

Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana.

## NITRÓGENO UREICO URINARIO ESTIMADO DEL ÍNDICE DE EXCRECIÓN UREA-CREATININA CONSTRUIDO PARA UNA MUESTRA ÚNICA DE ORINA

Lauren García Arévalo<sup>1</sup>, Sergio Santana Porbén<sup>2</sup>.

### RESUMEN

**Justificación:** El metabolismo es el proceso mediante el cual se ponen en movimiento los nutrientes contenidos en los alimentos, gracias a la actividad de las células y los tejidos, y se produce un recambio continuo de las estructuras celulares. El nitrógeno aportado por la urea que aparece en la orina puede ser un indicador de la actividad metabólica del sujeto. **Objetivo:** Evaluar la efectividad del índice urea-creatinina (IUrOCr) construido para una muestra única de orina como estimador de la excreción urinaria del nitrógeno ureico (NUU). **Diseño del estudio:** Analítico, prospectivo, observacional. **Serie de estudio:** El índice UrOCr (mg/g) se construyó con muestras únicas de orina obtenidas de 154 sujetos (*Hombres:* 37.7%; *Edades*  $\geq 60$  años: 31.1%) que atravesaban diferentes etapas del proceso diagnóstico en el Hospital Clínico-quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba) entre Octubre del 2013 y Octubre del 2014 (ambos meses incluidos). El NUU esperado para una colección de 24 horas se predijo del índice UrOCr expresado como una fracción de la excreción esperada de creatinina, y después de ajustado según la talla del sujeto. La exactitud de los valores predichos del NUU se comparó con los obtenidos en colecciones de 24 horas. **Resultados:** El NUU predicho del índice UrOCr fue comparable con el observado en las colecciones de 24 horas: *Predicho:*  $8.5 \pm 4.7$  g.24 horas<sup>-1</sup> vs. *Observado:*  $8.5 \pm 4.7$  g.24 horas<sup>-1</sup> ( $t = -0.022$ ;  $p > 0.05$ ; test para medias apareadas). La frecuencia de valores de NUU  $> 5$  g.24 horas<sup>-1</sup> fue independiente del método empleado de determinación del NUU: *Predicho:* 78.6% vs. *Observado:* 76.6% ( $p > 0.05$ ; test de McNemar para observaciones apareadas). **Conclusiones:** La predicción del NUU a partir del índice UrOCr construido para muestras únicas de orina es un opción válida para la evaluación del metabolismo nitrogenado en el sujeto hospitalizado. **García Arévalo L, Santana Porbén S. Nitrógeno ureico urinario estimado del índice de excreción urea-creatinina construido para una muestra única de orina. RCAN Rev Cubana Aliment 2015;25(2):314-326. RNP: 221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: Nitrógeno ureico urinario / Índice Urea-Creatinina / Muestra única de orina / Metabolismo nitrogenado.

<sup>1</sup> Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado de Laboratorio Clínico. <sup>2</sup> Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Asistente. Máster en Nutrición en Salud Pública.

Recibido: 5 de Agosto del 2015. Aceptado: 12 de Octubre del 2015.

Lauren García Arévalo. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital “Carlos Juan Finlay”. Avenida 31 y Calle 114. Marianao. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: [lgarevalo@infomed.sld.cu](mailto:lgarevalo@infomed.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

El metabolismo es el proceso mediante el cual se ponen en movimiento los nutrientes contenidos en los alimentos, gracias a la actividad metabólica de las células y los tejidos, a la vez que se produce el recambio continuo de las estructuras celulares.<sup>1-2</sup> Los cambios que ocurren en el contenido del nitrógeno corporal son los más estudiados. El nitrógeno de origen dietético, incorporado principalmente con las proteínas alimentarias, pasa a formar parte de proteínas corporales que cumplen funciones biológicas importantes (enzimas, hormonas, anticuerpos, entre otras), o constituyen estructuras celulares y tisulares como los receptores de membranas, los tejidos de sostén (como el colágeno), el músculo esquelético, entre otras muchas más.<sup>3</sup>

Los aminoácidos que componen estas proteínas estructurales | funcionales se renuevan continuamente. Los aminoácidos retirados son degradados hasta el  $\alpha$ -cetoácido correspondiente y un grupo amino.<sup>4</sup> El grupo amino se conjuga con otro similar en el hígado dentro del ciclo de la urea, y ésta, a su vez, es captada por el riñón, donde finalmente es filtrada libremente.<sup>5</sup>

Los aminoácidos incorporados a la sangre desde el tracto gastrointestinal se usan no solo para la síntesis tisular de proteínas, sino también en la producción *de novo* de glucosa, o la generación directa de energía cuando sirven como sustratos del metabolismo oxidativo.<sup>1-5</sup> En estos dos últimos casos, el organismo solo aprovecha el esqueleto carbonado del aminoácido. El nitrógeno residual (que está incorporado dentro del grupo amino que se separa de aquel) se elimina en la orina en forma de urea.

La urea representa entre el 80 – 90% del nitrógeno urinario.<sup>6-9</sup> En condiciones normales, y tratándose de un sujeto no estresado metabólicamente, las pérdidas urinarias de nitrógeno ureico suelen ser de 5

gramos en 24 horas. Luego, la excreción urinaria de nitrógeno ureico constituye una herramienta indispensable en la comprensión del estado metabólico del ser humano en los diferentes procesos de salud y enfermedad, y en consecuencia un indicador valioso del estado de la vertiente catabólica del metabolismo celular y tisular.<sup>6-9</sup>

La excreción urinaria de nitrógeno ureico puede indicar la intensidad del catabolismo proteico: las pérdidas nitrogenadas serán mayores mientras más intenso sea el estrés metabólico propio de la enfermedad.<sup>10-12</sup> Asimismo, diferentes situaciones clínicas podrían resultar en diversos ritmos de excreción de nitrógeno ureico urinario.<sup>10-12</sup> La hipercatabolia así establecida pudiera identificar a los enfermos en riesgo de complicarse, e incluso de fallecer.<sup>10-12</sup> Un pobre recambio proteico resultante de un intenso catabolismo no solo resulta en depleción significativa de los tejidos magros, sino también en un riesgo incrementado de complicaciones (la muerte incluida).<sup>10-12</sup>

A pesar de la utilidad clínica de la excreción urinaria del nitrógeno ureico (NUU), tal y como se ha expuesto más arriba, sigue siendo un desafío la determinación de este indicador del catabolismo nitrogenado en un ámbito hospitalario.<sup>13-16</sup> La exactitud de la determinación del NUU depende estrictamente de la calidad de la colección de la orina propia de un día en la vida del enfermo. Colecciones incompletas de orina resultan en estimados del NUU no útiles para el diagnóstico clínico y metabólico. El 60% de las colecciones de 24 horas de orinas son incompletas, por numerosos factores.

La recolección de orina durante 24 horas es engorrosa, tanto para el paciente como para el personal de salud, y exige una elevada capacidad de cooperación y disciplina por parte de los dos para asegurar la exactitud del proceder. Para el propio paciente, en muchas ocasiones la colección

resulta incompleta, ya sea por olvido, por derramamiento accidental a la hora de verter la orina en el frasco colector, o por pérdidas involuntarias durante el acto del baño o la defecación. En otras ocasiones, la ausencia de instrucciones claras sobre el procedimiento, o el no prestarle la importancia que merece, atentan contra la exactitud de la colección.

En lo que respecta al personal de salud, puede ocurrir que la indicación de la colección no se cumple, o que se le suministre al paciente el colector inadecuado, o que se violen las normas relativas a la conservación de la colección hasta el momento de la entrega en el servicio de Laboratorio Clínico. No se puede pasar por alto las dificultades técnicas a la hora de transportar varios frascos contentivos de las colecciones obtenidas de otros tantos pacientes, lo que incrementa el riesgo de derramamiento y/o pérdidas durante el acto de la transportación.

Por otro lado, existe rechazo al trasiego con muestras de orina, al percibir las como transmisoras de enfermedades y otros riesgos biológicos. Por último, el estado observado del NUU reflejará lo ocurrido 24 horas después de los hechos que el médico de asistencia (y por extensión, el grupo básico de trabajo) debe enfrentar y solucionar. Ello introduce una latencia entre la situación clínico quirúrgica que atraviesa el paciente y la actuación del personal de salud, lo que puede afectar la efectividad terapéutica. Sería de desear la obtención de un valor del NUU que refleje lo que está ocurriendo en el paciente en el momento del muestreo.

Todas estas cuestiones obligan a explorar alternativas para sustituir el uso de colecciones de orinas de 24 horas en la determinación de NUU. Entre ellas, se puede mencionar la determinación del nitrógeno ureico en muestras de orina tomadas a intervalos horarios, y el uso del valor promedio de estos resultados como un

estimado del nitrógeno ureico excretado para 24 horas.<sup>17-19</sup>

La predicción del NUU a partir de un índice urea/creatinina (UrCr) construido con muestras únicas de orina parece ser una propuesta interesante, a semejanza de otras soluciones ensayadas para la excreción diaria de proteínas totales y calcio.<sup>20</sup> Si se asume que el índice UrCr en una muestra de orina obtenida en cualquier momento del día es un estimado de este índice cuando se obtiene para una colección de 24 horas, entonces el índice UrCr muestral, corregido para la excreción de creatinina esperada para el sujeto, puede ser un buen estimador del NUU que se determinaría si se recurre a una colección de 24 horas. Si ello fuera posible, se podría tener una mejor comprensión de diversos procesos metabólicos en el mismo momento en que están ocurriendo, además de un mejor flujo de trabajo en el aseguramiento diagnóstico del paciente.

Con estas premisas anotadas es que se ha conducido el presente estudio que ha servido para evaluar la efectividad del índice UrCr como predictor del NUU esperado para un día en la vida de un sujeto.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño del estudio:** Prospectivo, observacional, analítico.

**Serie de estudio:** Fueron elegibles para participar en este estudio los pacientes de uno u otro sexo atendidos en el Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba) entre Octubre del 2013 y Octubre del 2014 que cumplieron los criterios de inclusión avanzados en el diseño experimental. Estos pacientes representaron tanto los que acudieron a las consultas externas de los servicios del hospital, como los que fueron ingresados para el completamiento del proceso diagnóstico.

**Criterios de inclusión:** Edades mayores de 18 años, con una función renal preservada. Si el caso fuera de la presencia

de alteraciones de la función renal: Se requirió que el filtrado glomerular sea conocido y estable. Completamiento de los procedimientos analíticos propuestos en el diseño experimental, incluida la obtención de una colección de 24 horas de orina. Consentimiento en participar en el estudio.

**Criterios de exclusión:** Pacientes menores de 18 años, y que no consintieron en participar en la investigación.

**Criterios de salida del ensayo después de la inclusión en el mismo:** Pacientes que no desearon continuar en el estudio, en los que la recolección de la muestra de 24 horas fue incompleta, que se presentaron con afectación importante de la función renal, y en los que no se pudieron completar los procedimientos del estudio.

De cada paciente se obtuvieron el sexo (Masculino/Femenino), la edad (como años cumplidos), el color de la piel (Blanca, Negra, Mestiza, Otras), la Talla (centímetros), y el Peso (kilogramos). El Índice de Masa Corporal (IMC,  $\text{Kg.m}^{-2}$ ), y la Superficie corporal (SC,  $\text{m}^2$ ) se calcularon con los valores corrientes de la Talla y el Peso.

**Determinación de la excreción diaria de NUU a partir de la colección de 24 horas de orina:** Las cantidades excretadas de NUU en la colección obtenida de 24 horas de orina se determinaron mediante las ecuaciones 1-2. Se hace notar que una molécula de urea ( $\text{PM} = 60 \text{ g.mol}^{-1}$ ) contiene 28 gramos de nitrógeno por cada mol de la sustancia. Las muestras de orina se diluyeron 1:20 con agua destilada antes del ensayo.

$$\text{Urea, mg.24 horas}^{-1} = \text{Urea, mmol.L}^{-1} * 60.06 * \text{Volumen, mL} * 0.001 \quad (1)$$

$$\text{NUU, g.24 horas}^{-1} = \text{Urea, mg.24 horas}^{-1} * 0.47 * 0.001 \quad (2)$$

El completamiento de la colección de 24 horas de orina se evaluó de la cantidad excretada de creatinina de acuerdo con Walser.<sup>21</sup>

**Construcción del índice de excreción Urea/Creatinina, y su conversión en unidades excretadas de NUU:** En un día diferente del destinado a la obtención de la colección de 24 horas de orina, se recogió la primera orina de la mañana en recipientes apropiados para ello. Entre un momento y otro de la recogida de las muestras transcurrieron (a lo sumo) 72 horas. Las muestras de orina se diluyeron 1:20 con agua destilada antes del ensayo.

Para cada muestra recogida de orina se determinaron las concentraciones de urea y creatinina. Las unidades de sustancia ( $\mu\text{mol.L}^{-1}$ ) de la creatinina urinaria (OCre) se convirtieron en unidades de masa ( $\text{g.L}^{-1}$ ) mediante la ecuación 3:

$$\text{OCre, g.L}^{-1} = \text{OCre, } \mu\text{mol.L}^{-1} * 0.113 * 0.001 \quad (3)$$

Las unidades de sustancia ( $\mu\text{mol.L}^{-1}$ ) de la urea urinaria (Ur) se convirtieron en unidades de masa ( $\text{g.L}^{-1}$ ) mediante la ecuación 4:

$$\text{Urea, g.L}^{-1} = \text{Urea, mmol.L}^{-1} * 60.06 * 0.001 \quad (4)$$

El índice UrOCre se construyó como se muestra en la ecuación 5:

$$\text{IndUrOCre} = \frac{\text{g}}{\text{g}} = \frac{[\text{Urea, g.L}^{-1}]}{[\text{OCre, g.L}^{-1}]} \quad (5)$$

El Índice UrOCre se convirtió en unidades excretadas de urea mediante la ecuación 6:

$$\text{Urea, g.24 horas}^{-1} = \text{IndUrOCre} * Q \quad (6)$$

En la ecuación anterior: Q: cantidad excretada de creatinina esperada para un día en la vida del sujeto. El término Q puede en la ecuación 6 puede aproximarse de la talla del sujeto, como muestra la ecuación 7:

$$\text{Urea, g.24 horas}^{-1} = \text{IndUrOCre} * \{[\chi * \text{Talla, cm}] + \phi\} \quad (7)$$

En la ecuación anterior,  $\chi$ ,  $\phi$  son parámetros dependientes del sexo del sujeto que modifican la excreción diaria esperada de creatinina según la Talla,<sup>22</sup> tal y como se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros empleados en la construcción de la ecuación predictiva de la urea excretada en 24 horas de acuerdo con la talla del sujeto.

Sexo	$\chi$	$\phi$
Masculino	17.0	-1664.3
Femenino	22.0	-2679.5

Fuente: Referencia [22].

Finalmente, el NUU se obtuvo en dos pasos, primero, a partir de las cantidades excretadas de urea predichas según la ecuación 7, y después de la conversión de estas cantidades en NUU, tal y como se describió en la ecuación 2 expuesta más arriba.

**Determinaciones analíticas:** La creatinina urinaria se obtuvo mediante una versión cinética de la reacción de Jaffé,<sup>23</sup>

instalada en un autoanalizador HITACHI COBAS 501 (Boehringer-Manheim, Alemania).

El contenido de urea en las muestras de orina se midió mediante un método cinético que comprende la escisión enzimática de la urea acoplada a la conversión del ácido  $\alpha$ -cetoglutarico en ácido glutámico mediante la incorporación del grupo amonio escindido.<sup>24</sup>

**Aspectos bioéticos:** Se le informó a cada paciente de forma verbal y por escrito de los objetivos del estudio, el carácter no invasivo, sus beneficios potenciales, los derechos que le asistirían de la inclusión en el mismo, y de la voluntariedad de participar en él, o abandonarlo cuando así lo entendieran. Aquellos pacientes que estuvieron de acuerdo en participar firmaron la correspondiente acta de consentimiento informado.

**Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:** Los datos demográficos, antropométricos y bioquímicos de los pacientes incluidos en la serie de estudio, junto con los volúmenes de las colecciones de 24 horas de orina, los valores obtenidos de la excreción urinaria de urea y NUU, y los del índice UrOCre, se anotaron en los formularios del estudio, y se ingresaron en un contenedor digital confeccionado con EXCEL versión 7.0 para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmont, Virginia, Estados Unidos).

Los resultados se redujeron hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias absolutas | relativas, porcentajes) en dependencia del tipo de la variable.

La existencia de diferencias entre el valor observado de NUU en una colección de 24 horas de orina y el predicho del índice UrOCre se evaluó mediante el test de comparaciones apareadas basado en la distribución t de Student.<sup>25</sup>

La comparabilidad entre los valores observados y estimados de NUU se evaluó mediante la correspondiente recta mínimo-cuadráticos de comparación de métodos.<sup>25</sup> Se evaluó si la pendiente de la recta fue o no equivalente a la unidad.<sup>25</sup>

Finalmente, la exactitud diagnóstica de la ecuación presentada para la predicción del NUU se evaluó mediante el test de McNemar para observaciones apareadas.<sup>25</sup> Para ello, los valores de NUU se dicotomizaron de la manera siguiente: *Esperados*:  $\leq 5 \text{ g.24 horas}^{-1}$ ; *Elevados*:  $> 5 \text{ g.24 horas}^{-1}$ ; respectivamente.

En todo momento se recurrió a una probabilidad del 5% para denotar como significativa la ocurrencia del evento de interés.<sup>25</sup>

## RESULTADOS

Durante la ventana de observación del estudio, se elaboraron 254 órdenes de colección de 24 horas de orinas. Se recuperaron 154 (60.6%) de ellas, y con las que se construyó la serie presente de estudio.

La Tabla 2 muestra las características demográficas y antropométricas de los pacientes estudiados. Predominaron las mujeres sobre los hombres. Fueron mayoría los sujetos de piel blanca. La edad promedio fue de  $49.7 \pm 16.6$  años. Los pacientes con edades  $\geq 60$  años representaron el 31.1% del tamaño de la serie de estudio. El IMC promedio fue de  $25.8 \pm 5.5 \text{ Kg.m}^{-2}$ .

La Tabla 3 muestra los resultados del ensayo de las colecciones de 24 horas de orina. El volumen promedio de la colección de 24 horas de orina fue de  $1,772.2 \pm 817.9$  mililitros.

La excreción urinaria (absoluta) promedio de creatinina fue de  $1,114.6 \pm 611.5 \text{ mg.24 horas}^{-1}$ . Después de corregida para el peso corporal del sujeto, la excreción urinaria (relativa) de creatinina promedio fue de  $16.1 \pm 8.1 \text{ mg.Kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ . Se

denotaron como “Adecuadas” el 50.6% de las colecciones obtenidas.

Las cantidades promedio de urea excretadas en la colección de 24 horas de orina fueron de  $18.1 \pm 9.9 \text{ g.24 horas}^{-1}$ . Las cantidades promedio de NUU determinadas en las colecciones de 24 horas de orina fueron de  $8.5 \pm 4.7 \text{ g.24 horas}^{-1}$ . El 76.6% de los sujetos estudiados tenía valores de  $\text{NUU} > 5 \text{ g.24 horas}^{-1}$ .

Tabla 2. Datos demográficos, antropométricos y bioquímicos de los pacientes incluidos en la serie de estudio.

Característica	Hallazgos
Sexo	Femenino: 96 [62.3] Masculino: 58 [37.7]
Color de la piel	Blanca: 108 [70.1] Negra: 15 [ 9.7] Mestiza: 31 [20.1]
Edad	< 60 años: 106 [68.8] $\geq 60$ : 48 [31.1]
Edad, años, media $\pm$ s	$49.7 \pm 16.6$
Talla, cm	$164.7 \pm 9.9$
Peso, Kg	$70.2 \pm 17.4$
IMC, $\text{Kg.m}^{-2}$	$25.8 \pm 5.5$

Tamaño de la serie: 154.

Fuente: Registros del estudio.

La Tabla 4 muestra los resultados del ensayo de las muestras únicas de orina. El índice UrOCre promedio fue de  $15.9 \pm 7.2 \text{ g.g}^{-1}$ . La excreción urinaria de Urea predicha del índice UrOCre fue similar a la observada en las colecciones de 24 horas de orina: *Predicha*:  $15.9 \pm 8.9 \text{ g.24 horas}^{-1}$  vs. *Observada*:  $18.1 \pm 9.9 \text{ g.24 horas}^{-1}$  ( $\Delta = -2.2$ ;  $p > 0.05$ ; test “t” de Student de comparación de muestras apareadas). Igualmente, las cantidades excretadas de NUU predichas mediante el índice UrOCre fueron equivalentes a las obtenidas con las colecciones de 24 horas: *Predichas*:  $7.5 \pm 4.0 \text{ g.24 horas}^{-1}$  vs. *Observadas*:  $8.5 \pm 4.7$

g.24 horas<sup>-1</sup> ( $\Delta = -1.0$ ;  $p > 0.05$ ; test "t" de Student de comparación de muestras apareadas).

Tabla 3. Resultados del ensayo de las colecciones de 24 horas de orina para la determinación de la creatinina, la urea y el nitrógeno ureico urinario.

Característica	Hallazgos
Volumen de orina	1,772.2 ± 817.9
Calidad de la colección	Adecuadas: 78 [50.6] No Adecuadas: 76 [49.4]
Creatinina urinaria, mg.24 horas <sup>-1</sup>	1,114.6 ± 611.5
Creatinina urinaria corregida para el peso, mg.Kg <sup>-1</sup> .24 horas <sup>-1</sup>	16.1 ± 8.1
Urea urinaria, g.24 horas <sup>-1</sup>	18.1 ± 9.9
Nitrógeno ureico urinario, g.24 horas <sup>-1</sup>	8.5 ± 4.7
NUU > 5 g.24 horas <sup>-1</sup>	76.6%

Tamaño de la serie: 154.

Fuente: Registros del estudio.

La frecuencia de valores elevados del NUU predicha mediante el índice UrOCre fue indistinguible de la obtenida con la colección de 24 horas de orina: *Predicha*: 74.7% vs. *Obtenida*: 76.6% ( $\Delta = -1.9$ ;  $p > 0.05$ ; test de comparación de proporciones apareadas).

La Figura 1 muestra el diagrama de comparación entre los métodos empleados en la determinación del NUU. Los estimados de los parámetros de la recta de comparación de métodos fueron como sigue: *Intercepto* = 6.55 ( $p < 0.05$ ); *Pendiente* = 0.10 ( $p > 0$ ; test de significación de la pendiente); *Coficiente r<sup>2</sup> de determinación* = 0.009; *Error estándar de la regresión* = 3.96.

La pendiente del gráfico de Bland-Altman fue de -0.273 ( $p > 0$ ; test de la significación de la pendiente). La calidad de la colección de orina de 24 horas no influyó

en el valor estimado de la pendiente del gráfico de Bland-Altman (datos no mostrados).

Finalmente, la Tabla 5 muestra la comparabilidad de los métodos empleados en la determinación del NUU después de que ambas series de datos fueran particionadas según el punto de corte empleado en la definición de la hipercatabolia. El 68.8% de los sujetos fueron clasificados correctamente de acuerdo con el *status* corriente del NUU ( $\chi^2 = 2.63$ ;  $p > 0.05$ ; test de McNemar para muestras apareadas).

## DISCUSIÓN

Este trabajo se ha conducido para evaluar la utilidad diagnóstica y clínica del índice de excreción UrOCre en la estimación del NUU de 24 horas como una alternativa a la colección de orinas de 24 horas. Se pudo demostrar que los valores obtenidos por ambos métodos fueron equivalentes entre sí y que, la proporción de casos correctamente diagnosticados fue mucho mayor que la de los casos mal diagnosticados.

El comportamiento de la recta de comparación de métodos no fue todo lo satisfactorio que se esperaba, ya que no devolvió los valores que se anticipaban, pero ello se puede explicarse debido al estrecho rango de las observaciones hechas, y la influencia (desproporcionada) de las recogidas inadecuadas de orinas de 24 horas.

El comportamiento de la pendiente de la recta de comparación de métodos (que fue menor de 1, cuando se hubiera esperado que estuviera cercana de ese valor) también podría ser explicado por la variabilidad propia del NUU, que puede variar (al menos numéricamente) de un día para otro. De hecho, si se considera el NUU predicho del índice UrOCre construido con los resultados de las colecciones de orina de 24 horas, la excreción promedio de NUU fue de  $9.07 \pm 3.8$  g.24 horas<sup>-1</sup>. No obstante, este valor no fue diferente (estadísticamente hablando) del

propio de la colección de 24 horas. La recta de comparación ajustada con los resultados observados en el mismo día del ensayo de la colección de 24 horas tampoco mejoró ostensiblemente. Así, se pudo afirmar que el estudio de comparación de métodos no pudo ser mejor por la calidad de las colecciones. Como quiera que el gráfico de Bland y Altman reveló que la diferencia entre ambos métodos fue constante, y no diferente de cero, en todo el rango de observaciones, se confirmó entonces la utilidad tanto analítica como diagnóstica del índice UrOCre en la estimación del NUU de 24 horas.

El uso del índice UrOCre puede ser ventajoso para la estimación del NUU de 24 horas porque puede ofrecer información casi en tiempo real del estado del metabolismo corporal y de la utilización del nitrógeno corporal. Se obvian las dificultades en la obtención de las orinas de 24 horas y se acorta el tiempo de latencia entre la orden del análisis y la satisfacción de la misma. Se espera entonces que se incremente la tasa de utilización del nitrógeno ureico en los ejercicios hospitalarios de evaluación nutricional y estudios metabólicos.

En este trabajo el índice de excreción UrOCre se ha corregido para el valor corriente de la Talla del paciente. Otros indicadores antropométricos globales, como el peso corporal, podrían emplearse para ajustar la excreción predicha de NUU. Incluso, se podría anticipar un modelo estadístico-matemático de predicción del NUU independiente del *status* antropométrico, de acuerdo con la edad, el color de la piel y el valor corriente de la creatinina sérica. Estos modelos incorporarían ecuaciones construidas con sujetos norteamericanos<sup>26-27</sup> para predecir la excreción de creatinina esperada en 24 horas.

El uso del índice de excreción UrOCre tendría otra aplicación interesante en la esfera analítica que sería la verificación de la corrección de la colección de 24 horas de

orina. Si la colección de orina reflejara la esperada para un día en la vida del sujeto, entonces el NUU calculado de las cantidades aparecidas en la colección debería converger con el predicho del índice UrOCre construido con los valores de los correspondientes analitos como se determinarían en la colección. De esta manera se aseguraría una calidad superior de la determinación del NUU (y otras sustancias) cuando se recurra a la colección de 24 horas.

Tabla 4. Resultados del ensayo de las colecciones de 24 horas de orina para la determinación de la creatinina, la urea y el nitrógeno ureico urinario

Característica	Hallazgos
Creatinina, $\mu\text{mol.L}^{-1}$	$9,992.8 \pm 8,458.9$
Urea, $\text{mmol.L}^{-1}$	$247.7 \pm 157.9$
Índice UrOCre, g/g	$15.9 \pm 7.2$
Urea, $\text{g.24 horas}^{-1}$	$15.9 \pm 8.5$
NUU, $\text{g.24 horas}^{-1}$	$7.5 \pm 4.0$
NUU > 5 $\text{g.24 horas}^{-1}$	74.7%

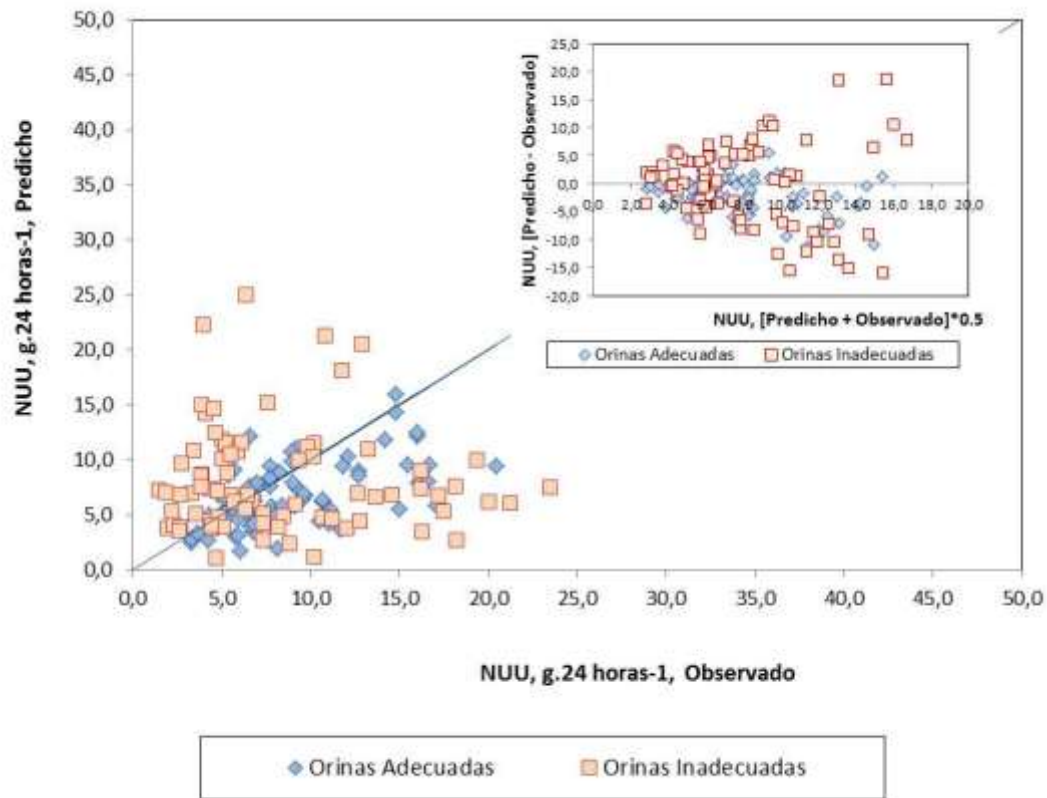
Tamaño de la serie: 154.

Fuente: Registros del estudio.

En este estudio el denominador del índice de excreción UrOCre ha sido siempre la creatinina urinaria. La creatinina urinaria ha sido considerada un indicador clásico del estado de la función renal.<sup>28</sup> Se conoce suficientemente el comportamiento de la misma en distintas poblaciones, incluida la cubana.<sup>29</sup> Sin embargo la creatinina urinaria puede sufrir por la metodología analítica empleada en la determinación, y por la variabilidad inherente debido a la influencia que sobre ella ejerce el estado hídrico del paciente.<sup>30</sup>



Figura 1. Equivalencia entre los valores de nitrógeno ureico urinario (NUU) de 24 horas estimados mediante el índice de excreción Urea-Creatinina, y los obtenidos del ensayo de colecciones de 24 horas de orina. Recuadro: Gráfico de Bland-Altman para los valores representados. Los valores de NUU de 24 horas se expresan como  $\text{g},24 \text{ horas}^{-1}$ . Los resultados se representan después de ajustados según la calidad de la colección de orina de 24 horas.



Tamaño de la serie: 154.

Fuente: Registros del estudio.

Para superar estas insuficiencias se ha recomendado el empleo del índice UrD Urea/Densidad en lugar del índice de excreción UrOCre. El índice UrD representaría la relación que existe entre las cantidades de urea presentes en la muestra de orina y la densidad de esta misma muestra.<sup>31</sup> Varios autores han descrito las experiencias acumuladas después del uso del índice UrD en el estudio de la albuminuria.<sup>32-33</sup> Se tiene un trabajo en el

que el índice UrD se ha escalado hasta una ecuación predictiva de la excreción diaria de sustancias de interés clínico en niños y adolescentes.<sup>34</sup> Estudios ulteriores deberían evaluar la validez analítica y clínica del índice UrD en la predicción de la excreción diaria de NUU.

Debido a su naturaleza transversal, este estudio ha examinado solamente cómo se distribuyen los valores estimados de NUU en una población adulta hospitalizada. La

validez clínica del índice UrOCre (o cualquier índice que en su lugar se emplee) se debería evaluar también mediante estudios longitudinales que registren cómo cambia en el tiempo la excreción de NUU de acuerdo con la situación clínico-quirúrgica del paciente. Se ha informado que pérdidas persistentemente elevadas de NUU señalan a los pacientes en riesgo de fallecer.<sup>12</sup> También se ha reportado que la atenuación de las pérdidas diarias de NUU puede apuntar hacia un destete satisfactorio del ventilador.<sup>35</sup>

Tabla 5. 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 nitrógeno ureico urinario. Se muestran solamente los resultados observados con colecciones adecuadas de 24 horas de orina.

NUU, g.24 horas <sup>-1</sup>	NUU, g.24 horas <sup>-1</sup> Observado		Totales
	> 5	≤ 5	
Estimado			
> 5	94	24	118
≤ 5	14	12	26
Totales	118	36	154

$\chi^2 = 2.63$  ( $p > 0.05$ ; test de McNemar para muestras apareadas).

Tamaño de la serie: 154.

Fuente: Registros del estudio.

## CONCLUSIONES

La excreción unriaria de NUU fue independiente del método de estimación utilizado. Los valores promedio del NUU predichos a partir del índice UrOCre fueron equivalentes con los obtenidos mediante las colecciones de 24 horas de orina. La proporción de valores del NUU compatibles con situaciones de hipercatabolia fue

indistinguible del método de cálculo. En un ambiente dominado por órdenes de recogida no cumplidas, y colecciones inadecuadas, el índice UrOCre como predictor de la excreción diaria de NUU pudiera servir para la mejor evaluación de la utilización periférica del nitrógeno corporal, y el impacto de las terapias de apoyo nutricional.

## 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/>.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. José Reynaldo Salabarría González, por los oportunos comentarios.

Dr. Rolando Valles Rodríguez, por el apoyo brindado.

Técnicas Kirina y Blanca Nieves, Departamento de Estudios de Orina, Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Amejeiras” (La Habana, Cuba).

Técnicas Yordana, Niurka, y Yissel, Departamento de Química Clínica, Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Amejeiras” (La Habana, Cuba).

Dra. Nayel Sánchez García.

Dra. Dailin Reyes Guach.

El personal de Enfermería y Secretaría de las salas de ingreso, Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Amejeiras” (La Habana, Cuba).

A todos los pacientes ingresados en el hospital durante el tiempo que demoró el completamiento del estudio.

A los pacientes futuros, quienes deben recibir una mejor atención gracias a este trabajo.

**SUMMARY**

**Rationale:** Metabolism is the process by which nutrients contained within food are put into motion, thanks to the activity of cells and tissues, and cell structures are renewed continuously. Nitrogen administered appearing as urea in urine might be an indicator of the subject's metabolic activity. **Objective:** To assess the effectiveness of the Urea-Creatinine index (IUrcr) constructed for a single urine sample as estimator of the excretion of urine urea nitrogen (UUN). **Study design:** Analytical, prospective, observational. **Study serie:** UrCr (mg/g) index was constructed with single urine samples recovered from 154 subjects (Males: 37.7%; Ages  $\geq 60$  years: 31.1%) transiting through different stages of the diagnostic process at the "Hermanos Ameijeiras" Clinical Surgical Hospital (Havana City, Cuba), between October 2013 and October 2014 (both months included). NUU expected for a 24 hours urine collection was predicted from the UrOCr index expressed as a fraction of the expected creatinine excretion, after adjusting for the subject's height. Accuracy of predicted UNN was compared with that obtained from 24 hours collections. **Results:** UUN predicted from the UrOCr index was comparable with the one observed with 24 hours collections: Predicted:  $8.5 \pm 4.7$  g.24 hours<sup>-1</sup> vs. Observed:  $8.5 \pm 4.7$  g.24 hours<sup>-1</sup> ( $t = -0.022$ ;  $p > 0.05$ ; test for paired means). Frequency of UNN values  $> 5$  g.24 hours<sup>-1</sup> was independent from the method used in the measurement of UUN: Predicted: 78.6% vs. Observed: 76.6% ( $p > 0.05$ ; McNemar's test for paired observations). **Conclusions:** Prediction of UUN from UrOCr index as constructed for single urine samples is a valid option for assessing nitrogen metabolism in hospitalized subjects. **García Arévalo L, Santana Porbén S.** Urine urea nitrogen estimated from the urea-creatinine index constructed for a single urine sample. *RCAN Rev Cubana Aliment* 2015;25(2):314-326. RNP: 221. ISSN: 1561-2929.

*Subject headings:* Urine Urea Nitrogen / Urea-Creatinine Index / Single urine sample / Nitrogen metabolism.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Santana Porbén S, Barreto Penié J. Metabolismo de los sustratos. En: *Nutrición Enteral y Parenteral* [Editores: Arenas Márquez H, Anaya Prado R]. McGraw Hill Interamericana. Ciudad México DF: 2007.
2. Santana Porbén S. Metabolismo tisular de los sustratos. En: *Nutrición Enteral y Parenteral* [Editores: Anaya Prado R, Arenas Márquez H, Arenas Moya D]. McGraw-Hill Interamericana. Segunda Edición. Ciudad México DF: 2012.
3. Steffee WP, Goldsmith RS, Pencharz PB, Scrimshaw NS, Young VR. Dietary protein intake and dynamic aspects of whole body nitrogen metabolism in adult humans. *Metabolism* 1976; 25:281-97.
4. Young L, Stoll S. Protein and amino acids. En: *Contemporary Nutrition Support Practice* (Editores: Matarese L, Gottschlich M). Segunda edición. WB Saunders. Philadelphia, PA: 2003. pp 94-104.
5. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014. Epub ahead of print. doi: 10.2215/CJN.10311013.
6. Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1977;1:11-22.
7. Konstantinides FN. Nitrogen balance studies in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 1992;7:231-238.
8. Alcock NW. Laboratory tests for assessing nutritional status. En: *Modern Nutrition in Health and Disease* [Editores: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC]. Novena Edición. Williams & Wilkins. Baltimore: 1999. pp 923-935.

9. Santana Porbén S. Evaluación bioquímica del estado nutricional del paciente hospitalizado. *Nutrición Clínica [México]* 2003;6:293-311.
10. Cuthbertson D, Zagreb H. The metabolic response to injury and its nutritional implications: Retrospective and prospective. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1979;3:108-129.
11. Bistrrian BR. A simple technique to estimate severity of stress. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:675-8.
12. Martinuzzi ALN, Alcántara S, Corbal A, Di Leo ME, Guillot A, Palaoro A; *et al.* Nitrógeno ureico urinario como indicador del metabolismo proteico en el paciente crítico. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2011;21:224-35.
13. Caleffi A, Manoni F, Alessio MG, Ottomano C, Lippi G. Quality in extra-analytical phases of urinalysis. *Biochem Med [Zagreb]* 2010; 20:179-83.
14. Miler M, Simundić AM. Low level of adherence to instructions for 24-hour urine collection among hospital outpatients. *Biochem Med [Zagreb]* 2013;23:316-20.
15. Healy KA, Hubosky SG, Bagley DH. 24-hour urine collection in the metabolic evaluation of stone formers: Is one study adequate? *J Endourol* 2013;27:374-8.
16. Tormo C, Lumbreras B, Santos A, Romero L, Conca M. Strategies for improving the collection of 24-hour urine for analysis in the clinical laboratory: redesigned instructions, opinion surveys, and application of reference change value to micturition. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1954-60.
17. Quandt CM, Horst HM, Obeid FN, Bivins BA. Accuracy of two-hour urine urea nitrogen determinations in critically ill patients. *Clin Pharm.* 1984;3:408-11.
18. Record KE, Richards VR, Bell RM. Calculating nitrogen balance from urine samples collected over six hours. *Clin Pharm* 1984;3:76-7.
19. Ford EG, Jennings LM, Andrassy RJ. Hourly urine nitrogen values do not reflect 24-hour totals in injured children. *Nutr Clin Pract* 1987;2:195-8.
20. 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;62:120-7.
21. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(Suppl 5):73S-78S.
22. Santana Porbén S. Valores locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina: Una actualización. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014;24: 220-30.
23. Bartels H, Cikes M. Ueber Chromogene der Kreatininbestimmung nach Jaffé [Chromogens in the creatinine determination of Jaffé]. *Clin Chim Acta* 1969;26:1-10 [Article originally published in German].
24. Gutmann I, Bergmeyer HU. Determination of urea with glutamate dehydrogenase as indicator enzyme. En: *Methods of enzymatic analysis* [Editor: Bergmeyer HU]. Volume 4. Academic Press. New York: 1974. pp 1794-1798.
25. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de procedimientos bioestadísticos. EAE Editorial Académica Española. Segunda edición. Madrid: 2012. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625.
26. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
27. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.

28. Jackson S. Creatinine in urine as an index of urinary excretion rate. *Health Physics* 1966;12:843-50.
29. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-1953.
30. 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.
31. Dorizzi RM, Caputo M. Measurement of urine relative density using refractometer and reagent strips. *Clin Chem Lab Med.* 1998; 36:925-928.
32. Newman DJ, Puglia 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.
33. Moore Jr RR, Hirata-Dulas CA, Kasiske BL. Use of urine specific gravity to improve screening for albuminuria. *Kidney Int* 1997;52:240-3.
34. 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;62:163-73.
35. Santana Porbén S. Apoyo nutricional en el destete del ventilador: A propósito de un caso. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2010;20:351-60.