

Laboratorio de Estudios de la Función Renal. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. La Habana.

SOBRE EL DISEÑO Y LOS MÉTODOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE INTERVALOS LOCALES DE REFERENCIA PARA LA EXCRECIÓN URINARIA DE CREATININA

*Sergio Santana Porbén*¹.

La emisión de juicios diagnósticos sobre el comportamiento de un indicador bioquímico del estado de salud de un individuo cualquiera obliga a la construcción de intervalos de referencia que reflejen la variabilidad “normal” (y con ello, el comportamiento esperado) del indicador en cuestión en los sujetos saludables alrededor de un centro de gravedad homeostático*.

Clásicamente, estos intervalos se extienden a desviaciones estándar a uno u otro lado del valor tenido como propio del indicador en el estado de salud. De esta manera, se garantiza que el 95% de los sujetos saludables puedan reclamar como “normal” el valor del indicador que se encuentre en ellos[†]. Luego, todo el ejercicio de construcción de un intervalo de referencia para un indicador bioquímico del estado de salud se reduciría a “reclutar” un número suficientemente “grande”[‡] de sujetos saludables de los cuales obtener las muestras de fluidos biológicos que contienen al indicador de interés, ensayar las muestras con el método analítico adecuado, y describir la serie de resultados obtenidos como la media ± 2 desviaciones estándar.

La sencillez de esta solución choca contra la factibilidad de la misma. La población de referencia (de la que se obtendrán los valores de referencia) para la construcción de tales intervalos puede que no esté disponible y mucho menos accesible. Muchos sujetos saludables pueden rechazar la mera idea de que se les retire una muestra de un fluido biológico especificado para el ensayo del analito de interés, a menos que reciban una compensación por ello.

* La solución ideal para la definición inequívoca de estados de salud-enfermedad de un individuo en base al resultado devuelto por un método diagnóstico sería la utilización de determinaciones del analito hechas en el mismo sujeto en ausencia de la enfermedad, o durante las etapas inactivas de la misma. La imposibilidad de crear en cada individuo un “banco de valores normales” para determinaciones de interés clínico ha obligado al ensayo prospectivo de sujetos sanos que compartan con él las mismas propiedades biológicas, a fin de establecer el comportamiento “normal” del analito particular. Para más detalles: Consulte: *Hoffman RG*. Statistics in the practice of medicine. J Am Med Assoc 1963;185:864-73.

[†] Obviamente, si se amplía a 3 desviaciones estándar el intervalo de confianza para el indicador que se discute, entonces la “normalidad” del comportamiento abarcaría al 99% de los individuos saludables.

[‡] Basta una muestra de (al menos) 30 sujetos.

¹ Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor Asistente.

Figura 1. Estado actual de la teoría de los intervalos de referencia.



Reproducido con permiso de: Barreto Penié J, Santana Porbén S, Consuegra Silverio D. Intervalos de referencia locales para la excreción urinaria de creatinina en una población adulta. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2003;18:65-75.

Si el caso es el de la excreción urinaria de una sustancia como la creatinina, comprometer al sujeto de referencia para que entregue una colección de 24 horas de orina es, definitivamente, una tarea imposible, habida cuenta que la tasa de recuperación de las órdenes para la realización de estudios en (con) orina es apenas del 20%.¹⁻² De las órdenes recuperadas, apenas la mitad se corresponden con colecciones representativas de las 24 horas en la vida del individuo.¹⁻²

Lo anterior no quiere decir que no se haya intentado en el pasado la derivación de intervalos de referencia para los valores poblacionales de la excreción urinaria de creatinina mediante otras estrategias alternativas. Se ha recurrido a poblaciones restringidas en su libre movimiento, y concentradas durante largos períodos en espacios geográficos cerrados.³⁻⁷ Si bien esta es una solución inmediata al problema de la construcción de los intervalos de referencia deseados, puede que el comportamiento del indicador bioquímico en estas subpoblaciones no sea representativo de una población diversa y heterogénea, no restringida en su actuación.

Todo lo anterior conduce a mirar con otros ojos la factibilidad de apelar a enfoques retrospectivos en la resolución del problema de la construcción de intervalos de referencia para la excreción urinaria de creatinina. En efecto, todos los servicios de laboratorio clínico mantienen abiertos registros donde quedan acomodados datos demográficos, clínicos, antropométricos y bioquímicos (entre otros dominios del estado de salud) de los pacientes que en ellos han sido atendidos. Gestionados de forma correcta, estos registros ofrecen “montañas” de datos al investigador para describir el comportamiento poblacional de cualquier indicador que se desee, habida cuenta de que, en definitiva, más del 90% de tales datos son obtenidos de personas aparentemente sanas, con bajas cargas de morbilidad, o en fases compensadas | estables de la enfermedad de base.⁸⁻¹⁰

Sería entonces interesante explorar si los datos extraídos de tales registros podrían emplearse como materia prima en la construcción de intervalos de referencia para la excreción urinaria de creatinina. Se hace inmediatamente obvio que no todos los datos presentes serán útiles, pero si el registro se “filtra” adecuadamente, se pueden “aislar” aquellos que comportan la máxima calidad informacional como para generar intervalos de referencia representativos de una población mucho más diversa, y por lo tanto, más “real”. Luego, después de separar el “oro” de la hojarasca, y aplicar varios tests estadísticos generales (aliviando así el costo del procesamiento estadístico de los datos), se puede arribar a un intervalo preliminar de referencia de la excreción urinaria de creatinina que sirva, al menos, para describir el comportamiento de este indicador en la población atendida en el servicio.

Con todas y las ventajas expuestas, las estrategias retrospectivas de construcción de intervalos de referencia tampoco son una solución perfecta. Es probable que no se puedan controlar todas las variables preanalíticas requeridas para el aseguramiento de la calidad del intervalo de referencia así derivado, como sería la cuantía de los consumos poblacionales de carnes rojas, a fin de limitar el efecto espurio de la creatinina exógena[§].

Dada su condición primaria de contenedor de datos, los registros del servicio pueden incorporar rachas históricas causadas por las características de los pacientes atendidos en diferentes momentos a lo largo del tiempo. Estas rachas históricas podrían introducir sesgos en los intervalos de referencia construidos debido a cambios temporales en el estado nutricional y la composición corporal, los hábitos dietéticos, los estilos de vida y los patrones de actividad física. En consecuencia, el investigador debe crear las herramientas analíticas que le permitan reconocer y aislar (o por lo menos atenuar) el efecto distorsionador de tales rachas.

No obstante, y a pesar de estas desventajas, el enfoque retrospectivo en la construcción de intervalos de referencia para la excreción urinaria de creatinina puede aportar un número suficientemente grande de datos, con una calidad informacional adecuada, y una riqueza semiótica tal como para asegurar la representatividad del intervalo obtenido.

CONCLUSIONES

Consustancial con la labor analítica del Laboratorio clínico está la documentación del comportamiento “natural” de un analito especificado mediante la derivación de los correspondientes intervalos de referencia. Se han propuesto numerosas estrategias (tanto prospectivas como retrospectivas) para la construcción de los intervalos de referencia para

[§] Es poco probable que, aun interrogado directamente, el sujeto refiera detalles sobre sus estilos de vida y dietéticos que pueda percibir como prerrogativas de su soberanía individual, y por lo tanto, no abiertas al escrutinio de terceras partes.

cualquier analito que sea de interés para la práctica médica. Estas estrategias comparten por igual bondades e insuficiencias, pero aun así representan soluciones válidas todas por igual para establecer estándares del comportamiento del analito llegado el momento de la interpretación de los resultados observados en los sujetos enfermos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caleffi A, Manoni F, Alessio MG, Ottomano C, Lippi G. Quality in extra-analytical phases of urinalysis. *Biochem Med [Zagreb]* 2010;20:179-83.
2. 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.
3. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffatt S. Measurement of muscle mass in humans: Validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37:478-94.
4. 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.
5. Bistrain BR, Blackburn GL, Sherman M y Scrimshaw NS. Therapeutic index of nutrition depletion in hospitalized patients. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:512-6.
6. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the US population: Implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environm Health Perspectives* 2005;192-200.
7. Bingham SA, Williams RHYS, Cole TJ, Price CP, Cummings JH. Reference values for analytes of 24-h urine collections known to be complete. *Ann Clin Biochem* 1988;25:610-9.
8. Solberg HE. Using a hospitalized population to establish reference intervals: Pros and cons [Editorial]. *Clin Chem* 1994;40:2205-6.
9. Kairisto V, Hänninen KP, Leino A, Pulkki K, Peltola O, Näntö V; *et al.* Generation of reference values for cardiac enzymes from hospital admission laboratory data. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994;32:789-96.
10. Kouri T, Kairisto V, Virtanen A, Uusipaikka E, Rajamäki A, Finneman H; *et al.* Reference intervals developed from data for hospitalized patients: Computerized method based on combination of laboratory and diagnostic data. *Clin Chem* 1994;40:2209-15.