



Excreción urinaria de una sustancia predicha de la densidad urinaria

Sergio Santana Porbén,* José Reynaldo Salabarría González,‡
 María del Rosario Liriano Ricabal§

Palabras clave:

Densidad, índice de excreción, concentración urinaria, creatinina, orina de 24 horas, comparación de métodos.

Key words:

Density, excretion index, urinary concentration, creatinine, 24-hour urine collection, comparison of methods.

* Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor Asistente de Bioquímica.

‡ Médico, Especialista de Segundo Grado en Laboratorio Clínico. Profesor Auxiliar de Laboratorio Clínico.

§ Médica, Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. Profesora Asistente de Laboratorio Clínico.

Departamento de Estudio de la Función Renal. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico Universitario «Juan Manuel Márquez». La Habana.

Recibido:
17/03/2015

Aceptado:
28/05/2015

RESUMEN

Introducción: El índice de densidad $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D} = \text{C}_{\text{sust}}/\text{D}$ puede ser un método alternativo para la determinación de la excreción urinaria de una sustancia. **Objetivo:** Evaluar la utilidad analítica y diagnóstica de la excreción urinaria de una sustancia predicha del índice $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$. **Material y métodos:** Se recuperaron los valores de densidad (D) y concentración de creatinina (OCre) y la sustancia de interés (C_{sust} ; con sust: proteínas totales, albúmina, calcio, magnesio o uratos) determinados en muestras de orinas de niños de uno u otro sexo, edades entre 1 y 19 años, atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario «Juan Manuel Márquez» (La Habana, Cuba) entre 2009 y 2014, de los registros de la Sección de Orina, Servicio de Laboratorio Clínico. El índice IndEx de excreción se estimó a partir de $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ y se empleó en el cálculo de la concentración urinaria de la sustancia una vez corregido para la creatinina esperada en 24 horas según Schwartz y colaboradores (1973). **Resultados:** La relación IndEx versus $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ fue suficientemente lineal en el rango de interés analítico. La exactitud de la excreción urinaria de la sustancia estimada mediante el índice $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ fue similar a la resultante del uso del IndEx . La frecuencia de valores anómalos reportados con el uso del índice $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ no fue diferente de la obtenida con colecciones de 24 horas, al menos para la albúmina y el calcio. **Conclusiones:** El índice $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ puede ser una alternativa útil para el estudio de la excreción urinaria de una sustancia.

ABSTRACT

Introduction: Density index $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D} = \text{C}_{\text{sust}}/\text{D}$ can be an alternative method for measuring the urinary excretion of a substance. **Objective:** To assess the analytical and diagnostic value of urinary excretion of a substance predicted from $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$. **Material and methods:** We recovered the density (D) and concentration values of creatinine and the substance of interest (C_{sust} ; with sust: total proteins, albumin, calcium, magnesium or uric acid) measured in children of either sex, with ages between 1-19 years, treated at the «Juan Manuel Márquez» Teaching Pediatric Hospital (Havana City, Cuba) between 2009 and 2014. The index of excretion, IndEx , was estimated from $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ and used henceforth to calculate the urinary concentration of the substance once adjusted for expected creatinine in 24 hours, as per Schwartz et al. (1973). **Results:** Relationship IndEx versus $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ was linear enough throughout the analytical range. The accuracy of urinary excretion of the substance as predicted from $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ was similar to that resulting from the use of IndEx . The frequency of «abnormal» values reported with $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ was not statistically different from the one observed in 24-hour urine collections, at least for albumin and calcium. **Conclusions:** $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ can be a useful alternative for the study of the urinary excretion of a substance.

INTRODUCCIÓN

La excreción urinaria de una sustancia puede predecirse del índice IndEx de la misma según:

$$\text{ExMet, g.24 horas}^{-1} = \text{IndEx, } \frac{\text{g}}{\text{g}} * \text{K} \quad (1)$$

IndEx refleja la relación de la concentración de la sustancia (C_{sust}) de interés en la muestra ensayada de orina respecto de la concentración urinaria de creatinina (OCre):¹

$$\text{IndEx, } = \frac{\text{g}}{\text{g}} \frac{[\text{C}_{\text{sust}}, \text{g.L}^{-1}]}{[\text{OCre}, \text{g.L}^{-1}]} \quad (2)$$

La creatinina es el denominador por elección de IndEx . Sin embargo, la determinación de la concentración urinaria de creatinina puede afectarse por numerosas circunstancias, tanto preanalíticas (las conocidas interferencias que afectan el desarrollo de la reacción colorimétrica) como analíticas (las características de los métodos colorimétricos basados en la reacción de Jaffé).^{2,3} Ello justificaría la búsqueda

Correspondencia:
Dr. José Reynaldo
Salabarría González.
Departamento de
Estudio de la Función
Renal. Servicio de
Laboratorio Clínico.
Hospital Pediátrico
Universitario «Juan
Manuel Márquez».
Avenida 31 esquina
a Calle 76, Marianao,
La Habana, Cuba.
E-mail: salabarría@
infomed.sld.cu

de otros denominadores de IndEx como alternativas para la obtención de estimados exactos del término.

La densidad¹ de la orina resulta de la contribución del número y la masa de los elementos componentes de la misma y, por consiguiente, es una propiedad independiente de las concentraciones de las sustancias presentes.^{4,5} La densidad de la orina se regula dentro de límites estrechos. En ausencia de enfermedad y cuando los mecanismos hormonales de regulación de la tonicidad de los líquidos corporales se encuentran activos, la densidad de la orina estará determinada por la presencia de electrólitos y cuerpos azoados como la urea, la creatinina y el ácido úrico.

Las cantidades de sustancias excretadas en la orina son constantes y propias de la composición corporal del sujeto en el estado de salud. El cuadro 1 muestra los componentes principales de la orina. Después de la urea, la creatinina explica 7.0% de composición de la misma. Así, se puede decir que la densidad de una muestra de orina puede reflejar (e integrar) el contenido urinario de creatinina. Luego, se podría anticipar la concentración de un metabolito de interés si se conoce la densidad de una muestra de orina. Por consiguiente, la construcción de un índice en el que el término C_{sust} sea corregido para la densidad de la muestra de orina pudiera ser una estrategia efectiva de predicción de la excreción urinaria de la sustancia.⁶

En este trabajo se presenta un modelo estocástico de predicción de la excreción urinaria de una sustancia a partir del conocimiento de la densidad de la orina.

Cuadro I. Composición química de la orina.

Constituyente	
Urea, g.L ⁻¹	9.3
Creatinina, g.L ⁻¹	0.7
Cloruro, g.L ⁻¹	1.9
Sodio, g.L ⁻¹	1.2
Potasio, g.L ⁻¹	0.7
Referencia: ⁴	

¹ La densidad de una sustancia representa la masa que ocupa la misma en un litro de volumen. La densidad se expresa como múltiplos de unidades de la densidad propia del agua pura (ρ agua = 1.000 g.L⁻¹).

Presentación del modelo de predicción

La unidad de expresión de la densidad de una muestra de orina tiene una parte entera y otra decimal. Para los cálculos, el valor observado de la densidad urinaria se transforma en un número que puede ocupar cualquier valor dentro de una escala entre 0.5-3.0 según:

$$\text{Densidad}_{\text{corregida}} = (\text{Densidad}-1)*100 \quad (3)$$

Así, para una densidad de 1.005, el valor corregido sería de 0.5%.⁶ Este valor corregido de la densidad urinaria es el que se utiliza en el cálculo del índice de densidad ($\text{Ind}C_{sust}D$) que se muestra en las ecuaciones (4) y (5):

$$\text{Ind}C_{sust}D, \frac{g}{\%} = \frac{[C_{sust}, g \cdot L^{-1}]}{[\text{Densidad}_{\text{corregida}}, \%]} \quad (4)$$

$$\text{Ind}C_{sust}D, \frac{g}{\%} = \frac{[C_{sust}, g \cdot L^{-1}]}{(\text{Densidad}-1)*100} \quad (5)$$

Se trata ahora de explorar (y encontrar) qué relación existe entre el $\text{Ind}C_{sust}D$ calculado según (4) y el IndEx propio de la sustancia, con C_{sust} corregida para OCre según (2).

La figura 1 muestra la relación existente entre los valores de IndEx e $\text{Ind}C_{sust}D$ observados con 2,410 muestras de orina recuperadas para el estudio de proteinuria en niños y adolescentes atendidos en el Servicio de Laboratorio Clínico de pertenencia de los autores. Se puede observar que existe una dependencia lineal de IndEx respecto de $\text{Ind}C_{sust}D$ en un rango suficientemente amplio de valores de densidad urinaria.

El intercepto y la pendiente de la recta que vincula los pares ordenados se pueden estimar mediante técnicas de regresión lineal basados en los mínimos cuadrados:

$$\overline{\text{IndEx}}, \frac{g}{g} = \alpha + \beta * \text{Ind}C_{sust}D, \frac{g}{\%} \quad (6)$$

El valor estimado de IndEx devuelto por la ecuación de regresión lineal (6) se emplea entonces en la predicción de la excreción urinaria de la sustancia según:

$$\text{ExMet, g.24 horas}^{-1} = \overline{\text{Index}} * K \quad (7)$$

En la expresión (7), K expresa la excreción esperada de creatinina para 24 horas. En el caso de los niños y adolescentes, Schwartz y colaboradores han provisto una ecuación para la predicción del filtrado glomerular que podría servir para la obtención del valor de K.^{7,8} Entonces:

$$\text{ExMet, g.24 horas}^{-1} = \overline{\text{Index}} * Q * \frac{U}{\text{Talla, cm} * \text{SC, m}^2} \quad (8)$$

En la expresión (8), Q depende de la edad del niño y refleja la generación endógena de creatinina. Para este estudio, $U = 0.5$. Por su parte, U depende de las unidades de expresión de ExMet. Así, $U = 0.00833$ si ExMet se expresa en g.24 horas^{-1} ; y $U = 8.33$ si ExMet se expresa en mg.24 horas^{-1} .

El uso de IndEx provee valores predichos de ExMet para cualquier valor de edad del niño o el adolescente. Sin embargo, a medida que el niño crece, gana en talla y peso. Por consiguiente, la composición corporal cambia, y

con ella, el contenido de masa muscular esquelética, que determina la excreción urinaria esperada de creatinina. Anticipando ello, el término IndEx debería corregirse también para el valor corriente de SC del niño. De esta manera, se obtendrían dos valores de ExMet: uno propio de la edad del niño y el adolescente, y el otro corregido para el valor corriente de la SC. En condiciones normales, se espera que ambos valores converjan. El Anexo 1 muestra los estimados de los coeficientes de la recta que vincula IndEx con $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$, para cualquier sujeto, y una vez ajustados según la SC.

MATERIAL Y MÉTODOS

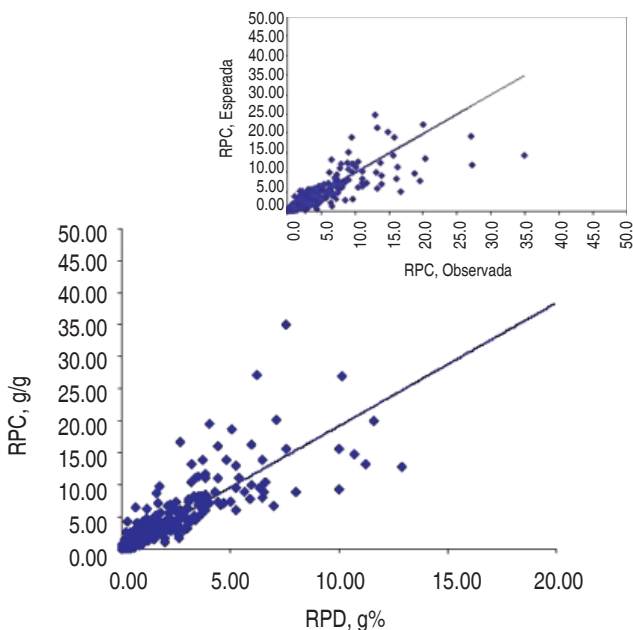
Locación del estudio: Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Pediátrico Universitario «Juan Manuel Márquez» (Marianao, La Habana, Cuba).

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, analítico. De los registros de la Sección de Orina del Servicio Hospitalario de Laboratorio Clínico se recuperaron aquellos que contuvieran datos sobre las características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los pacientes atendidos en la institución de pertenencia de los autores. Los datos fueron almacenados en un contenedor digital creado con ACCESS 7.0 para OFFICE de Microsoft (Redmond, Virginia, Estados Unidos), descrito previamente.⁹

Métodos analíticos: Los analitos estudiados fueron determinados mediante los procedimientos analíticos implementados en el Servicio de Laboratorio Clínico. La concentración urinaria de proteínas totales se determinó mediante un ensayo colorimétrico con el rojo de pirogalol.¹⁰ Las cantidades de albúmina presentes en las muestras de orina se midieron con un test semicuantitativo de aglutinación con partículas de látex.¹¹ La concentración urinaria de calcio se estimó con un test colorimétrico con el colorante Arsenazo III.¹² Las cantidades presentes de magnesio en las muestras de orina se midieron con un método colorimétrico basado en el azul de calmagita.¹³ La presencia de uratos en las muestras ensayadas de orina se determinó con un método enzimático basado en la reacción de la uricasa.¹⁴ Finalmente, la creatinina urinaria se determinó mediante un modo cinético de la reacción de Jaffé.¹⁵

La densidad de las muestras de orina se midió indistintamente mediante tiras reactivas o refractometría, tal y como se ha descrito previamente.⁴⁻⁶

Procesamiento de los datos: Los registros recuperados fueron empleados en la estimación de la excreción urinaria de la sustancia, después de corregida para el volumen de las colecciones de 24 horas de orina, según la expresión (9):



Tamaño de la serie: 2,410 casos.

Figura 1. Relación observada entre la relación proteínas-creatinina (RPC) y la relación proteínas-densidad (RPD) en 2,410 muestras de orina recuperadas para el estudio de proteinuria en niños y adolescentes atendidos en el Servicio de Laboratorio Clínico de pertenencia de los autores. Recuadro: Equivalencia entre los valores observados de la RPC y los esperados del conocimiento de la RPD. Para más detalles, consulte el texto del presente artículo.

$$\text{ExMet, g.24 horas}^{-1} = C_{\text{sust}'} \text{ g.L}^{-1} * \text{Volumen de orina, L.24 horas}^{-1} \quad (9)$$

El término $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ se calculó según (4)-(5). IndEx se estimó a partir de $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ según (6). Los parámetros de la recta hipotetizada según (6) se estimaron mediante técnicas de regresión lineal basados en los mínimos cuadrados.¹⁶ El valor IndEx resultante se transformó en la excreción urinaria de la sustancia predicha para 24 horas según (8).

Paralelamente, la serie de estudio fue particionada según el valor de la superficie corporal: $SC < 1.00 \text{ m}^2$; SC entre $1.00\text{-}1.73 \text{ m}^2$; y $SC > 1.73 \text{ m}^2$; respectivamente. Para cada estrato de valores de la SC , se construyó la relación expuesta según (6). La SC se calculó de los valores corrientes de la talla y el peso según DuBois y DuBois.¹⁷

Los registros fueron filtrados según la calidad de la recolección de la orina de 24 horas y la «normalidad» del valor excretado de la sustancia. La calidad de la recolección de la orina de 24 horas se calificó según lo prescrito por Ghazali y colaboradores.^{18,19}

La «normalidad» del valor excretado de la sustancia se calificó como sigue: proteínas totales: $< 0.15 \text{ g.24 horas}^{-1}$; albúmina: $< 30 \text{ mg.24 horas}^{-1}$; calcio: $< 4 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$; magnesio: $< 122 \text{ mg.24 horas}^{-1}$; y uratos: $< 450 \text{ mg.24 horas}^{-1}$, respectivamente.

Análisis estadístico-matemático de los resultados: La existencia de diferencias entre los valores observados y predichos de la excreción urinaria de los analitos estudiados se estableció mediante el test «t» de Student para muestras apareadas.¹⁶ La comparabilidad de los resultados de la excreción urinaria de la sustancia estimada mediante una u otra estrategia se evaluó mediante técnicas de regre-

sión lineal basadas en los mínimos cuadrados.¹⁶ En cada instancia de análisis, se estimaron el coeficiente de determinación r^2 , el error típico de la regresión, y la pendiente y el intercepto de la recta de comparación de métodos. La concordancia entre las frecuencias de valores anómalos de la excreción urinaria del analito mediante uno u otro método se examinó por medio del test de McNemar.¹⁶ En todo momento se empleó un nivel menor de 5% para denotar como significativo el hallazgo estadístico.¹⁶

RESULTADOS

Se recuperaron 586 registros para cinco analitos diferentes, a saber: proteínas totales (173 determinaciones), albúmina (103), calcio (130), magnesio (60) y uratos (120).

El cuadro II muestra los datos demográficos, antropométricos y bioquímicos de la serie de estudio. Los sujetos del estudio se correspondieron con preadolescentes, con una mayoría simple de las hembras sobre los varones, y con edades entre 10 y 12 años. Los valores promedio de la talla se distribuyeron entre los 142 y 147 centímetros, mientras que los valores promedio del peso estuvieron entre 37 y 45 kilogramos. Los volúmenes de las colecciones de 24 horas de orina promediaron entre 887 y 1,089 mililitros.

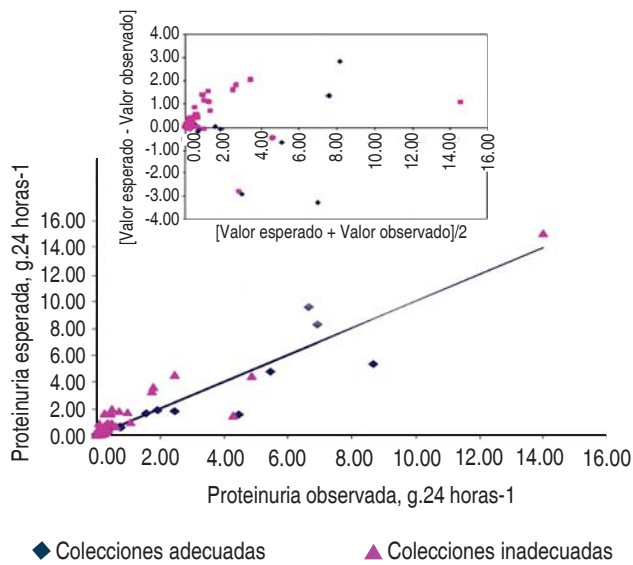
La figura 2 muestra la equivalencia observada entre los valores de proteinuria de 24 horas estimados mediante $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ y los obtenidos del ensayo de colecciones de 24 horas de orina. Se comprobó una buena equivalencia en un amplio rango de valores de proteinuria de 24 horas.

El cuadro III muestra los resultados del ensayo de las muestras de orina junto con los valores observados de la excreción urinaria de los analitos estudiados y los predichos a partir de IndEx . Se debe hacer notar que la frecuencia de colecciones adecuadas de 24 horas de

Cuadro II. Datos demográficos, antropométricos y bioquímicos de los pacientes incluidos en la serie de estudio, distribuidos según el analito estudiado.

Analito	Sexo M/F	Edad Años	Talla Centímetros	Peso Kilogramos	Volumen de orina L.24 horas ⁻¹	C_{sust} Unidades de masa, mg.L ⁻¹
Proteínas totales	73/100	11.9 ± 4.1	147.6 ± 20.0	44.1 ± 16.1	1.089 ± 0.625	417.272 ± 1,078.000
Albúmina	50/53	11.4 ± 4.5	144.5 ± 25.4	45.1 ± 18.5	1.078 ± 0.786	40.699 ± 31.606
Calcio	65/65	10.4 ± 3.7	142.9 ± 19.3	38.5 ± 14.7	0.934 ± 0.516	137.753 ± 98.495
Magnesio	30/30	10.3 ± 3.5	142.7 ± 18.2	37.4 ± 14.2	0.887 ± 0.445	75.735 ± 25.328
Uratos	60/60	10.3 ± 3.7	142.7 ± 19.0	38.3 ± 14.1	0.917 ± 0.514	394.188 ± 199.141

Fuente: Registros del Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Pediátrico «Juan Manuel Márquez». La Habana.
Fecha de cierre de los registros: 14 de abril del 2014.



Tamaño de la serie: 173 casos.

Figura 2. Equivalencia entre los valores de proteinuria de 24 horas estimados mediante el índice $\text{IndC}_{\text{sustD}}$ y los obtenidos del ensayo de colecciones de 24 horas de orina. Recuadro: Gráfico de Bland-Altman para los valores representados. Los valores de proteinuria de 24 horas se expresan como g.24 horas^{-1} .

orina fue apenas de 50%. En todos los casos analizados (excepción hecha de la magnesuria), la excreción urinaria del analito predicha de IndEx fue significativamente superior a la determinada en las colecciones de 24 horas de orina. Estas diferencias desaparecieron cuando el análisis estadístico se restringió a aquellas colecciones adecuadas de 24 horas de orina (datos no mostrados).

El *cuadro IV* muestra los resultados del ensayo de la densidad de las muestras de orina junto con los valores de $\text{IndC}_{\text{sustD}}$ e IndEx de la sustancia y los valores de excreción urinaria de la sustancia predichos de $\text{IndC}_{\text{sustD}}$. Los valores de la densidad de las muestras de orina convergieron alrededor de 1.011 UA. Los valores de IndEx estimados a partir de $\text{IndC}_{\text{sustD}}$ fueron similares a los contruidos a partir de OCre y C_{sust} , con las excepciones de la albuminuria y la calciuria. Los valores estimados de excreción urinaria de la sustancia fueron estadísticamente superiores a los obtenidos con las colecciones de 24 horas, exceptuando la magnesuria y la uricosuria. La introducción de la superficie corporal como factor de corrección no significó una mejoría apreciable en la exactitud de la estimación de la cantidad de sustancia excretada (datos no mostrados).

El *cuadro V* presenta los resultados de los estudios de comparación entre los métodos empleados en la deter-

minación de la excreción urinaria del analito estudiado, limitando el análisis estadístico a solo los obtenidos con colecciones adecuadas de 24 horas de orina. Teniendo como referencia las cantidades excretadas de la sustancia estimada a partir de IndEx , el empleo de $\text{IndC}_{\text{sustD}}$ resultó en valores menores del coeficiente de determinación y mayores del error típico de la regresión, indicando con ello una mayor dispersión de los pares ordenados alrededor de la recta de comparación de métodos. También se observaron estimados del intercepto de la recta de comparación de métodos que fueron significativamente diferentes de cero (sugiriendo así la presencia de errores sistemáticos constantes de tamaño variable), a la vez que estimados significativamente diferentes de la unidad de la pendiente de la recta (lo que apunta a la presencia de factores causantes de pérdida de la sensibilidad de la estimación).

Finalmente, el *cuadro VI* exhibe la frecuencia de valores anómalos devueltos por uno u otro método de determinación de la excreción urinaria del analito, limitando el análisis a los resultados observados con colecciones adecuadas de 24 horas de orina. El error diagnóstico fue nulo con los métodos de cálculo empleados en la estimación de las cantidades excretadas en 24 horas de albúmina y calciuria. Sin embargo, la estimación de las cantidades excretadas en 24 horas de proteínas totales y uratos se asoció con una mayor frecuencia de valores anómalos de la sustancia y, por consiguiente, un mayor error de clasificación y una menor calidad diagnóstica cuando se empleó $\text{IndC}_{\text{sustD}}$. La ocurrencia de casillas vacías impidió evaluar la calidad diagnóstica del uso de $\text{IndC}_{\text{sustD}}$ en la estimación de la magnesuria de 24 horas.

DISCUSIÓN

Este trabajo ha presentado el desempeño de una estrategia de estimación de la excreción urinaria de una sustancia a partir de la construcción de un $\text{IndC}_{\text{sustD}}$, expandiendo así los resultados expuestos en una publicación precedente.¹ La estrategia desarrollada por los autores de este artículo serviría entonces para superar las limitaciones inherentes en el uso de OCre como denominador de IndEx .^{3,6,20,21} La densidad es una propiedad coligativa de la orina y, por lo tanto, independiente de la concentración de una sustancia u otra en ese fluido, lo que permitiría un mejor control del error analítico experimental y una mayor exactitud tanto analítica como diagnóstica de la estimación de la excreción urinaria de la sustancia en 24 horas.^{22,23}

Sustanciando las presunciones de los autores, se demostró que existía una relación lineal entre $\text{IndC}_{\text{sustD}}$ e IndEx como para hacer posible la estimación (con una exactitud aceptable) del segundo a partir del primero.

Asimismo, se comprobó que era posible estimar la excreción urinaria de la sustancia empleando $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ con una exactitud similar a la resultante del uso del IndEx . Finalmente, se encontró que la frecuencia de valores anómalos reportados con el uso de $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ no fue estadísticamente diferente de la obtenida apelando a la colección de 24 horas, o el conocimiento del IndEx , al menos, en analitos clave para el estudio de la función renal como la albúmina y el calcio.

No obstante, llamó la atención el pobre desempeño de la estrategia basada en $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ llegado el momento de la estimación de la excreción urinaria de proteínas totales y uratos. El uso de $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ también resultó en un número mayor de resultados de proteinuria y uricosuria clasificados como anómalos respecto de las otras estrategias de cálculo de la excreción urinaria de una sustancia.

No fue el objetivo de este trabajo profundizar en las interioridades analíticas de la estrategia de aproximación de la excreción urinaria de una sustancia a partir de $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ como para entender los hallazgos anteriores. La determinación de proteínas totales en una muestra de

orina es una manifestación del problema de la estimación de concentraciones de una sustancia en las cercanías del cero del ensayo, agravada por la sensibilidad limitada de los métodos colorimétricos empleados corrientemente.^{24,25} Así, errores analíticos incluso pequeños pueden afectar profundamente la exactitud analítica del método empleado en la determinación de proteínas totales.

Igualmente, la exactitud analítica de la estimación de IndEx a partir de $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ pudiera estar afectada por la variabilidad analítica asociada a la determinación de la densidad urinaria, por un lado,^{26,27} y las concentraciones de la sustancia, por el otro, como se desprende del examen de la *figura 1* de este trabajo. El ajuste de la función $\text{IndEx} = f(\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}; \theta: \text{vector de parámetros})$ según el valor de la superficie corporal del sujeto podría servir para aminorar en parte esta variabilidad. Evidencias adicionales de lo anteriormente dicho se pueden obtener del examen de los valores del coeficiente de determinación y el error típico de la recta de comparación de métodos $\text{sust}_{\text{Estimada}} = \alpha + \beta * \text{sust}_{\text{Observada}}$, que fueron siempre numéricamente superiores cuando la relación IndEx

Cuadro III. Resultados del ensayo de las muestras de orina junto con los valores observados y predichos de la excreción urinaria de los analitos estudiados.

Analito	Número de casos	Adecuación de las orinas [¶]	Excreción urinaria, observada [‡] mg.24 horas ⁻¹	IndEx	ExMet
				Índice de excreción, observado	Excreción urinaria, estimada [‡]
				Unidades de masa de sustancia/unidades de masa de creatinina	mg.24 horas ⁻¹
Proteinuria de 24 horas	173	43.9	527.000 ± 1,600.000	860.000 ± 2,112.000	695.000 ± 1,862.000 t = + 4.030 [§]
Albuminuria de 24 horas	103	40.7	40.442 ± 49.650	92.109 ± 104.642	67.257 ± 83.907 t = + 5.126 [§]
Calciuria de 24 horas	130	48.5	113.293 ± 90.750	0.191 ± 0.124	135.533 ± 93.149 t = + 3.765 [§]
Magnesuria de 24 horas	60	53.3	63.458 ± 35.476	0.097 ± 0.035	69.817 ± 32.175 t = + 1.362
Uricosuria de 24 horas	120	49.2	329.980 ± 221.045	0.550 ± 0.236	396.170 ± 183.605 t = + 3.655 [§]

[¶]Adecuación expresada como el porcentaje de las orinas recogidas adecuadamente respecto del total de casos recuperados. [‡]Concentración determinada después del ensayo de la colección de 24 horas. [§]Concentración predicha del índice de excreción de la sustancia en una muestra única de orina, de acuerdo con las fórmulas presentadas. [§]Valor del estadígrafo t de Student para la comparación de medias apareadas significativo para p < 0.05.

Fuente: Registros del Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Pediátrico «Juan Manuel Márquez». La Habana.
Fecha de cierre de los registros: 14 de abril del 2014.

versus $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ se corrigió para la superficie corporal del sujeto.

No obstante lo dicho, los valores disminuidos del coeficiente de determinación y el error típico de la recta de comparación de métodos (salvando las insuficiencias del algoritmo de mínimos cuadrados que sostiene el modelo de regresión lineal) asociados al empleo de $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ señalan la influencia de la variabilidad tanto biológica como analítica que se incluye en toda determinación de una sustancia de interés en un fluido biológico cualquiera.

A pesar de las limitaciones apuntadas, el buen comportamiento de la estrategia de aproximación de la excreción urinaria de albúmina y calcio a partir de la

densidad de una muestra de orina apunta hacia la efectividad diagnóstica de la misma, tal y como se ha discutido en este trabajo. Ello amerita esfuerzos adicionales para el refinamiento de esta estrategia y convertirla así en otra alternativa al uso de la colección de 24 horas de orina para la determinación de la excreción urinaria de cualquier sustancia de interés.

Adicionalmente, la posibilidad cierta de la estimación de la excreción urinaria de una sustancia a partir de $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ podría hacer factible la conducción de estudios de campo que contemplen la construcción de $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ después del ensayo *in situ* de la densidad de las muestras de orina obtenidas de los sujetos examinados y de la concentración

Cuadro IV. Resultados del ensayo de la densidad de las muestras de orina junto con los valores del índice concentración-densidad ($\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$), los valores estimados del índice de excreción (IndEx) de la sustancia y los valores estimados de excreción urinaria de la sustancia a partir del conocimiento del $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$.

Analito	Número de casos	Densidad urinaria		$\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$	IndEx Índice de excreción estimado, no ajustado	ExMet Excreción urinaria, estimada [¥]	IndEx Índice de excreción estimado, ajustado	ExMet Excreción urinaria, estimada [£]	
		UA	%						
				Unidades de masa de sustancia/unidades de densidad corregida		mg.24 horas ⁻¹		Unidades de masa de sustancia/unidades de densidad corregida	
								mg.24 horas ⁻¹	
Proteinuria de 24 horas	173	1.011 ± 0.005	461.000 ± 1,167.000		893.000 ± 2,159.000 t = -0.483	763.000 ± 2,084.000 t = + 3.811 [§]	803.000 ± 1,846.000 t = -0.811	643.000 ± 2,761.000 t = + 2.597 [§]	
Albuminuria de 24 horas	103	1.011 ± 0.005	0.046 ± 0.061		68.056 ± 89.741 t = -3.555 [§]	56.352 ± 83.373 t = + 2.656 [§]	71.223 ± 97.510 t = -3.022	56.810 ± 83.428 t = + 2.654 [§]	
Calciuria de 24 horas	130	1.013 ± 0.005	0.111 ± 0.070		0.204 ± 0.114 t = + 2.074 [§]	153.612 ± 110.379 t = + 5.693 [§]	0.204 ± 0.124 t = + 2.244 [§]	145.229 ± 96.286 t = + 4.970 [§]	
Magnesuria de 24 horas	60	1.0148 ± 0.006	0.059 ± 0.034		0.096 ± 0.026 t = + 0.410	72.767 ± 39.572 t = + 1.859	0.094 ± 0.027 t = -1.027	69.996 ± 34.826 t = + 1.418	
Uricosuria de 24 horas	120	1.010 ± 0.006	0.330 ± 0.169		0.560 ± 0.207 t = + 0.488	426.737 ± 237.900 t = + 4.450	0.560 ± 0.220 t = + 0.670	403.920 ± 186.019 t = + 3.739 [§]	

Los términos «ajustado» y «no ajustado» se refieren a la corrección introducida por el valor de la superficie corporal en el estimado del IndEx . [¥]Concentración de la sustancia predicha del índice de excreción no ajustado para la superficie corporal del sujeto. [£]Concentración de la sustancia predicha del índice de excreción ajustado para la superficie corporal del sujeto. [§]Valor del estadígrafo t de Student para test de comparación de medias apareadas significativo para $p < 0.05$.

Fuente: Registros del Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Pediátrico «Juan Manuel Márquez». La Habana.
Fecha de cierre de los registros: 14 de abril del 2014.

de la sustancia de interés presente en ella, y por transitividad, la obtención de los términos IndEx y ExMet .^{28,29} Ello redundaría en una efectividad superior de tales estudios.

FUTURAS DIRECCIONES

En próximos trabajos se debería estimar el error analítico incurrido en cada etapa de la estrategia de estimación de la excreción urinaria de una sustancia a partir de $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ y cómo ello se refleja en el error total de estimación. Asimismo, se deben estudiar mejores estrategias de estimación de IndEx a partir de $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ mediante

modelos ponderados de regresión lineal que contemplen la discretización de la serie de pares ordenados en pequeños intervalos y el cálculo en cada uno de ellos de estadígrafos de locación central como la media y la mediana, a fin de paliar con la variabilidad biológica de estos índices y la influencia desmesurada de valores aberrantes de los mismos.³⁰

CONCLUSIONES

La relación entre $\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$ e IndEx fue suficientemente lineal como para hacer posible la estimación (con una

Cuadro V. Resultados del estudio de comparación entre los métodos empleados en la determinación de la excreción urinaria del analito estudiado.

Analito		Número de casos	Coefficiente de determinación, r^2	Error típico de la regresión, s	Intercepto	Pendiente
Proteinuria de 24 horas	IndEx	76	0.9785	0.2745	-0.028	1.1266 [¶]
	$\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$, no ajustada	76	0.8455	0.7970	+0.015	1.1272 [¶]
	$\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$, ajustada	76	0.8509	0.6260	+0.056	0.9114 [¶]
Albuminuria de 24 horas	IndEx	42	0.9005	8.6557	+6.650 [§]	0.7996 [¶]
	$\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$, no ajustada	42	0.7921	13.545	+0.325	0.8246 [¶]
	$\text{IndC}_{\text{sust}}\text{tD}$, ajustada	42	0.7993	13.072	+1.736	0.8013 [¶]
Calciuria de 24 horas	IndEx	63	0.9082	28.278	+9.995	0.9817 [¶]
	$\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$, no ajustada	63	0.8132	50.335	-0.061	1.1590 [¶]
	$\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$, ajustada	63	0.8302	43.155	+8.760	1.0530 [¶]
Magnesuria de 24 horas	IndEx	32	0.8445	8.533	+21.537 [§]	0.7060 [¶]
	$\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$, no ajustada	32	0.7701	13.486	+9.700	0.8763 [¶]
	$\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$, ajustada	32	0.8349	10.166	+12.814 [§]	0.8118 [¶]
Uricosuria de 24 horas	IndEx	59	0.8501	71.994	+75.703 [§]	0.8600 [¶]
	$\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$, no ajustada	59	0.7583	107.226	+53.952 [§]	0.9528 [¶]
	$\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$, ajustada	59	0.7430	89.934	+111.457 [§]	0.7670 [¶]

Para este análisis estadístico, sólo se utilizaron los resultados obtenidos con las colecciones adecuadas de 24 horas de orina. [§]Valor estimado del intercepto significativamente diferente de cero ($p < 0.05$). [¶]Valor estimado de la pendiente significativamente diferente de uno ($p < 0.05$).

Fuente: Registros del Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Pediátrico «Juan Manuel Márquez». La Habana.

Fecha de cierre de los registros: 14 de abril del 2014.

Cuadro VI. Frecuencia de valores anómalos (entendidos como aquellos mayores del punto de corte para el establecimiento de la «normalidad» biológica) devueltos por uno u otro método de determinación de la excreción urinaria del analito.

Analito	Número de casos	Frecuencia de valores anómalos			
		Excreción urinaria observada en una colección de 24 horas de orina	Excreción urinaria predicha de IndEx	Excreción urinaria predicha de IndC _{sust} D, no ajustada	Excreción urinaria predicha de IndC _{sust} D, ajustada
Proteinuria de 24 horas	76	28 (36.8)	27 (35.5) [¶]	44 (57.9)	42 (55.3)
Albuminuria de 24 horas	42	21 (50.0)	20 (47.6) [¶]	18 (42.9) [¶]	17 (40.5) [¶]
Calciuria de 24 horas	63	24 (38.1)	28 (44.4) [¶]	29 (46.0) [¶]	28 (44.4) [¶]
Magnesiuria de 24 horas	32	2 (6.3)	0 (0.0) [¶]	2 (6.3) [§]	2 (6.3) [§]
Uricosuria de 24 horas	59	14 (23.7)	17 (28.8) [¶]	22 (37.3)	22 (37.3)

Se muestran los resultados observados con colecciones adecuadas de 24 horas de orina. [¶]p > 0.05 para el test de McNemar de la concordancia entre los valores observados y predichos de la excreción urinaria del analito. [§]No evaluado por ocurrencia de casillas vacías.

Fuente: Registros del Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Pediátrico «Juan Manuel Márquez». La Habana.

Fecha de cierre de los registros: 14 de abril del 2014.

exactitud aceptable) del segundo a partir del conocimiento del primero. Fue posible estimar la excreción urinaria de la sustancia empleando IndC_{sust}D con una exactitud similar a la resultante del uso del IndEx. Se encontró que la frecuencia de valores anómalos reportados con el uso de IndC_{sust}D no fue estadísticamente diferente de la obtenida apelando a la colección de 24 horas, o el conocimiento del IndEx, al menos, en analitos clave para el estudio de la función renal como la albúmina y el calcio. La variabilidad biológica propia del IndC_{sust}D pudiera influir en la exactitud de la determinación de analitos urinarios con concentraciones en las cercanías del cero del ensayo –como las proteínas totales– o con un rango analítico extendido –como los uratos–.

Addendum

Una calculadora que ofrece los cálculos descritos en este trabajo está disponible *on-line* en: <http://nefrocalc.sarhugo.com>. También se ofrece al lector interesado una aplicación para dispositivos móviles: <http://nefrotoolbox.sarhugo.com/>.

REFERENCIAS

- Salabarría-González JR, Santana-Porbén S, Liriano-Ricabal MR. Excreción urinaria de una sustancia predicha del índice de excreción. *Rev Latinoam Patol Clín Med Lab*. 2015; 62 (2): 120-127.
- Jackson S. Creatinine in urine as an index of urinary excretion rate. *Health Physics*. 1966; 12: 843-850.
- Alessio L, Berlin A, Dell'Orto A, Toffoletto F, Ghezzi I. Reliability of urinary creatinine as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators. *Int Archives Occupation Environm Health*. 1985; 55: 99-106.
- Chadha V, Garg V, Alon US. Measurement of urinary concentration: a critical appraisal of methodologies. *Pediatr Nephrol*. 2001; 16: 374-382.
- Dorizzi RM, Caputo M. Measurement of urine relative density using refractometer and reagent strips. *Clin Chem Lab Med*. 1998; 36: 925-928.
- Newman DJ, Pugia MJ, Lott JA, Wallace JF, Hiar AM. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity. *Clin Chim Acta*. 2000; 294: 139-155.
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clinics North Am*. 1987; 34: 571-590.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976; 58: 259-263.
- Salabarría-González JR, Santana-Porbén S. Laboratorio clínico y función renal. Madrid: Editorial EAE Académica Española; 2011. ISBN-13: 978-3846568637.

10. Watanabe N, Kamei S, Ohkubo A, Yamanaka M, Ohsawa S, Makino K et al. Urinary protein as measured with a pyrogallol red-molybdate complex, manually and in a Hitachi 726 automated analyzer. *Clinical Chemistry*. 1986; 32: 1551-1554.
11. Microalb-Látex. Juego de reactivos para la determinación de albúmina en muestras de orina. Manual del usuario. Registro número 0308-15. Hefla Diagnósticos. Habana. Cuba.
12. Michalylova V, Ilkova P. Photometric determination of microamounts of calcium with arsenazo III. *Anal Chim Acta*. 1971; 53: 194-198.
13. Kisner HJ, Koch TR, Knoblock EC. Determination of serum and urine magnesium with a centrifugal analyzer. *Clin Chem*. 1983; 29: 2120-2121.
14. Gochman N, Schmitz JM. Automated determination of uric acid, with use of a uricase-peroxidase system. *Clinical Chemistry*. 1971; 17: 1154-1159.
15. Bartels H, Cikes M. Ueber Chromogene der Kreatininbestimmung nach Jaffé [Chromogens in the creatinine determination of Jaffé]. *Clin Chim Acta*. 1969; 26: 1-10 [Artículo aparecido originalmente en alemán].
16. Santana-Porbén S, Martínez-Canalejo H. Manual de procedimientos bioestadísticos. 2a edición. Madrid: EAE Editorial Académica Española; 2012. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625.
17. DuBois D, DuBois EF. The measurement of the surface area of man. *Arch Intern Med*. 1915; 15: 868-881.
18. Ghazali S, Barrat TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child*. 1974; 49: 97-101.
19. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child*. 1976; 51: 875-878.
20. Edwards OM, Bayliss RIS, Millen S. Urinary creatinine excretion as an index of the completeness of 24-hour urine collections. *Lancet*. 1969; 294 (7631): 1165-1166.
21. Spierto FW, Hannon WH, Gunter EW, Smith SJ. Stability of urine creatinine. *Clinica Chimica Acta*. 1997; 264: 227-232.
22. Moore RR Jr, Hirota-Dulas CA, Kassiske B. Use of urine specific gravity to improve screening for albuminuria. *Kidney Int*. 1997; 52: 240-243.
23. Parik CR, Gyamlani GG, Carvounis CP. Screening for microalbuminuria simplified by urine specific gravity. *Am J Nephrol*. 2002; 22: 315-319.
24. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med*. 1987; 147: 943-944.
25. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005; 51: 1577-1586.
26. Daysog AJr, Paulino-Gonzales C, Caballes L. Studies on the reliability of specific gravity compared with osmotic pressure determination of urine as a test of renal concentrating ability. *J Philipp Med Assoc*. 1965; 41: 599-608.
27. Costa CE, Bettendorff C, Bupo S, Ayuso S, Vallejo G. Comparative measurement of urine specific gravity: reagent strips, refractometry and hydrometry. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108: 234-238.
28. Skene DJ, Lockley SW, James K, Arendt J. Correlation between urinary cortisol and 6-sulphatoxymelatonin rhythms in field studies of blind subjects. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 1999; 50: 715-720.
29. De la Paz-Luna M, Basabe-Tuero B, Zulueta-Torres D, Terry-Berro B, Granado-Viera S, Quintero-Alejo ME et al. Excreción urinaria de yodo en el monitoreo del programa para la eliminación de los desórdenes por deficiencia de yodo. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr*. 2008; 18: 72-83.
30. Rodbard D, Lenox RH, Linton-Wray H, Ramseth D. Statistical characterization of the random errors in the radioimmunoassay dose-response variable. *Clin Chem*. 1976; 22: 350-358.

ANEXOS

Anexo 1. Coeficientes de la recta $\{\text{IndEx} = \alpha + \beta * \text{IndC}_{\text{sust}}\text{D} + \varepsilon\}$ que vincula el índice de excreción (IndEx) de la sustancia con el índice de densidad ($\text{IndC}_{\text{sust}}\text{D}$), ajustados según la superficie corporal del sujeto.

Analito	SC	Intercepto	Pendiente	
Proteinuria	Cualquier valor	0.0434	1.85	$r^2 = 0.7783$ $s = 0.9108$
	< 1.00	0.1278	2.26	$r^2 = 0.8326$ $s = 1.2327$
	1.00-1.73	0.0655	1.48	$r^2 = 0.8489$ $s = 0.5416$
	> 1.73	0.001	1.258	$r^2 = 0.9599$ $s = 0.1027$
Albuminuria	Cualquier valor	0.010	1.45	$r^2 = 0.5416$ $s = 0.0772$
	< 1.00	0.020	1.76	$r^2 = 0.6175$ $s = 0.0589$
	1.00-1.73	0.011	1.43	$r^2 = 0.5260$ $s = 0.0879$
	> 1.73	0.000	1.38	$r^2 = 0.8003$ $s = 0.0271$
Calciuria	Cualquier valor	0.024	1.62	$r^2 = 0.6132$ $s = 0.1055$
	< 1.00	0.032	2.066	$r^2 = 0.6661$ $s = 0.1170$
	1.00-1.73	0.016	1.483	$r^2 = 0.6895$ $s = 0.0813$
	> 1.73	0.02	1.16	$r^2 = 0.6983$ $s = 0.0707$
Magnesuria	Cualquier valor	0.050	0.77	$r^2 = 0.4242$ $s = 0.0282$
	< 1.00	0.02	1.45	$r^2 = 0.7155$ $s = 0.0195$
	1.00-1.73	0.05	0.67	$r^2 = 0.4134$ $s = 0.0288$
	> 1.73	0.05*	0.67*	No calculado
Uricosuria	Cualquier valor	0.160	1.22	$r^2 = 0.3688$ $s = 0.2176$
	< 1.00	0.160	1.220	$r^2 = 0.4615$ $s = 0.2289$
	1.00-1.73	0.148	1.075	$r^2 = 0.4545$ $s = 0.1698$
	> 1.73	0.101	0.902	$r^2 = 0.4843$ $s = 0.1049$

*Se toma el valor de la categoría precedente.