



Creatinuria predicha de la densidad urinaria como el denominador del índice de excreción de una sustancia

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

Palabras clave:
 Densidad urinaria,
 índice de excreción,
 concentración
 urinaria, creatinina.

Key words:
 Urine density, index
 of excretion, urinary
 concentration,
 creatinine.

* Médico, Especialista de segundo grado en Laboratorio Clínico. Profesor Auxiliar de Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico Universitario «Juan Manuel Márquez». La Habana, Cuba.

‡ Médico, Especialista de segundo grado en Bioquímica Clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor Asistente de Bioquímica. Hospital Clínico Quirúrgico «Hermanos Ameijeiras». La Habana, Cuba.

§ Médico, Especialista de primer grado en Laboratorio Clínico. Profesor Asistente de Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico Universitario «Juan Manuel Márquez». La Habana, Cuba.

Recibido:
 31/08/2015
 Aceptado:
 25/09/2015

RESUMEN

Justificación: La exactitud de la concentración urinaria de una sustancia predicha del índice de excreción $IndEx = C_{sust}/OCre$ depende críticamente de $OCre$: la concentración urinaria de creatinina. $OCre$ puede aproximarse estocásticamente de la densidad urinaria (D). **Objetivo:** Evaluar la utilidad clínica y diagnóstica de la concentración urinaria de una sustancia cuando $OCre$ predicha de D se emplea como denominador de $IndEx$. **Material y métodos:** Se recuperaron los valores de D , $OCre$ y de las concentraciones C_{sust} de la sustancia de interés ($sust =$ proteínas totales, albúmina, calcio, magnesio, uratos) determinadas en muestras de orina de los niños de uno u otro sexo, con edades entre 1 y 19 años, atendidos en la Sección de Orina del Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Pediátrico Universitario «Juan Manuel Márquez» (La Habana, Cuba), entre 2009 y 2014. El término $OCre_{correctada} = a + b \cdot D_{correctada}$ con $D_{correctada} = (D-1) \cdot 100$ se empleó como el denominador de $IndEx$. **Resultados:** La exactitud analítica (medida de la pendiente de la recta de comparación de métodos) fue mayor de 80% en el rango de las concentraciones de interés de la sustancia. La frecuencia de valores anómalos fue similar a cualquiera de las estrategias empleadas en el cálculo de la excreción urinaria de la sustancia. **Conclusiones:** El uso de $OCre$ predicha de la densidad urinaria puede ser una estrategia efectiva para el cálculo de la concentración urinaria de una sustancia en sustitución de los estudios hechos con colecciones de 24 horas.

ABSTRACT

Rationale: Accuracy of the urinary concentration of a substance as predicted from index of excretion $IndEx = C_{sust}/OCre$ critically relies upon $OCre$: creatinine urinary concentration. $OCre$ can be stochastically approximated from urinary density (D). **Objective:** To assess clinical and diagnostic usefulness of the urinary concentration of a substance when $OCre$ as predicted from D is used as denominator of $IndEx$. **Material and methods:** Values of D , $OCre$ and concentrations C_{sust} of the substance of interest ($sust =$ total proteins, albumin, calcium, magnesium, uric acid) obtained in urine samples collected from children of either sex, with ages between 1-19 years, assisted at the Urine Section, Clinical Laboratory Service, «Juan Manuel Márquez» Pediatric Teaching Hospital (Havana City, Cuba), between 2009-2014, were recovered. $OCre_{corrected} = a + b \cdot D_{corrected}$ with $D_{corrected} = (D-1) \cdot 100$ was used as denominator of $IndEx$. **Results:** Analytical accuracy (estimated from the slope of method-comparisons straight line) was more than 80% within the range of concentrations of interest of the substance. Frequency of abnormal values was similar to any of the strategies used in calculating urinary excretion of the substance. **Conclusions:** Use of $OCre$ as predicted from urine density can be an effective strategy for calculating urinary concentration of a substance as an alternative instead of studies currently done with 24 hours-collections.

INTRODUCCIÓN

Se han propuesto alternativas para la predicción de la concentración urinaria de una sustancia especificada para de esta manera superar las limitaciones e insuficiencias de las determinaciones que dependen de colecciones de 24 horas de orina.^{1,2} La construcción de un índice de excreción que vincule las concentraciones de creatinina y la

sustancia de interés, tal y como se determinan en una muestra de orina tomada en cualquier momento del día, ha sido propuesta como una solución inmediata.³⁻⁵ En un trabajo precedente se ha mostrado la utilidad diagnóstica y analítica de las estrategias de cálculo que permiten convertir el índice de excreción de la sustancia en un estimado de la excreción esperada para una colección de 24 horas de orina.⁶

Institución promotora:
Servicio de
Laboratorio Clínico.
Hospital Pediátrico
Universitario «Juan
Manuel Márquez».

Correspondencia:
Dr. José Reynaldo
Salabarría González
Romay Núm. 259 e/t
Vigía y San Felipe,
Cerro. La Habana,
Cuba
Teléfono:
53(7)8619978
E-mail: salabarría@
infomed.sld.cu

El uso de la creatinina urinaria como denominador del índice de excreción ha sido criticado por las características biológicas de esta sustancia y el estado actual de la metodología analítica de ensayo.⁷ En sustitución de la creatinina urinaria se ha avanzado la densidad de la muestra de orina.^{8,9} Los autores han discutido previamente la transformación del construido índice de densidad de la sustancia en un estimado razonable del índice de excreción de la misma, como paso previo a la obtención de la cantidad esperada en una colección de 24 horas de orina.¹⁰

Extendiendo el modelo previamente desarrollado, la densidad urinaria podría convertirse en un predictor de la creatinuria propia de la muestra. Los autores han observado una relación estocástica entre la creatinuria y la densidad de la orina. Una vez estimada la creatinuria, ésta podría incorporarse al índice de excreción de la sustancia, el cual a su vez, podría emplearse para predecir la cantidad esperada de la sustancia de interés en una colección de 24 horas.

Presentación del modelo de predicción

La concentración urinaria de un soluto puede predecirse a partir del índice de excreción (IndEx) del mismo para una muestra de orina tomada en cualquier momento del día, según:

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

El índice 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). El término OCre se obtiene de inmediato por ensayo directo de la muestra de orina mediante la reacción de Jaffé.

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

Alternativamente, es posible estimar la OCre a partir de la densidad de la muestra de orina. Puede establecerse una relación estocás-

tica entre OCre y la densidad ρ de la muestra de orina que la contiene, como se muestra a continuación:

$$\text{OCre, g.L}^{-1} = y = f(\rho; \theta) \quad (3)$$

La función $y = f(\rho; \theta)$, con θ : vector de parámetros del modelo vinculante debería ser universal para cualquier sexo y edad, a fin de no complicar excesivamente la apariencia de la función. Siendo la creatinina urinaria un subrogado del componente muscular esquelético del peso corporal, cabe esperar que el término OCre incluya las influencias de la talla y el peso del sujeto. La superficie corporal del sujeto es ese metámetro que permite reunir en un solo continente estas influencias. Llegado este punto, debe hacerse notar la dependencia de la superficie corporal del sujeto respecto de la edad, como se muestra en la figura 1. En virtud de ello, los autores recomiendan corregir el término OCre según la superficie corporal del sujeto.

La relación $y = f(\rho; \theta)$ adopta entonces la forma que se muestra abajo. El vector θ de parámetros puede estimarse mediante técnicas de regresión lineal.

$$\text{OCre, g.L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2} = y = f(\rho; \theta) \quad (4)$$

La figura 2 muestra la relación observada por los autores entre la densidad urinaria y los valores obtenidos de la concentración urinaria de creatinina después de corregida para la superficie corporal del niño. Se ha propuesto que el valor de la densidad urinaria sea reescalado según la expresión (5):

$$\text{Densidad}_{\text{corregida}} = (\text{Densidad} - 1) * 100 \quad (5)$$

Así, para una densidad de 1.005, el valor reescalado sería de 0.5%.⁸

Sustituyendo en la ecuación (4) por los estimados mínimo-cuadráticos del vector θ :

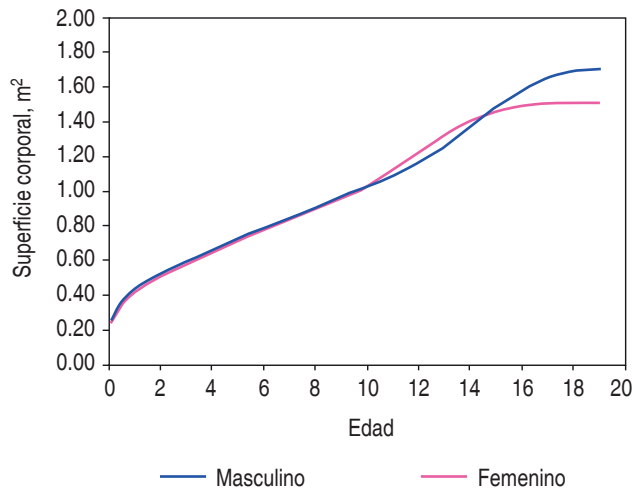
$$\text{OCre, g.L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2} = [(\text{Densidad}_{\text{corregida}} * 0.5709) - 0.0775] \quad (6)$$

Obtenido el valor de OCre predicho de la densidad de la muestra según (6) y retirada

la contribución de la superficie corporal, se construye el correspondiente índice de excreción IndEx:

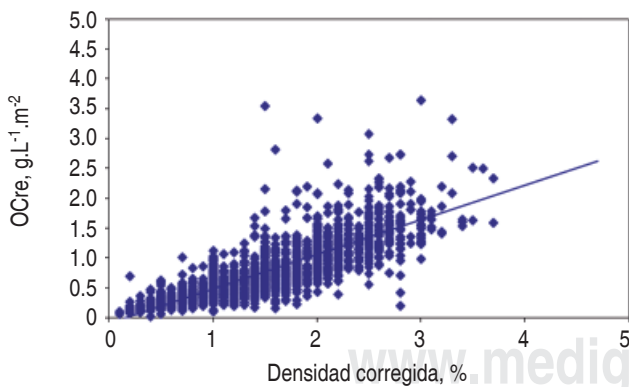
$$\overline{\text{IndEx}} = \frac{\text{g}}{\text{g}} = \frac{[\text{C}_{\text{sust}} \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}]}{[\text{OCre} \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}]_{\text{predicha}}} \quad (7)$$

El valor $\overline{\text{IndEx}}$ se emplea ahora en la predicción de la excreción urinaria de la sustancia según:



Referencias: [11], [12].

Figura 1. Dependencia de la superficie corporal respecto del sexo y la edad del niño. Los gráficos fueron contruidos con los datos tomados de las Encuestas Nacionales de Crecimiento y Desarrollo.



Tamaño de la serie: 1,834 sujetos.

Figura 2. Relación entre la concentración urinaria de creatinina (después de corregida para la superficie corporal del niño) y la densidad urinaria (reescalada según Newman et al., 2000). La recta de regresión ajustada fue de la forma $\text{OCre} \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{m}^{-2} = -0.0775 + 0.5709 \cdot x$ ($n = 1,834$; $r^2 = 0.6257$; error estándar de regresión = 0.2969).

$$\text{ExMet, g}\cdot 24 \text{ horas}^{-1} = \overline{\text{IndEx}} * K \quad (8)$$

En la expresión (8), K expresa la excreción esperada de creatinina para 24 horas. En el caso de los niños y adolescentes, Schwartz et al. han provisto una expresión para la obtención del valor de K.^{13,14} Entonces:

$$\text{ExMet, g}\cdot 24 \text{ horas}^{-1} = \overline{\text{IndEx}} * Q * \text{Talla, cm} * \text{SC, m}^2 * U \quad (9)$$

En la expresión (9), Q depende de la edad del niño: $Q = 0.45$ si la edad < 1 año; $Q = 0.5$ para edades entre 1 – 18 años. Mientras, U depende de las unidades de expresión de ExMet. Así, $U = 0.00833$ si ExMet se expresa en $\text{g}\cdot 24 \text{ horas}^{-1}$; y $U = 8.33$ si ExMet se expresa en $\text{mg}\cdot 24 \text{ horas}^{-1}$.

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 del Servicio Hospitalario de Laboratorio Clínico se recuperaron los artículos 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) y descrito previamente.¹⁵

Métodos analíticos: Las sustancias estudiadas fueron determinadas mediante los procedimientos analíticos implementados en el Servicio de Laboratorio Clínico. La concentración urinaria de proteínas totales se determinó con un ensayo colorimétrico con el rojo de pirogalol.¹⁶ Las cantidades de albúmina presentes en las muestras de orina se midieron con un test semicuantitativo de aglutinación con partículas de látex.¹⁷ La concentración urinaria de calcio se estimó con un test colorimétrico con el colorante Arsenazo III.¹⁸ Las cantidades presentes de magnesio en las muestras de orina se midieron con un método colorimétrico basado en el azul de calmagita.¹⁹ La presencia de uratos en las muestras ensayadas de orina se determinó con un método enzimático basado en la reacción de la uricasa.²⁰ Finalmente, la creatinina urinaria se determinó a través de un modo cinético de la reacción de Jaffé.²¹

La densidad urinaria se midió indistintamente con tiras reactivas o refractometría.

Procesamiento de los datos: Los registros recuperados fueron empleados en la estimación de la excreción urinaria del soluto, después de corregidos para el volumen de colecciones de 24 horas de orina. La excreción urinaria del soluto en una colección de orina de 24 horas se estimó de la expresión (10):

$$\text{ExMet, g.24 horas}^{-1} = C_{\text{sust}} \cdot \text{g.L}^{-1} \cdot \text{Volumen de orina, L.24 horas}^{-1} \quad (10)$$

Los registros fueron filtrados según la calidad de la recolección de la orina de 24 horas y la «normalidad» del valor excretado del soluto. La calidad de la recolección de la orina de 24 horas se calificó según lo prescrito por Ghazali et al.^{22,23}

Para cada sustancia se construyó el correspondiente término IndEx colocando en el denominador indistintamente el valor OCre obtenido por ensayo directo de la muestra de orina, u OCre predicho de la densidad urinaria según la fórmula (6). IndEx se transformó en la excreción urinaria del soluto predicha para 24 horas, según la fórmula (9).

La «normalidad» del valor excretado del soluto se calificó como sigue: proteínas totales: < 0.15 g.24 horas⁻¹; albúmina: < 30 mg.24 horas⁻¹; calcio: < 4 mg.kg⁻¹.24 horas⁻¹; magnesio: < 122 mg.24 horas⁻¹; y uratos: < 450 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 sustancias estudiadas se estableció mediante el test «t» de Student para muestras apareadas.²⁴ La comparabilidad de los resultados de la excreción urinaria del soluto estimada a través de

una u otra estrategia se evaluó con técnicas de regresión lineal basadas en los mínimos cuadrados.²⁴ Según fuera la 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 de la sustancia mediante uno u otro método se examinó con el test de McNemar.²⁴ En todo momento se empleó un nivel menor de 5% para denotar como significativo el hallazgo estadístico.²⁴

RESULTADOS

El *cuadro I* muestra las características demográficas, antropométricas y bioquímicas de la serie de estudio. Predominaron los varones sobre las mujeres. La edad promedio osciló entre 10.3 y 11.9 años. El sujeto se presentó con una talla promedio de entre 142.7 y 147.6 centímetros y un peso promedio de entre 37.4 y 45.1 kilogramos. Las colecciones de 24 horas oscilaron entre 0.887 y 1.089 litros.

El *cuadro II* muestra los resultados del ensayo de las muestras de orina, junto con los valores observados de la excreción urinaria de las sustancias estudiadas y los predichos a partir de IndEx. Debe señalarse que la frecuencia de colecciones adecuadas de 24 horas de orina fue < 50%, con la sola excepción de la determinación de magnesio. En todos los casos analizados, la excreción urinaria de la sustancia 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).

Cuadro I. Datos demográficos, antropométricos y bioquímicos de los pacientes incluidos en la serie de estudio, distribuidos según la sustancia estudiada.

Sustancia	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	417.270 ± 1,078.000
Albúmina	50/53	11.4 ± 4.5	144.5 ± 24.5	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 ± 19.1	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 de 2014.

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

Sustancia	Número de casos	Adecuación de las orinas [¶]	Excreción urinaria, observada [¥]	IndEx Índice de excreción, observada	ExMet Excreción urinaria, estimada [£]
			mg.24 horas ⁻¹	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 [§]
Magnesiuria 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 [§]

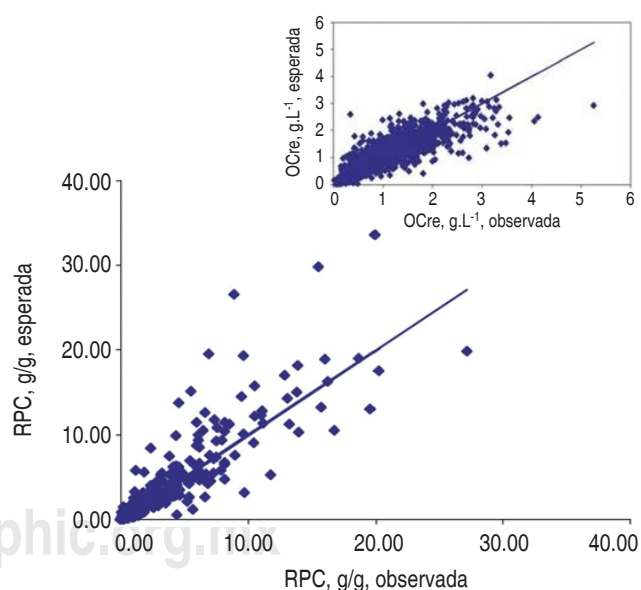
[¶] Adecuación expresada como el porcentaje de las orinas recogidas adecuadamente respecto del total de casos recuperados. [¥] Concentración determinada después del ensayo de la colección de 24 horas. [£] Concentración predicha del índice de excreción de la sustancia en una muestra única de orina, de acuerdo con las fórmulas presentadas previamente. [§] 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 de 2014.

La figura 3 muestra el comportamiento de la relación proteínas-creatinina predicha de la densidad urinaria, según las fórmulas anteriormente expuestas. La recta ajustada de comparación de métodos fue de la forma $y = 0.0036 + 1.067 \cdot x$ (n = 1,834; $r^2 = 0.819$; error estándar de la regresión s = 1.06).

El cuadro III muestra los resultados del ensayo de la densidad de las muestras de orina y la determinación de creatinina urinaria, junto con los valores estimados de OCre e IndEx para cada una de las sustancias estudiadas y los de excreción urinaria predichos de IndEx. Los valores de la densidad de las muestras de orina convergieron alrededor de 1.011 UA.

Los valores de OCre fueron significativamente mayores que los obtenidos experimentalmente, excepción hecha de la determinación de uratos. Pese a ello, los valores de IndEx fueron similares a los construidos con OCre como denominador, con excepción de las determinaciones de proteínas totales y albúmina.

La excreción urinaria de la sustancia predicha de IndEx fue significativamente mayor que la observada con las colecciones de 24 horas de orina, con excepción de las determinaciones de proteínas totales y magnesiuria. Estas diferencias desaparecieron



Tamaño de la serie: 1,834 sujetos.

Figura 3. Comportamiento de la relación proteínas-creatinina predicha de la densidad urinaria. Recuadro: comparación de los valores observados de creatinuria y los esperados de la densidad urinaria. La relación RPC se expresa en gramos versus gramos.

Cuadro III. Resultados del ensayo de la densidad de las muestras de orina, junto con los valores observados y predichos de la creatinuria, los valores del índice de excreción (IndEx) de la sustancia estimados empleando la creatinuria predicha como denominador del índice y los valores estimados de excreción urinaria de la sustancia.

Sustancia	Número de casos	Superficie corporal	OCre, observada	Densidad urinaria	OCre, esperada	IndEx Índice de excreción estimado	ExMet Excreción urinaria, estimada
		m ²	g.L ⁻¹	UA	g.L ⁻¹	Unidades de masa de sustancia/creatinuria estimada	mg.24 horas ⁻¹
Proteinuria de 24 horas	173	1.33 ± 0.32	0.69 ± 0.43	1.011 ± 0.005	0.78 ± 0.43 § t = + 4.998	690.00 ± 1,660.00 § t = -2.897	560.00 ± 1,510.00
Albuminuria, de 24 horas	103	1.33 ± 0.39	0.67 ± 0.43	1.011 ± 0.005	0.81 ± 0.45 § t = + 5.983	75.03 ± 90.78 § t = -3.126	52.06 ± 56.02 § t = + 3.151
Calciuria de 24 horas	130	1.22 ± 0.31	0.76 ± 0.38	1.013 ± 0.005	0.81 ± 0.45 § t = + 2.412	0.20 ± 0.14	135.36 ± 93.77 § t = + 3.077
Magnesuria de 24 horas	60	1.21 ± 0.30	0.87 ± 0.43	1.0148 ± 0.006	0.94 ± 0.51 § t = + 2.042	0.10 ± 0.05	67.50 ± 32.83
Uricosuria de 24 horas	120	1.23 ± 0.30	0.77 ± 0.39	1.010 ± 0.006	0.84 ± 0.57 t = + 3.181	0.53 ± 0.38	370.91 ± 224.25 § t = + 2.230

§ Valor del test «t» de Student para la comparación de medidas 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 de 2014.

cuando el análisis estadístico se restringió a aquellas colecciones adecuadas de 24 horas de orina (datos no mostrados).

La *figura 4* muestra el comportamiento de la proteinuria de 24 horas predicha del uso de $\overline{\text{IndEx}}$. Se comprobó la linealidad de la equivalencia entre los valores observados y predichos de proteinuria de 24 horas en el rango de interés biomédico.

El *cuadro IV* muestra los resultados del estudio de comparación de los métodos empleados en la aproximación de la excreción urinaria de una sustancia. La inclusión de $\overline{\text{IndEx}}$ en la fórmula de predicción de la excreción urinaria trajo consigo un menor coeficiente de determinación y un mayor error típico de regresión, indicando con ello una mayor variabilidad analítica. Asimismo, el uso de $\overline{\text{IndEx}}$ produjo valores mayores del intercepto de la recta de comparación de métodos y una menor pendiente del modelo lineal. La exactitud analítica estimada de la pendiente de la recta de comparación de métodos fue de entre 79.1% (para la magnesuria de 24 horas) y 93.2% (calciuria de 24 horas).

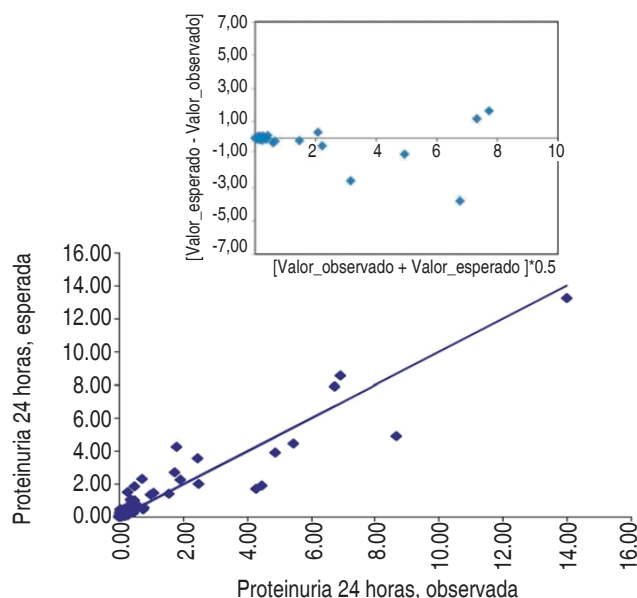
El *cuadro V* muestra la frecuencia de valores anómalos devueltos por uno u otro método de determinación de la excreción urinaria de la sustancia. Es de llamar la atención

que, sin importar el método, la frecuencia de valores anómalos fuera similar en cada una de las sustancias ensayadas después del uso de $\overline{\text{IndEx}}$.

Finalmente, la *figura 5* muestra el resultado de la albuminuria de 24 horas determinado mediante las estrategias de cálculo desarrolladas en este trabajo y otros anteriores. Se comprueba que, sin importar la estrategia adoptada, los valores estimados de albuminuria de 24 horas convergen con los obtenidos del ensayo de colecciones de 24 horas de orina.

DISCUSIÓN

Este trabajo extiende, amplía y culmina otros anteriores dedicados a explorar la utilidad diagnóstica y clínica de estrategias alternativas de estimación de la excreción urinaria de una sustancia a partir del índice de excreción de la misma.^{6,10} En esta ocasión se ha presentado la utilidad de la creatinina urinaria predicha a partir de la densidad de la orina cuando se emplea como el denominador en la construcción del $\overline{\text{IndEx}}$. Se demostró que los valores observados y predichos de la excreción urinaria de la sustancia fueron equivalentes en el rango analítico de interés; la exactitud analítica promedio fue mayor de 80%



Tamaño de la serie: 76 casos.

Figura 4. Comportamiento de la proteinuria de 24 horas predicha de la densidad urinaria. Los casos presentados se corresponden con aquellos calculados con colecciones adecuadas de 24 horas de orina. Recuadro: gráfico Bland-Altman para las diferencias entre los valores observados y esperados de proteinuria de 24 horas. Los valores de proteinuria de 24 horas se expresan en g.24 horas⁻¹.

y que la frecuencia de valores anómalos de excreción urinaria de la sustancia fue similar independientemente de la estrategia de cálculo empleada.

Llegado este punto, se hace necesario discutir varias cuestiones relativas a la evaluación de métodos analíticos alternativos a los existentes en uso. La comparabilidad de los métodos (en la que uno es el de aplicación corriente y el otro se tiene como alternativo y que se pretende sustituya a aquél) se examina en tres dominios: analítico, estadístico y diagnóstico; respectivamente.²⁵ Se esperaría por supuesto que los métodos objetos de comparación devolvieran resultados semejantes (por no decir idénticos); pero este presupuesto raramente se alcanza debido al error intrínseco de los métodos *per se*, lo que hace que las observaciones obtenidas no sean del todo equivalentes como uno desearía.²⁶

En este mismo dominio cabría discutir la conveniencia del método «de referencia» para el ejercicio de comparación. No debe pasarse por alto la extraordinaria variabilidad analítica de las determinaciones hechas en colecciones de 24 horas de orina, lo que afectaría sensiblemente la jerarquía analítica del cálculo de la excreción urinaria de una sustancia cuando se recurre a este método «independiente» o «de referencia».¹

Sobre el dominio analítico de la comparación de métodos se superpondría el estadístico. La demostración

Cuadro IV. Resultados del estudio de comparación entre los métodos empleados en la determinación de la excreción urinaria de la sustancia estudiada. Para este análisis estadístico, sólo se utilizaron los resultados obtenidos con las colecciones adecuadas de 24 horas de orina.

Sustancia		Número de casos	Coefficiente de determinación, r ²	Error típico de la regresión, s	Intercepto	Pendiente
Proteinuria de 24 horas	IndEx	76	0.9787	0.2745	-0.028	1.1266 †
	Creatinuria	76	0.8703	0.5493	+0.013	0.8601 †
Albuminuria de 24 horas	IndEx	42	0.9004	10.2715	-3.537	1.1260 †
	Creatinuria	42	0.7915	12.5432	+0.973	0.8908 †
Calciuria de 24 horas	IndEx	63	0.9082	28.2783	+9.995	0.9817 †
	Creatinuria	63	0.8360	37.3847	+11.376	0.9316 †
Magnesuria de 24 horas	IndEx	32	0.8445	8.5335	+21.537 §	0.7060 †
	Creatinuria	32	0.6509	16.3123	+16.7431 §	0.7907 †
Uricosuria de 24 horas	IndEx	59	0.8501	71.9943	+75.7034 §	0.8600 †
	Creatinuria	59	0.7110	103.0173	+78.2526 §	0.8104 †

§ 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 de 2014.

¹ La calidad de la colección de 24 horas de orina podría evaluarse por contrastación de los valores observados de creatinuria de 24 horas contra los esperados según la edad, la talla o el peso del sujeto, pero debe alertarse que estas salvaguardas han sido derivadas de poblaciones anglosajonas y su validez local no ha sido verificada.

Cuadro V. 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 de la sustancia. Se muestran los resultados observados con colecciones adecuadas de 24 horas de orina.

Sustancia	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 la Creatinuria a partir de IndEx
Proteinuria de 24 horas	76	28 [36.8]	27 [35.5] ¶	27 [35.5] ¶
Albuminuria de 24 horas	42	21 [50.0]	20 [47.6] ¶	19 [45.2] ¶
Calciuria de 24 horas	63	24 [38.1]	29 [46.0] ¶	27 [42.9] ¶
Magnesuria de 24 horas	32	2 [6.3]	0 [0.0] §	1 [3.1] ¶
Uricosuria de 24 horas	59	14 [23.7]	17 [28.8] ¶	11 [18.6] ¶

¶ $p > 0.05$ para el test de McNemar de la concordancia entre los valores observados y predichos de la excreción urinaria de la sustancia. § 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.

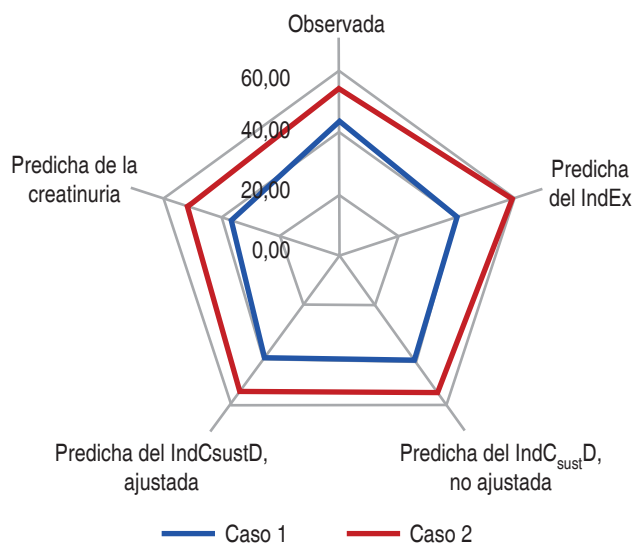


Figura 5. Comparabilidad de los resultados de la albuminuria de 24 horas obtenidos mediante diferentes estrategias de cálculo. Caso 1: preadolescente del sexo masculino y 12 años de edad, con una talla de 161 centímetros y 46.5 kilogramos de peso. Caso 2: preadolescente del sexo femenino y 12 años de edad, con una talla de 156 centímetros y 50 kilogramos de peso.

de la equivalencia de un método con otro (como para aconsejar la sustitución del segundo por el primero) descansa en técnicas estadísticas que se concibieron para otros fines.²⁷ Podrían hacerse hipótesis en torno a si los

métodos fueran equivalentes entre sí, los valores promedio obtenidos con cada uno de ellos serían iguales, más allá del error inter-método. Pero basta que un número crítico de diferencias inter-método ocurran en la misma dirección (sin importar el tamaño de las mismas) para que un test t de Student para muestras apareadas devuelva un valor significativo del estadígrafo.

Las técnicas de regresión lineal basadas en los mínimos cuadrados ordinarios han sido usadas una y otra vez para evaluar la equivalencia de dos métodos en el rango analítico de interés.²⁸ Pero debe recordarse que los mínimos cuadrados ordinarios tal vez no sean tan eficaces como para devolver estimados no sesgados de los parámetros del modelo lineal ajustado y que son precisamente los que señalan la presencia (o no) de errores sistemáticos incorporados a los resultados en comparación.^{29,30}

Tampoco debe olvidarse que el rango de observaciones incorpora el intervalo de valores esperados de la sustancia en cuestión bajo la «normalidad» biológica y que suele ser una pequeña parte de tal rango. En definitiva, si el resultado obtenido con el método alternativo es «patológico» (léase también «anormal»), poco importa que difiera mucho o poco del observado con el método de uso cotidiano.

Asimismo, debe mencionarse que la cuantía del error permisible (analíticamente hablando) no tiene por qué coincidir con el que se aceptaría con fines diagnósticos. Se ha reportado que el médico practicante puede aceptar un error hasta de 20% sin que objete la calidad del resultado

puesto a su disposición.³¹ En este punto, se ha visto que la exactitud analítica de las estrategias alternativas de estudio de la excreción urinaria de una sustancia supera el valor prefijado de 80% como aceptable diagnósticamente.³²

Para concluir y dado que, en definitiva, el médico practicante dicotomiza conscientemente el resultado analítico como «normal» versus «anormal» (o lo que es igual, «esperado» versus «patológico»), entonces para el ejercicio de comparación de métodos la connotación diagnóstica del resultado tendría mayor relevancia que la forma numérica que adopte. Así, la comprobación de que la frecuencia de valores patológicos de la sustancia excretada es la misma, independientemente de la estrategia de cálculo adoptada, es la mejor evidencia disponible de la utilidad de las estrategias alternativas discutidas en este trabajo y los precedentes.

CONCLUSIONES

Se ha demostrado la utilidad clínica y diagnóstica de la predicción de la excreción urinaria de una sustancia a partir de la creatinuria estimada de la densidad de la orina. Se obtuvo una exactitud analítica > 80% en el rango analítico de interés de la sustancia ensayada. La frecuencia de valores anómalos observada con esta estrategia alternativa de cálculo no fue diferente de la propia de las colecciones de 24 horas de orina. Grupos básicos de trabajo y médicos practicantes deberán evaluar, a través de estudios ulteriores, la aceptación de estas estrategias alternativas.

ADDENDUM

Una calculadora que proporciona las estimaciones descritas 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

- Bingham SA, Williams R, Cole TJ, Price CP, Cummings JH. Reference values for analyses of 24-h urine collections known to be complete. *Ann Clin Biochem.* 1988; 25: 610-619.
- Dyer AR, Greenland P, Elliott P, Davíglus ML, Claeys G, Kesteloot H et al. Evaluation of measures of urinary albumin excretion in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 1122-1131.
- Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983; 287 (6397): 929-932.
- Okada S, Tanokuchi S, Ichiki K, Ishii K, Hamada H, Ota Z. Significance of urinary albumin index in the urine collected arbitrarily in the morning. *Acta Med Okayama.* 1992; 46: 165-168.
- Wu HY, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, Wu KD et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs. ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014; 174: 1108-1115.
- 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.
- Filler G, Yasin A, Medeiros M. Methods of assessing renal function. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29: 183-192.
- 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.
- Moore Jr RR, Hirata-Dulas CA, Kasiske BL. Use of urine specific gravity to improve screening for albuminuria. *Kidney Int.* 1997; 52: 240-243.
- Salabarría-González JR, Santana-Porbén S, Liriano-Ricabal MR. Excreción urinaria de una sustancia predicha de la densidad urinaria. *Rev Latinoam Patol Clín Med Lab.* 2015; 62 (3): 163-173.
- Esquivel-Lauzurique M, Rubí-Álvarez A. Valores de peso para la talla en niños y adolescentes de 0 a 19 años, Cuba, 1982. *Rev Cubana Pediatr.* 1989; 61: 833-848.
- Esquivel M, Rubí A. Curvas nacionales de peso para la talla; su interpretación y uso en la evaluación del estado de nutrición. *Rev Cubana Pediatr.* 1985; 57: 377-383.
- 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.
- 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.
- Microalb-Látex. Juego de reactivos para la determinación de albúmina en muestras de orina. Manual del usuario. Registro número 0308-15. Helfa Diagnósticos. La Habana. Cuba.
- Michalylova V, Ilkova P. Photometric determination of microamounts of calcium with arsenazo III. *Anal Chim Acta.* 1971; 53: 194-198.
- Kisner HJ, Koch TR, Knoblock EC. Determination of serum and urine magnesium with a centrifugal analyzer. *Clin Chem.* 1983; 29: 2120-2121.
- Gochman N, Schmitz JM. Automated determination of uric acid, with use of an uricase-peroxidase system. *Clinical Chemistry.* 1971; 17: 1154-1159.
- 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 publicado originalmente en alemán].
- Ghazali S, Barrat TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch Dis Child.* 1974; 49: 97-101.
- 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.
- Santana-Porbén S, Martínez-Canalejo H. Manual de procedimientos bioestadísticos. 2a edición. Madrid: EAE Editorial Académica Española; 2012. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625.

25. Jensen AL, Kjelgaard-Hansen M. Method comparison in the clinical laboratory. *Vet Clin Pathol*. 2006; 35: 276-286.
26. Atkinson G, Nevill AM. Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Medicine*. 1998; 26: 217-238.
27. Fraser CG, Petersen PH. Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. *Clin Chem*. 1999; 45: 321-323.
28. Stöckl D, Dewitte K, Thienpont LM. Validity of linear regression in method comparison studies: Is it limited by the statistical model or the quality of the analytical input data? *Clin Chem*. 1998; 44: 2340-2346.
29. Delgado-Ramos A, Ramos-Salazar R, Martínez-Canalejo H, Santana-Porbén S. Procederes de regresión lineal como soluciones al problema de la comparación de métodos. I. Errores analíticos constantes e iguales. *Contacto Químico (Michoacán)*. 2007; 2 (6): 21-23. Reimpreso en: *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr*. 2010; 20: 152-167.
30. Ramos-Salazar R, Delgado-Ramos A, Martínez-Canalejo H, Santana-Porbén S. Procederes de regresión lineal como soluciones al problema de la comparación de métodos. II. Errores analíticos constantes pero diferentes. *Rev Cubana Aliment Nutr*. 2010; 20: 338-350. Reimpreso de: *Rev Mex Patol Clín*. 2001; 48: 223-232.
31. Obuchowski N. Testing for equivalence of diagnostic tests. *Am J Roentgenol*. 1997; 168:13-7.
32. Stroobants AK, Goldschmidt HMJ, Plebani M. Error budget calculations in laboratory medicine: Linking the concepts of biological variation and allowable medical errors. *Clin Chim Acta*. 2003; 333: 169-176.