un pH de orina menor de 6 se favorecerá la formación de cálculos urinarios de Ácido Úrico.

Para la recogida del espécimen, es recomendable el empleo de un conservante básico pero no es imprescindible usarlo desde el primer momento de la recogida. Se puede alcalinizar la orina en el laboratorio *a posteriori* añadiendo Hidróxido sódico o Carbonato sódico, hasta alcanzar un pH superior a 6 que consiga redissolver los cristales. Es importante que una vez añadida la base se mantenga la orina en reposo al menos 1 hora dejándolo actuar para que se redissuelva la totalidad del ácido úrico que haya podido precipitar y homogeneizarlo correctamente antes de proceder a su análisis.

La alcalinización acompañada de calentamiento y agitación logra redissolver mejor los precipitados de Ácido Úrico incluso tras 11 días de conservación del espécimen a 4° C⁴⁴. No es recomendable la congelación de la muestra.

ÁCIDO VANILMANDÉLICO (AVM)

Debido a las variaciones en la excreción de AVM durante el día, se recomienda la recogida de orina de 24 horas. Se ha sugerido la utilidad de tiempos de recolección más cortos, especialmente si la excreción del AVM se expresa referido a la Creatinina urinaria³⁶.

El espécimen de 24 horas se debe recoger sobre un recipiente que contenga 10 mL de Ácido Clorhídrico 6N y refrigerarse durante la recolección debido a su elevada inestabilidad. También pueden utilizarse como estabilizadores Ácido Bórico o Ácido Acético Glacial.

La alícuota ácida se puede conservar hasta 24 horas a 4°C o congelar para tiempos mayores.

Si el método de análisis es el HPLC la dieta no afecta aunque sí se da un tipo de interferencia farmacológica in vivo que incluyen fármacos como Iproniazida o Pergilina que inhiben la monoaminooxidasa y reducen la excreción de AVM. La L-Dopa empleada en el Parkinson aumenta la excreción de AVM y da resultados falsamente elevados. También se ha encontrado que enfermedades severas como la insuficiencia pulmonar, shock o cáncer causan un aumento de la excreción de AVM⁴⁷.

ALBÚMINA (MICROALBUMINURIA)

No es necesario usar ningún tipo de conservante, aunque es conveniente refrigerar la orina. No se deben analizar orinas muy ácidas ya que se produce la precipitación de las proteínas. Sí se admite la orina recogida sobre Ácido Bórico o sobre Ácido Acético Glacial que proporcionan pHs ligeramente ácidos.

Tras su recolección, es estable durante 7 días a temperatura ambiente, a 4°C durante 2 semanas y a -20°C durante al menos 5 meses⁵¹. En caso de congelar, por la precipitación de la albúmina, se debe mezclar inmediatamente antes de realizar el ensayo para homogeneizar y redissolver las proteínas.

Ciertos factores modifican la concentración de albúmina por lo que es importante no recoger la orina en las siguientes situaciones:

- Tras ejercicio físico intenso;
- Si existe una Infección del Tracto Urinario (ITU) o infección aguda;
- Inmediatamente después de una cirugía;
- Tras ingestión de grandes cantidades de líquido.

CALCIO

Aunque en principio es recomendable recogerlo sobre ácido, se puede acidificar añadiendo Ácido Clorhídrico 6N en el laboratorio hasta obtener un pH inferior a 2,

dejándolo reposar al menos durante 1 hora para que se redisuelvan todos los precipitados de cristales de Calcio que se hayan podido formar y homogeneizar correctamente la muestra antes de proceder a su alicuotado y análisis⁴⁴⁻⁴⁵. El calentamiento favorece la disolución de los cristales de Calcio precipitados⁴⁴.

Una vez estabilizada la alícuota a pH menor de 2, es estable durante 2 días a temperatura ambiente, 4 días refrigerada entre 4-8°C y más de 3 semanas congelada⁵¹.

El estudio de excreción de Calcio en orina también puede realizarse en la 2ª orina de la mañana o en especímenes aleatorios, calculando el Cociente Calcio/Creatinina (Ca/Cr). Este Cociente es especialmente útil en niños incontinentes en los que es muy difícil recoger orina de tiempo controlado:

$$\text{Cociente Calcio/Creatinina} = \text{Cao/Cro}$$

Cao=Calcio orina; Cro=Creatinina orina

CATECOLAMINAS

Se debe recoger desde el primer momento sobre un recipiente que contenga 10 mL de Ácido Clorhídrico 6N debido a su gran inestabilidad. La refrigeración es una medida adicional de seguridad aunque no imprescindible⁴⁷.

La orina se conserva a 4°C hasta 24 horas y si es por más tiempo se debe congelar.

Se debe suspender el tratamiento dos días antes y durante la recolección de cualquier antihipertensivo (ya que disminuyen la concentración de Catecolaminas). En caso de no ser posible, se valorarán los resultados en función del tratamiento.

El método de medición actual de referencia es HPLC en el que determinados fármacos, como la alfa-Metildopa no interfieren, aunque sí pueden hacerlo sus metabolitos alfa-Metilnoradrenalina y alfa-Metildopamina; el Isoproterenol y sus metabolitos, a diferencia de cuando se miden con el método de trihidroxiindol, no producen interferencias⁴⁷.

Dado que la orina de 24 horas presenta multitud de problemas preanalíticos, algunos autores recomiendan el empleo de la primera orina de la mañana referido a Creatinina, especialmente en niños⁵³.

CITRATO

Aunque es preferible recogerlo sobre ácido, no es imprescindible utilizar el conservante desde el momento del inicio de la recogida. *A posteriori*, en el laboratorio, se puede añadir Ácido Clorhídrico 6N en cantidad suficiente hasta obtener un pH inferior a 2, siempre dejándolo actuar al menos 1 hora para redissolver los precipitados que se hayan podido formar y homogeneizando la muestra correctamente antes de realizar el análisis. También se puede utilizar Ácido Bórico como conservante.

La orina, una vez estabilizada, es estable 1 día a temperatura ambiente y 4 semanas congelada.

COBRE Y METALES PESADOS (Arsénico, Plomo, Mercurio)

No es necesario añadir conservante antes de iniciar la recogida del espécimen.

La orina debe recogerse en condiciones que impidan la contaminación con metales. No se admiten recipientes de metal; el recipiente de plástico debe ser lavado previamente con Ácido Nítrico o Sulfúrico diluidos.

Tras su recolección, es estable durante 3 días a temperatura ambiente, a 4°C durante 7 días y a -20°C 1 año⁵¹.

CORTISOL

Se puede recoger sin conservante teniendo la precaución de refrigerar la orina durante la recolección. El pH óptimo de conservación es inferior a 7,5 por lo que admite el uso como estabilizador tanto de Ácido Clorhídrico como de Ácido Bórico o de Ácido Acético Glacial.

Es estable durante 2 días a temperatura ambiente, y una semana refrigerada a 4°C o congelada a -20°C⁵¹.

CREATININA

No se recomienda utilizar ningún conservante pero puede servir la orina acidificada.

Su concentración varía con la edad, sexo y masa muscular. Aumenta tras realizar ejercicio físico y tras ingerir una dieta rica en carne.

Tras su recolección, es estable durante 2 días a temperatura ambiente, a 4°C durante al menos 6 días y a -20°C durante más de 6 meses⁵¹.

FÓSFORO

Aunque en principio es recomendable recogerlo sobre un estabilizante ácido, se puede acondicionar *a posteriori* en el laboratorio añadiendo Ácido Clorhídrico 6N hasta obtener un pH entre 1-2, dejándolo reposar al menos durante 1 hora para que se redisuelvan todos los precipitados de cristales de fósforo que se hayan podido formar⁴⁵. La muestra se debe homogeneizar adecuadamente antes de proceder a su análisis.

Aparte del índice de excreción de Fósforo en 24 horas, se puede calcular el Aclaramiento de Fósforo (Cp) en mL/min mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Aclaramiento de Fósforo} \Rightarrow \text{Cp (mL/min)} = (\text{V/t} * \text{Po}) / \text{Ps}$$

El estudio de excreción de Fósforo en orina también se puede realizar en la 2ª orina de la mañana o en muestras aleatorias⁵⁰, calculando el Cociente Fósforo/Creatinina:

$$\text{Cociente Fósforo/Creatinina} = \text{Po/Cro}$$

Donde Po=Fósforo orina; Cro=Creatinina orina; Ps=Fósforo en suero; V=Volumen; t=Tiempo

La muestra estabilizada a pH menor de 5 es estable durante 2 días a temperatura ambiente y durante 6 meses refrigerada entre 4-8° C⁵¹.

GLUCOSA

Dado que la glucosa de la orina se degrada rápidamente por la acción de las bacterias contaminantes, recomendamos como primera opción la recogida de orina sobre 10g de Ácido Bórico.

También puede ser aceptable la orina recogida sin conservantes y refrigerada. Las muestras sin estabilizar deben analizarse antes de que transcurran dos horas a temperatura ambiente. Si se congela, la glucosa en orina es estable durante 2 días.

HIDROXIPROLINA

No necesita ningún conservante aunque sí es necesaria la refrigeración. Las gelatinas de la dieta pueden aumentar la concentración por lo que se requiere dieta exenta de colágeno: carne y derivados, pescados, helados, pasteles, chocolate, gelatinas, dulces y caramelos.

La cuantificación de Hidroxiprolina en orina presenta desventajas como: baja especificidad tisular, recogida de orina de 24 horas, necesidad de hacer dieta previa al inicio de la recogida de la orina y alteración de la concentración en ciertas situaciones como insuficiencia renal o problemas hepáticos.

Por tanto, aunque se ha considerado durante mucho tiempo un buen marcador de resorción ósea, en la actualidad, se está sustituyendo por la determinación de otros parámetros más recientes sobre orina de una micción (se recomienda la segunda orina de la mañana recogida aproximadamente sobre las 10:00 horas) y expresados en relación con la Creatinina urinaria como son: las Piridinolinas y Deoxipiridinolinas (Crosslinks), el Telopéptido N-terminal de la cadena alfa 1 colágeno tipo I (NTx) y el Telopéptido C-terminal (CTx o CrossLaps).

La muestra es estable durante 5 días refrigerada y durante un año si se mantiene congelada.

IONES (Sodio, Potasio y Cloro)

Para la recolección de orina de 24 horas para determinación de Sodio, Potasio y/o Cloro no se recomienda el empleo de ningún conservante que modifique el pH, tan sólo podría ser aceptable 10g de Ácido Bórico.

La muestra es estable durante 45 días a temperatura ambiente, 2 meses refrigerada y durante 1 año congelada a -20° C⁵¹.

MAGNESIO

No es necesario usar conservante durante la recogida. Puesto que antes de realizar el análisis se debe acidificar la orina a pH=1-2 para redissolver los precipitados que puedan contener sales de Magnesio⁴⁵, se podría recoger sobre un recipiente con 10 mL de Ácido Clorhídrico 6N.

Tras su recolección, es estable durante 24 horas a temperatura ambiente, a 4°C durante 3 días y a -20°C durante al menos 1 año⁵¹.

METANEFRINAS

Las características preanalíticas de las Metanefrinas en orina son similares a las Catecolaminas.

La orina debe recogerse sobre 10 mL de Ácido Clorhídrico 6N para obtener un pH inferior a 3. Se admite también el uso de Ácido Acético Glacial como conservante pero el Ácido Bórico no es un conservante adecuado.

La orina ácida puede ser conservada durante semanas a 4-8°C y varios meses a -20°C.

El método más empleado de medición es el HPLC ya que permite el fraccionamiento de Metanefrinas en un corto tiempo de análisis. Además, en este método no se han observado interferencias ni se requieren restricciones en la dieta.

N-TELOPEPTIDOS (NTx)

No es necesario utilizar ningún conservante previo al inicio de la recogida de orina de 24 horas.

Es recomendable realizar la determinación en la orina de segunda hora de la mañana, la que más se aproxime a las 10.00 horas, refiriendo el resultado al valor a la Creatinina urinaria.

Tras su recolección, es estable durante 5 días a 4°C y 4 semanas a -20°C⁵¹.

OXALATO

En principio no es necesario utilizar el conservante desde el primer momento de la recogida, se puede añadir Ácido Clorhídrico 6N en el laboratorio hasta conseguir acidificar la orina a un pH inferior a 2, siempre dejándolo actuar al menos 1 hora para redissolver los precipitados de oxalato que se hayan podido formar, homogeneizando correctamente la orina antes de proceder a su análisis^{44,45}., si bien parece que en orinas fuertemente alcalinas (pH en torno a 10) se produce un incremento irreversible de oxalato que no disminuye aunque se acidifique el espécimen con posterioridad.

Los alimentos ricos en oxalato como el cacao, fresas o espárragos aumentan las concentraciones en orina.

En caso de usar métodos enzimáticos, la oxalato oxidasa es específica, pero no lo es la peroxidasa, que puede sufrir interferencias en casos de turbidez, ácido ascórbico u otros agentes reductores.

PORFIRINAS, FRACCIONAMIENTO DE (ver ALA)

Para asegurar su estabilidad y solubilidad (mínima con pH=3-5), se recomienda alcalinizar la orina durante la recogida con 5g de Carbonato Sódico. No se pueden utilizar para basificar las sales de fosfato ya que atraparían rápidamente a las porfirinas al precipitar. También es esencial para su estabilidad la refrigeración, así como mantener la orina protegida de la luz empleando para su recogida recipientes opacos y de color topacio.

Una vez recibida la orina en el Laboratorio, se ajustará el pH entre 8-9 para asegurar su estabilidad y solubilidad, siendo estable durante 4 días a temperatura ambiente, a 4°C 7 días y a -20°C al menos 1 mes^{46,51}.

PORFOBILINOGENO (ver ALA)

Su manejo y estabilidad es idéntico al de las Porfirinas.

Este analito, sin embargo, puede tolerar pHs ligeramente ácidos. Así se ha visto que a pH=5,5 se recupera el 90% en tres días y el 80% en 6 días⁴⁶. De ahí que se admita su recogida sobre Ácido Acético Glacial, especialmente si se solicita simultáneamente la determinación de ALA.

PROTEÍNAS

No es necesario utilizar conservante aunque debe recogerse de manera refrigerada. Se admite el empleo de Ácido Bórico como estabilizante. No se deben determinar en orinas muy acidificadas (recogidas sobre 10mL de Ácido Clorhídrico 6N) ya que las proteínas sufren precipitación.

Para el diagnóstico y seguimiento de la Proteinuria se recomienda la determinación de una serie de proteínas específicas en orina de 24 horas, lo que permite identificar el origen de dicha proteinuria: glomerular, tubular, mixta...etc). Las proteínas que han demostrado mayor utilidad y que forman parte de los algoritmos diagnósticos más utilizados y recomendados son: Albúmina, IgG y alfa-1- Microglobulina.

Para la detección de componentes monoclonales en orina mediante Electroforesis y/o Inmunofijación en orina no es imprescindible la orina de 24 horas, valdría la primera orina de la mañana, pero es frecuente que se solicite a la vez la cuantificación de proteínas en orina que exige orina de 24 horas.

En los últimos tiempos se está intentando validar la determinación del Cociente Proteínas Totales/Creatinina en orina de una micción.

Tras su recolección, es estable durante 1 día a temperatura ambiente, a 4°C 7 días y a -20°C al menos 1 mes⁵¹.

UREA

No es necesario usar conservante alguno pero dada la susceptibilidad de la urea a la degradación bacteriana, los especímenes deben conservarse refrigerados durante toda la recolección o recogerlos sobre un conservante que asegure un pH inferior a 4.

La muestra acidificada a pH inferior a 4, es estable durante 2 días a temperatura ambiente, a 4°C durante 1 semana y a -20°C durante al menos 1 mes⁵¹.

Tabla 3. Compatibilidad de conservantes para las determinaciones más frecuentes en orina de 24 horas.

ANALITO	REFRIGERADO SIN CONSERVANTE	Ác. CLORHÍDRICO 6N (10 mL)	CARBONATO SÓDICO (5g)	OTRAS CONDICIONES
Ac. δ -Aminolevulínico (ALA) (pH óptimo < 5,5; Congelar)			A	15 mL Ác. Acético Glacial (P)
Ác. 5-Hidroxiindolacético (pH óptimo 2-3)*, D	A	P		10g de Ác. Bórico (A)
Ác. Homovanílico		P		15 mL Ác. Acético Glacial (A)
Ác. Úrico (pH óptimo >6)	A		P	
Ác. Vanilmandélico (pH óptimo <3), D		p		10g de Ác. Bórico (A) 15 mL Ác. Acético Glacial (A)
Albúmina (Microalbuminuria)	P			10g de Ác. Bórico (A) 15 mL Ác. Acético Glacial (A)
Calcio (pH óptimo 1-2)	A	P		
Catecolaminas (pH óptimo <3), D		P		15 mL Ác. Acético Glacial (A)
Citrato (pH requerido 1-2)	A	P		10g de Ác. Bórico (A)
Cobre y metales pesados (Arsénico, Plomo, Mercurio)	P			Lavar el recipiente con Ác. Nítrico o Sulfúrico diluidos
Cortisol (pH óptimo <7.5)	P	A		10g de Ác. Bórico (A) 15 mL Ác. Acético Glacial (A)
Creatinina	P	A		10g de Ác. Bórico (A)
Fósforo (pH óptimo 1-2)	A	P		
Glucosa	A			10g de Bórico (P)
Hidroxi prolina D	P			10g de Ác. Bórico (A)
Iones (Sodio, Potasio, Cloro)	P			10g de Ác. Bórico (A)
Magnesio (pH óptimo 1-2)	A	P		
Metanefrinas		P		15 mL Ác. Acético Glacial (A)
N-Telopéptidos (NTx)	P			
Oxalato (pH óptimo 1-2)	A	P		
Porfirinas (pH óptimo 8-9; congelar)			P	Protegido de la luz y en refrigeración
Porfobilinógeno (pH óptimo 8-9; congelar)			P	15 mL Ác. Acético Glacial (A)
Proteínas e Inmunofijación	P			10g de Ác. Bórico (A)
Urea	P	A		

P: Preferido; A: Aceptable; D: necesita algún tipo de dieta o exclusión de fármacos

Las muestras cuyas determinaciones admiten ser estabilizadas *a posteriori*, deben acondicionarse cuanto antes en el laboratorio, alcanzando el pH óptimo de análisis y/o conservación.

Capítulo 5

DETERMINACIONES EN ORINA DE USO LIMITADO Y PRUEBAS OBSOLETAS

La principal ventaja que presenta la orina como muestra es la facilidad para obtenerla por lo poco cruento del proceso de recogida del espécimen. Sin embargo, la elevada incidencia de los problemas preanalíticos en este tipo de muestras la hace poco recomendable, tendiéndose a sustituir por determinaciones en sangre, siempre que sea posible.

Con el gran desarrollo experimentado en la última década en los procedimientos diagnósticos y la aparición de técnicas analíticas más sensibles, específicas, reproducibles y con mayor eficacia diagnóstica en sangre, numerosos parámetros realizados tradicionalmente en orina se han visto cuestionados y en muchos casos se han eliminado de las Carteras de Servicios de multitud de Laboratorios Clínicos o al menos se ha limitado su uso a situaciones excepcionales, previa consulta con el responsable de laboratorio.

Algunas de estas determinaciones que han visto relegado su uso a situaciones especiales se detallan a continuación.

5.1. Determinaciones bioquímicas

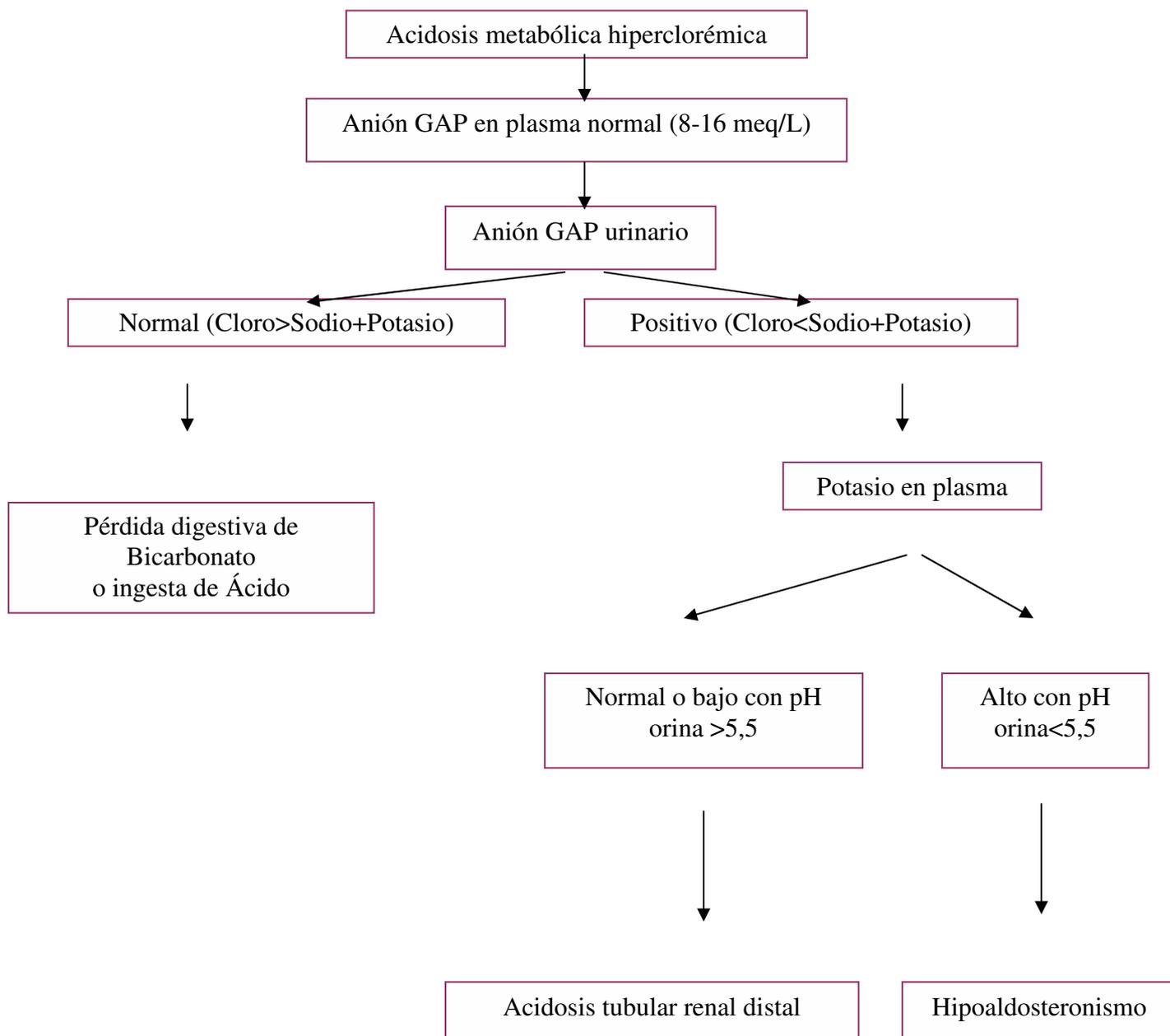
ACIDEZ TITULABLE

La acidez titulable de la orina es una prueba que se realizaba para valorar la función secretora de hidrogeniones por el túbulo contorneado distal. La acidez de la orina aumenta (pH menor) en acidosis metabólica y desciende (pH mayor) en alcalosis metabólica y en Acidosis Tubular Renal (ATR) distal (tipo I).

En la ATR tipo I el paciente es incapaz de acidificar la orina a pH inferior a 5,5 aún en situación de acidosis metabólica provocada por una sobrecarga oral de Cloruro Amónico.

La ATR se sospecha cuando existe acidosis metabólica hiperclorémica con anión GAP plasmático normal y anión GAP urinario positivo (cloro < sodio + potasio). En estos casos, para realizar el diagnóstico diferencial, se determinará la concentración de potasio en plasma:

- ❖ Si la concentración plasmática de potasio es normal o baja y el pH de la orina es >5,5 se tratará seguramente de una ATR.
- ❖ Si la concentración plasmática de potasio está aumentada y el pH de la orina es < 5,5 se tratará seguramente de un Hipoaldosteronismo.



Por el riesgo que conlleva esta prueba ha quedado obsoleta y existen medios para el diagnóstico de una ATR mucho más fiables y seguros.

ADDIS (RECUESTO DE)

Esta prueba consiste en el recuento en cámara de los elementos formes contenidos en una orina recogida un tiempo programado.

Puesto que la determinación en orina de una micción es mucho más sencilla y correlaciona bien con la cuantificación en orina de tiempo controlado, que además tiene mayor carga de error preanalítico por la dificultad en su recogida y analítico por la saturación del observador así como la destrucción de las células más inestables, este tipo de recuento queda obsoleto y se puede sustituir perfectamente

por la información obtenida de la visualización del sedimento de orina de una micción, preferentemente de la primera hora de la mañana.

BICARBONATO EN ORINA

La acidosis tubular proximal (tipo II) se debe a una alteración en la reabsorción del bicarbonato por parte del túbulo contorneado proximal, con pérdida de éste por la orina que se alcaliniza a $\text{pH} > 5,5$ hasta que las reservas de bicarbonato son menores, momento en el cual se acidifica a $\text{pH} < 5,5$. Normalmente se produce de forma asociada al Síndrome de Fanconi en el que también se ve alterada la reabsorción de otras sustancias produciéndose hipocaliemia, aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia y uricosuria.

Para determinar esta patología en los niños se llevaba a cabo una prueba para estudiar la funcionalidad reabsortiva del túbulo contorneado proximal que consistía en la administración de Bicarbonato sódico por perfusión i.v. hasta conseguir un pH de la orina $> 6,2$ (momento en el cual aparecerán, en condiciones normales, más de 0,02 mEq/dL de filtrado). En este momento, la excreción urinaria de bicarbonato debe ser de 18-26 mEq/l. Si la excreción es menor se debe a una alteración de la reabsorción.

EOSINÓFILOS EN ORINA

La eosinofilia se define como la presencia de eosinófilos en orina en una cantidad mayor al 1% de los leucocitos totales. Se llevaba a cabo realizando una tinción del sedimento con tinción de Wright o bien con tinción de Hansel que es 5 veces más sensible.

La eosinofilia aparece en diversas patologías como cistitis, prostatitis y cáncer de vejiga entre otras, si bien su presencia es muy sugestiva de una nefritis túbulo-intersticial aguda producida por compuestos nefrotóxicos, generalmente fármacos (aparece aproximadamente en un 60% de los casos).

Clínicamente, la nefritis túbulo-intersticial aguda se presenta como un deterioro agudo de la función renal acompañado de fiebre, dolor lumbar y eritema cutáneo. Puede presentarse oliguria y otras manifestaciones de hipersensibilidad como hepatitis, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Además de la eosinofilia otros hallazgos que orientan a este diagnóstico son: piuria aséptica, proteinuria no nefrótica y alta excreción de sodio en orina, pero el gold-estándar para el diagnóstico de esta patología es la biopsia renal, que en la mayoría de las ocasiones no se realiza porque tras la retirada del fármaco se produce la remisión de la enfermedad.

Puesto que la eosinofilia sólo constituye un dato más para el diagnóstico de esta patología y por su escasa especificidad, no se recomienda que se realice de manera sistemática.

ETANOL EN ORINA

Para determinar el grado de alcoholemia se debe cuantificar el etanol en sangre ya que se ha documentado que no existe correlación significativa entre la cantidad de etanol liberada por orina y la intoxicación debida a este compuesto. Además, las condiciones preanalíticas para determinar etanol en orina son complicadas, ya que

sería necesario utilizar un recipiente con cierre hermético para evitar la volatilización del compuesto, así como sin cámara de aire ya que el oxígeno lo oxidaría dando lugar a falsos negativos.

GLUCOSURIA FRACCIONADA

Se utilizaba para realizar el seguimiento del estado catabólico del paciente diabético. Consistía en determinar la glucosuria del desayuno a la comida, de comida a cena y de cena a desayuno en lugar de la glucosuria del total de 24 horas. De este modo se establecería un control de la hiperglucemia postprandial así como del efecto Somogy producido por altas dosis de insulina o del llamado fenómeno del alba que se produce en algunos diabéticos, modificando en función de los resultados el tratamiento dietético y/o farmacológico.

Ya que con la determinación de glucosuria no se detectan hiperglucemias moderadas (140-200 mg/dL) y existe una gran variación interindividual, no es aconsejable su realización a no ser que la extracción sanguínea sea imposible de realizar. Además actualmente, el propio enfermo diabético es el que mejor controla su estado metabólico mediante la toma de glucemia capilar, con lo cual no parece que sea una prueba interesante.

HEMOSIDERINA EN ORINA

Cuando se produce una hemólisis intravascular intensa, la hemoglobina liberada del interior de los hematíes es captada por la haptoglobina hasta que se supera su poder de captación, momento en el cual la hemoglobina libre circulante se filtra libremente por el glomérulo renal y se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal donde se cataboliza y el hierro pasa a formar parte de las proteínas de depósito: Ferritina y Hemosiderina. Si se supera la capacidad de reabsorción del túbulo contorneado proximal aparece hemoglobinuria y tres-cuatro días después comienza a aparecer la hemosiderinuria que persiste durante varias semanas después del cese de la hemoglobinuria. La presencia de Hemosiderina en orina se pone de manifiesto tiñendo el sedimento con Azul de Prusia.

Puesto que existen signos mucho más prematuros de la presencia de hemólisis como son anemia, estudio del frotis, aumento de Bilirrubina indirecta, descenso de Haptoglobina, aumento de LDH, esplenomegalia, reticulocitosis, ferropenia, estudios enzimáticos...etc., consideramos que esta prueba no aporta información adicional alguna y por tanto no es necesaria su realización.

17-HIDROXI-ESTEROIDES

Con la aparición de la cuantificación de Cortisol en plasma y Cortisol libre en orina de 24 horas, la determinación de 17-OH esteroides está actualmente en desuso. Sí se deben determinar junto con el 11-Deoxicortisol en el test de estimulación con Metirapona que se utiliza, aunque cada vez menos, para diferenciar entre un Cushing hipofisario y ectópico.

β-2 MICROGLOBULINA EN ORINA

La beta-2 microglobulina es una proteína de bajo peso molecular que se filtra libremente por los glomérulos renales y luego se reabsorbe totalmente en los túbulos contorneados proximales, por lo que su detección en orina es indicativa de una alteración renal a nivel de este túbulo. Presenta el inconveniente de que se degrada fácilmente a pH ácido, que es precisamente el pH al cual se encuentra la orina ya formada y retenida en la vejiga hasta el momento de su micción, con lo cual, su determinación puede dar lugar a falsos negativos en el diagnóstico de una tubulopatía proximal. Su determinación se está sustituyendo por la cuantificación de alfa 1-Microglobulina, proteína de bajo peso molecular que también se filtra libremente por los glomérulos y se reabsorbe totalmente por los túbulos contorneados proximales, aportando la ventaja de ser más estable y no alterarse a pH ácido.

MIOGLOBINURIA

La Mioglobina es una proteína muscular de reserva de oxígeno que se encuentra en el músculo esquelético y cardíaco y se libera al torrente sanguíneo ante cualquier daño muscular: hipertermia maligna, distrofias musculares, daño cardíaco, rhabdomiólisis, sobredosis de estimulantes, necrosis muscular, convulsiones, insolación, traumatismos... etc. La Mioglobina se filtra libremente por los glomérulos apareciendo una orina de color rojo-café, pero si se sobrepasa la capacidad de filtración, por un exceso de liberación debido a un daño muscular agudo, se producen metabolitos nefrotóxicos que pueden conducir a una insuficiencia renal.

La detección cualitativa en orina de la Mioglobina se realiza por su reacción positiva con ortotoluidina (hematest) en ausencia de glóbulos rojos en el sedimento.

Puesto que su detección no es específica de ninguna alteración y existen otras determinaciones como la CPK, LDH, GOT, Potasio, Aldolasa, Creatinina... en sangre consideramos que es innecesaria su determinación en orina. Además, por su escasa vida media, tampoco parece que sea de gran utilidad su cuantificación en sangre.

RESORCIÓN TUBULAR DE FOSFATOS

Consiste en la constatación de que el porcentaje del fosfato filtrado que se reabsorbe, en condiciones normales, es superior al 85%. Actualmente, existen otros parámetros cuantificables en sangre más sensibles y específicos para el diagnóstico de enfermedades como raquitismo, osteoporosis...etc., con lo que esta prueba ha quedado en desuso.

$$\text{Resorción tubular de fosfatos} \Rightarrow \text{RTP (\%)} = 100 \left[1 - \frac{(\text{Po} \cdot \text{Cr}_s)}{(\text{Ps} \cdot \text{Cr}_o)} \right]$$

Po=Fósforo orina; Ps=Fósforo sérico; Cr_s= Creatinina suero; Cr_o=Creatinina orina.

SULFONILUREAS EN ORINA

Durante el ayuno, en un individuo sano el hígado se encarga de mantener la concentración plasmática de glucosa constante, bien aumentando la glucogenólisis o

la gluconeogénesis. Si durante el ayuno se produce hipoglucemia puede deberse a un descenso en la síntesis de glucosa por el hígado debido a multitud de causas posibles como ingesta de alcohol, cirrosis, déficit de Cortisol, trastornos tiroideos o de la Hormona del crecimiento, déficit de Glucosa 6-fosfatasa o a un aumento de las necesidades de ésta por hiperinsulinismo que se puede producir por insulinoma, diversos tumores, administración de Insulina o Sulfonilureas de forma exógena. También se puede dar una hipoglucemia autoinmune en presencia de anticuerpos anti-insulina o anticuerpos anti-receptor de Insulina.

Para diferenciar un hiperinsulinismo endógeno de uno exógeno se realiza una prueba de ayuno para provocar la hipoglucemia tras la cual se determinan Proinsulina, Insulina, Péptido C y Anticuerpos en sangre.

- ❖ Si aumenta la insulina, péptido C y la cantidad de proinsulina es mayor al 22% de la insulina total inmunoreactiva se tratará de un hiperinsulinismo endógeno.
- ❖ Si aumenta la insulina, péptido C y la cantidad de proinsulina es menor al 22% de la insulina total inmunoreactiva se tratará de un hiperinsulinismo producido por ingesta de Sulfonilureas que se debe confirmar determinando la cantidad de Sulfonilureas en sangre u orina.
- ❖ Si aumenta la concentración de insulina y descende la de péptido C y proinsulina se trata de una hipoglucemia inducida por administración exógena de insulina.

La determinación de Sulfonilureas en orina se realizaría por tanto para la confirmación de hipoglucemia por su administración. Consideramos que para realizar este diagnóstico, con el estudio de la historia del paciente el clínico podría discernir si la toma de fármacos es inadecuada sin necesidad de realizar una prueba de ayuno con los riesgos que conlleva. Además, si la vida media del fármaco es corta, se deberían realizar determinaciones seriadas para su detección en orina y no siempre se conseguiría su detección. En caso necesario sería más apropiada su determinación en sangre ya que la variabilidad es mucho menor que en orina.

SUSTANCIAS REDUCTORAS EN ORINA

Esta prueba se lleva a cabo para detectar la presencia en orina de azúcares reductores como la glucosa o la galactosa por reacción de estos compuestos con Sulfato de cobre dando lugar, por la reducción del Cobre, a una coloración azul (tabletas Clinitest). Esta determinación tiene poca fiabilidad debido a las diversas interferencias tanto por alimentos como por fármacos como el Ácido acetil salicílico, Ácido ascórbico, Cefalotina, Estreptomina, Nitrofurantoína ... (falsos positivos) o L-Dopa, Fenotiazinas... (falsos negativos).

Sabemos que la glucosa en orina aparece en diabetes descompensadas, sean del tipo que sean, y actualmente existen métodos enzimáticos mucho más específicos para determinar su concentración.

La galactosa en orina aparece en la galactosemia que al ser una metabolopatía congénita comienza en la vida neonatal. Con el inicio de la lactancia se producen en el neonato vómitos, ictericia, anorexia, bajo peso, letargo, irritabilidad, convulsiones, hepatomegalia, hipoglucemia y cataratas. Actualmente, para el diagnóstico de esta patología existen tanto métodos de diagnóstico genéticos

prenatales como estudios enzimáticos en el neonato con estos síntomas que son por tanto mucho más específicos.

D-XILOSA (EXAMEN DE TOLERANCIA A LA)

La prueba de tolerancia a la D-xilosa consiste en:

- ❖ Administrar al paciente 25 gramos de D-xilosa en 240 mL de agua.
- ❖ Recolectar la orina emitida durante 5 horas
- ❖ Valores en orina inferiores al 16% de la cantidad ingerida son sugestivos de malabsorción.

Existen multitud de agentes externos que pueden alterar los resultados de esta prueba por lo que presenta una gran variabilidad y no resulta fiable.

Para la realización correcta de la prueba, el paciente debe restringir la actividad física el día anterior a la misma y además no puede consumir alimentos o fármacos durante las 8-12 horas precedentes ya que existen numerosos interferentes: Atropina, Ácido acetilsalicílico, Indometacina, cualquier astringente o promotor de la motilidad intestinal, derivados de opio, entre otros.

Esta prueba se realizaba para estudiar la capacidad intestinal de absorción de la D-xilosa y por lo tanto para el estudio de la malabsorción en patologías como enfermedad de Crohn, giardiasis, enfermedad celiaca u otras enteropatías. Actualmente, existen métodos mucho más eficaces para el diagnóstico de estas patologías como el diagnóstico por imagen o la presencia de autoanticuerpos.

5.2. Determinaciones microbiológicas

STAMEY-MEARES (PROCEDIMIENTO PARA PROSTATITIS CRÓNICAS)

El diagnóstico de la prostatitis bacteriana crónica se confirma con cultivos cuantitativos y de localización fragmentaria por la prueba de los cuatro vasos de Stamey-Meares²⁹. Esta técnica, lejos de considerar un número absoluto de UFC/mL en orina, busca la demostración de un incremento significativo de UFC/mL en la muestra de orina de la fracción prostática o en las secreciones prostáticas obtenidas tras masaje, con respecto a las muestras de orina uretral y vesical.

El cultivo fraccionado es el método más fidedigno en el diagnóstico de las prostatitis. No obstante, ante las dificultades para realizar correctamente la recogida de las cuatro muestras en el método de Stamey-Meares, se aconseja emplear al menos, **el método simplificado de Nickel** con cultivo cuantitativo y examen del sedimento urinario antes y después de un masaje prostático vigoroso.

Por otro lado, el **cultivo de semen** se considera poco adecuado para el diagnóstico de prostatitis ya que es una mezcla de secreciones poco representativas de la secreción prostática, contiene normalmente leucocitos y está sistemáticamente contaminado por flora uretral. Sin embargo, su empleo está contemplado con frecuencia en la práctica urológica, en cuyo caso debe ir acompañado de especímenes de orina representativos de la uretra (primera porción de orina de una micción) y de la vejiga (orina de la micción media) recogidas justo antes de realizar la masturbación para obtener la muestra de semen.

Capítulo 6

DECÁLOGO DE CONSENSO

La exactitud en los resultados de todos los análisis en general depende de la calidad de la muestra procesada. Los Especialistas de Laboratorio tenemos la misión de educar y concienciar, tanto a los pacientes como a los sanitarios implicados en la fase preanalítica, de la necesidad de recoger correctamente los especímenes.

1. Responsabilidad

Se recomienda la creación de la figura del FEA responsable de Preanalítica con dedicación exclusiva o compartida con otras secciones, en función de la organización del Servicio. Entre sus funciones deberán encontrarse el control de las muestras y peticiones recibidas así como la formación del personal implicado en la obtención y manipulación de especímenes y muestras. Del mismo modo, en cada PORE y PPORE deberá figurar un responsable de extracciones.

Ambos profesionales deben estar en contacto permanente, preferiblemente por correo electrónico, para resolver cualquier duda o problema que se produzca.

2. Homogeneización de pruebas y tiempos de muestreo

Se mantendrá la Cartera de Servicios actualizada y se potenciarán las determinaciones en orina de una micción en detrimento de las pruebas en orina de tiempo controlado, siempre que existan valores de referencia suficientemente validados en la literatura científica.

3. Gestión de citas. Petición electrónica

Es de prever que dado el desarrollo acelerado de los sistemas informáticos y de internet, en un plazo relativamente corto de tiempo se instaurarán programas de petición electrónica en todos los centros sanitarios. Éstos deberán tener incorporada una aplicación informática que, mediante filtros, vaya indicando al médico petionario de manera instantánea, el número de especímenes que va a ser necesario recoger en función de los condicionantes preanalíticos impuestos por las determinaciones que vaya seleccionando en la solicitud de análisis.

El objetivo fundamental ha de ser facilitar la obtención de especímenes de calidad, a la vez que concienciar al clínico de la necesidad de orientar las solicitudes al diagnóstico sospechado y de limitar el número de determinaciones solicitadas a las estrictamente necesarias para incomodar lo menos posible al paciente.

También es recomendable ofrecer al médico la posibilidad de solicitar perfiles de pruebas en función del diagnóstico: litiasis, diabetes, función renal, HTA... etc.

4. Recipientes de recogida de especímenes

Se recomienda el empleo de recipientes de recogida de orina limpios, de boca ancha y con tapa de rosca de doble cierre de seguridad. Las muestras de orina para cultivo microbiológico deberán recogerse sobre frascos estériles. Los contenedores para la

recogida de orina de tiempo controlado deberán tener una capacidad de 3 litros y han de tener una escala graduada de volumen exacta. Deberán ser opacos y de color topacio, al menos para aquellas determinaciones sensibles a la luz. Aunque no son imprescindibles, recomendamos el uso de contenedores con dispositivos de transferencia a tubos de recogida por sistema de vacío ya que permiten la obtención de alícuotas de forma fácil, rápida e higiénica evitando riesgos de derramamiento, contaminación de la muestra, malos olores, exposiciones accidentales a la orina con peligro de contagios, etc.

5. Instrucciones de recogida al paciente

Todos los recipientes de recogida de especímenes deben ir acompañados de unas instrucciones escritas que presenten de forma gráfica y esquemática el procedimiento correcto de recogida de la orina. La persona encargada de entregarlos será responsable de explicar, de forma oral, la forma correcta de recoger el espécimen hasta asegurarse de que el paciente lo ha comprendido.

6. Compatibilidad de determinaciones en orina de 24 horas junto a una micción.

No se debe admitir la separación de ninguna porción de orina que deba incluirse en el espécimen de 24 horas. Se puede ofrecer la posibilidad de obtener los dos especímenes de orina y entregarlos el mismo día, modificando el momento de iniciar la recogida del espécimen de 24 horas.

7. Empleo de conservantes

Se recomienda evitar al máximo el uso de los conservantes de orina salvo para las determinaciones que exijan su empleo, como son determinados metabolitos en orina de 24 horas. Siempre que las determinaciones solicitadas lo permitan, las alícuotas se acondicionarán en el laboratorio *a posteriori*. En el caso de muestras para cultivo bacteriano, se puede valorar el uso de conservantes, especialmente cuando no sea posible el transporte refrigerado.

8. Manejo de alícuotas

Se recomienda que la obtención de las alícuotas se realice en los mismos POREs y PPOREs por personal entrenado al efecto, tantas como establezca el Laboratorio Matriz. Éstas pueden estar codificadas en función del tipo de tubo o del color de los tapones, lo cual facilitaría su posterior distribución dentro del laboratorio. En el caso de orinas de tiempo controlado, es imprescindible que la persona que obtiene las alícuotas anote convenientemente, en los lugares especificados, el volumen total del espécimen original y que lo manipule de forma adecuada, tal y como se haya protocolizado con el Laboratorio Matriz.

9. Transporte de muestras desde los PPOREs

El transporte desde los PPOREs de las muestras de orina debe ser lo más rápido posible. Recomendamos el empleo de sistemas refrigerados con dispositivos de control de tiempo y temperatura.

10. Infraestructuras, formación y documentación preanalítica

En las salas de espera de los pacientes se deben colgar carteles o posters donde se refleje la importancia de la colaboración del paciente en la calidad de las muestras. Asimismo, sería aconsejable que se dispusiera de monitores de video y folletos divulgativos en los que aparecieran mensajes institucionales con el objeto de ir

concienciando a los pacientes de lo importante que es su colaboración en su propio beneficio. Toda esta información también debería estar disponible en las páginas webs de los laboratorios.

Se debe fomentar la necesidad de obtener muestras de buena calidad concienciando a todo el personal sanitario implicado en tareas preanalíticas como citación, extracción, recepción, alicuotado, transporte y manipulación de muestras.

Se deben elaborar y distribuir PNTs y Guías de Preanalítica en todos los centros extractores y actualizarlas periódicamente.

Capítulo 7

MODELOS DE INSTRUCCIONES DE RECOGIDA DE ORINA

7.1 Recogida de la porción media de la primera orina de la mañana

Recogida de la porción media de la primera orina de la mañana

sescam
Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

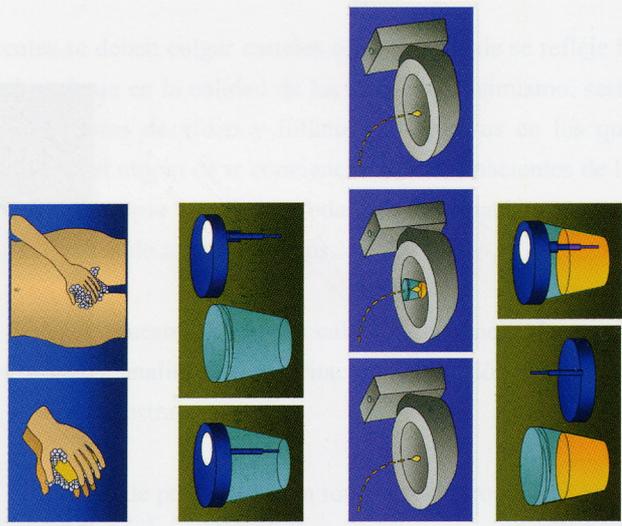
Por favor, lea atentamente estas instrucciones y, en caso de duda, PREGUNTE, ya que si no realiza adecuadamente la recogida, el análisis puede dar lugar a resultados erróneos, lo que dificultaría su diagnóstico y tratamiento.
Ud es el responsable de que éste proceso sea el correcto

1º) El día de la cita, al levantarse por la mañana, lávase las manos y los genitales externos con jabón. Después, aclárese con abundante agua.

2º) Desprecinte el contenedor y destápelo.

3º) Empiece a orinar sobre el váter y recoja en el contenedor la porción media de la micción como se muestra en la imagen.

4º) Tape el contenedor y acuda al laboratorio a entregarlo

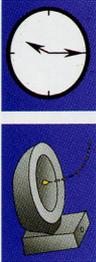


7.2 Recogida de orina de 24 horas

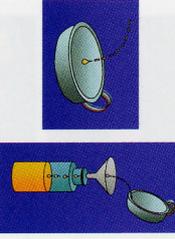
Recogida de orina de 24 horas

Por favor, lea atentamente estas instrucciones y, en caso de duda, PREGUNTE, ya que si no realiza adecuadamente la recogida, el análisis puede dar lugar a resultados erróneos, lo que dificultaría su diagnóstico y tratamiento. Ud es el responsable de que éste proceso sea el correcto

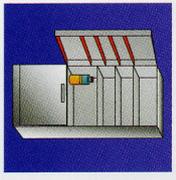
sescam
Servicio de Salud de
Castilla-La Mancha



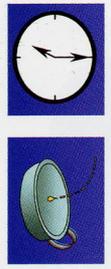
1º) A las 7:00 horas de la mañana del día antes de ir al laboratorio a entregar la muestra, orine en el váter. **NO RECOJA ESTA ORINA.**



2º) A partir de ese momento, todas las veces siguientes que tenga que orinar, ha de hacerlo en el orinal o directamente sobre el recipiente, procurando no derramar nada de orina. Si tiene que travasarlo al recipiente desde el orinal, ha de hacerlo con la ayuda de un embudo.



3º) Mantenga el frasco bien cerrado (refrigerado en la nevera no en el congelador).



4º) Al día siguiente cuando se levante, a las 7 de la mañana, orine por última vez en el frasco, tápelo bien y acuda al laboratorio a entregarlo.

Nota: No es obligatorio que se inicie a las 7:00 horas, puede ser en cualquier otro momento, siempre que transcurran exactamente 24 horas entre la primera y la última micción.

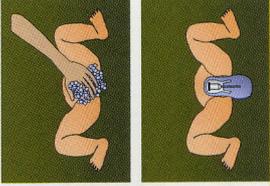
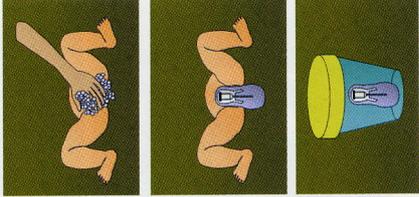
7.3 Recogida de orina en bolsa pediátrica

Recogida de orina de una micción. Técnica para niños incontinentes: Bolsa pediátrica

sescam
Servicio de Salud de
Castilla-La Mancha

Por favor, lea atentamente estas instrucciones y, en caso de duda, **PREGUNTE**, ya que si no realiza adecuadamente la recogida, el análisis puede dar lugar a resultados erróneos, lo que dificultaría su diagnóstico y tratamiento.
Ud es el responsable de que éste proceso sea el correcto

- 1º) Lave cuidadosamente los genitales y el área perineal.
- 2º) Coloque la bolsa de plástico o el colector estéril con ayuda de los adhesivos.
- 3º) Retire la bolsa en cuanto el niño haya orinado. Métala en un recipiente, tápela y entréguela en el laboratorio.



ATENCIÓN:
Si en 20 minutos el niño no ha orinado, retire la bolsa y reinicie el proceso

Capítulo 8

BIBLIOGRAFÍA

¹ National Committee for Clinical Laboratory Standards. Urinalysis and Collection, Transportation, and Preservation of Urine Specimens; Approved Guideline GP16-a2—Second Edition. Villanova, PA, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.

² European Confederation of Laboratory Medicine (ECLM). European Urinalysis Group. European Urinalysis Guidelines. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 1-96.

³ Lindstone HA, Ruroff m (Eds.) The Delphi method: techniques and applications. Reading, MA, Addison-Wesley 1975: 3-12.

⁴ Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health sevicees research. BMJ 1995; 311: 376-380.

⁵ Mortimore, S. y Wallace, C. HACCP. Enfoque Práctico, segunda edición (2001). Ed. Acribia, S. A.

⁶ EN 829. In vitro diagnostic systems. Transport packages for medical and biological specimens. Requirements, tests. Brussels: European Committtee for Standardization (CEN), 1996.

⁷ Acuerdo Europeo sobre el transporte internacional de mercancías peligrosas por carretera.

www.fomento.es/MFOM/LANG_CASTELLANO/DIRECCIONES_GENERALES/TRANSPORTE_PO_R_CARRETERA/MMPP/DOCUMENTOS/ADR2007-zip.htm

⁸ Serrano S, Prada E, Gomez-Criado C, Núñez E, López S, Franquelo R. Estudio retrospectivo de contaminación de urocultivos durante un año en la provincia de Cuenca. Poster 187. XIII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico AEFA/AEBM. 2004; 63.

⁹ Guenther KL, Washington JS. Evaluation of the B-D culture kit. J Clin Microbiol 1981;14:628-630.

¹⁰ Nickander KK, Shanholtzer CJ, Peterson LR. Urine culture Transport tubes: effect of sample volume on bacterial toxicity of the preservative. J Clin Microbiol 1982;15:593-595.

¹¹ Weinstein MP. Clinical evaluation of a urine transport kit with lyophilized preservative for culture, urinalysis and sedimen microscopy. Diang Microbiol Infect Dis 1985;3:501-508.

¹²Verger S, Le Noc P, Rouhan D, Renaudet J. Evaluation bacteriologique dún nouveau système de transport et de conservation de lúrine: le système UC et S. Ann Biol Clin 1986;3:249-253.

¹³ Matthews SCW. An evaluatin of a new commercial urine transport system. Med Lab Sci 1987;44:341-344

¹⁴ Lum KT, Meers PD. Boric acid converts urine into an effective bacteriostatic transport medium. J Infection 1989;18:51-58.

¹⁵ Orden B, Amérigo MA. Evaluación microbiológica de un sistema de transporte para orinas con un conservante químico liofilizado (Vacutainer, Urine C&S transport kit). Rev Diag Biol. 1990;39:119-122.

¹⁶ Lauer BA, et al. Effect of chemical preservation of urine on routine urinalysis and non-culture tests for bacteriuria. Med Lab Sci 1983;40:27-32

-
- ¹⁷ Kourl T, Vuotari L, Pohjavaara S, Laippala P. Preservation of urine for flow cytometric and visual microscopic testing. *Clin Chem* 2002;48:900-905.
- ¹⁸ Navio Niño S. Interferencias de la tira y causas de error. En *Patología Urológica Infecciosa*. Ediciones Aula Médica. 1999.
- ¹⁹ Rojo Vizcaino I, Antoja Ribó F, Galimany Solé R. Interferencias en el análisis de orina con tiras multirreactivas. *Comision de Interferencias y Efectos de los Medicamentos en Bioquímica Clínica. Comité Científico de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Química Clínica* 2000; 19:34-40.
- ²⁰ Morrison MC, Lum G. Dipstick testing of urine - can it replace urine microscopy? *Am J Clin Pathol* 1986;85:590-594.
- ²¹ Hamoudi AC, et al. Can the cost savings of eliminating urine microscopy in biochemically negative urines be extended to the pediatric population? *Am J Clin Pathol* 1986;86:658-660
- ²² Cramer AD, et al. Macroscopic screening urinalysis. *Lab Med* 1989:623-627.
- ²³ Pels RJ, et al. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. II. Bacteriuria. *JAMA* 1989;262:1220-1224
- ²⁴ Wenz B, Lampasso JA. Eliminating unnecessary urine microscopy. Results and performance characteristics of an algorithm based on chemical reagent strip testing. *Am J Clin Pathol* 1989;92:78-81
- ²⁵ Hooper DW. Detecting GD and preeclampsia: effectiveness of routine urine screening for glucose and protein. *J Reprod Med* 1996;41:885-888
- ²⁶ Jou WW, Powers RD. Utility of dipstick analysis as a guide to management of adults with suspected infection or hematuria. *South Med J* 1998;91:266-269.
- ²⁷ van Nostrand JD, et al. Poor predictive ability of urinalysis and microscopic examination to detect urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 2000;113:709-713
- ²⁸ Ivandic M, Hofmann W, Guder WG. Development and evaluation of a urine protein expert system. *Clin Chem* 1996;42:1214-1222
- ²⁹ Piédrola de Angulo G, García Sánchez JE, Gómez-Lus Centelles ML, Rodríguez López FC, Torreblanca Gil A. *Recogida, transporte y conservación de las muestras, 1ª edición. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la SEIMC. 1993.*
- ³⁰ Gobernado M, Jimenez Cruz F, Dalet F, Broseta E, de Cueto M, Santos M, de la Rosa M. *La infección Urinaria. Recogida, transporte y conservación de las muestras, 1ª edición. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la SEIMC. 2002*
- ³¹ Sanchez Carrillo C, Guerrero Gómez D, . *Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología. Recogida, transporte y conservación de las muestras, 2ª edición. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la SEIMC. 2003.*
- ³² Benito Fernández J, García Ribes A, Trebolazabala Quirante N, Mintegi Raso S, Vázquez Ronco MA y Urra Zalbidegoitia E. Tinción de Gram y tira reactiva como métodos diagnósticos de la infección del tracto urinario del lactante con fiebre. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 561-566
- ³³ Lackhart GR, Lewander WJ. Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in infants, *An Emerg Med* 1995; 25: 31-35
- ³⁴ Schumann GB, Friedman SK. Comparing slide systems for microscopic urinalysis. *Lab Med* 1996;27:270-277.
- ³⁵ Ferris JA. Comparison and standardization of the urine microscopic examination. *Lab Med* 1983;14:659-662

- ³⁶Tuchman M, Robinson LL, Maynard RC et al. Assessment of the diurnal variations in urinary homovanillic and vanillylmandelic acid excretion for the diagnosis and follow-up of patients with neuroblastoma. *Clin Biochem* 1985; 18: 176-9.
- ³⁷Ginsberg JM, Chang BS, Richard AM, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Eng J Med* 1983; 309: 1543-1546.
- ³⁸Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M and Lynn KL. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 2001; 55: 436-447.
- ³⁹Matos V, van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C and Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997; 131:252-257.
- ⁴⁰Van den Norrtrgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum Cistatin C concentration compared with other markers of Glomerular Filtration Rate in the old old. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1278-1282.
- ⁴¹Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD). A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
- ⁴²Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive Performance of Renal Function Equations for Patients with Chronic Kidney Disease and Normal Serum Creatinine Levels. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2140-2144.
- ⁴³Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Elnoyan G. National kidney foundation practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 137-147.
- ⁴⁴Ng RH, Menon M, Ladenson JH. Collection and handling of 24-hour urine specimens for measurement of analytes related to renal calculi. *Clin Chem* 1984;30:467-471.
- ⁴⁵Hodgkinson A. Sampling errors in the determination of urine calcium and oxalate: solubility of calcium oxalate in HCl-urine mixtures. *Clin Chim Acta* 1981;109:239-244.
- ⁴⁶Fernández-Cano P, Labbe RF. Specimen collection for urinary porphyrin studies. *Clin Chim Acta* 1983;132:317-320
- ⁴⁷Pesce AJ, Kaplan LA. Química clínica. Métodos. Argentina. Editorial Médica Panamericana 1990.
- ⁴⁸Burtis CA, Ashwood ER. Tietz fundamentals of clinical chemistry. 4th edition. Philadelphia, W. B. Saunders, 1996. 39.
- ⁴⁹Harris JB. Diagnóstico y tratamiento clínicos. 9^a ed. Barcelona Masson-Salvat 1993.
- ⁵⁰Henry JB. En Diagnóstico y tratamiento clínicos por el Laboratorio. 9^a ed. 1993. Ed. Masson-Salvat.
- ⁵¹Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Samples and stability of analytes in urine. In: Samples: from the patient to the Laboratory. 3rd revised edition. 2003 Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KgaA, Weinheim.
- ⁵²Scholer A. Urinkonservierung. In: Colombo JP, editor. Klinisch chemische Urindiagnostik. Rotkreuz: Labo Life Verlagsgemeinschaft, 1994: 43 – 50. 1977; 8: 105-144.
- ⁵³Jimenez LM, Marquez R, Moreno JM, Vaquero F. Utilidad de la primera micción matinal en la determinación de catecolaminas urinarias. *An Clín* 1996; 21:27-30.