

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

OSMOLARIDAD URINARIA MEDIDA VS CALCULADA
¿EXISTE UNA ADECUADA CORRELACIÓN?

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA
DR. JOSÉ DE JESÚS VIDAL MAYO

TUTORES DE TESIS
DR. IVÁN PÉREZ DÍAZ
DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA

México, Ciudad de México
2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Protocolo de tesis: Osmolaridad urinaria medida vs calculada ¿existe una adecuada correlación?



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor titular del Curso de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ

Dr. Iván Pérez Díaz
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de tesis

Dr. Eduardo Carrillo Maravilla
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de tesis

Dr. José de Jesús Vidal Mayo
Residente de cuarto año de Medicina Interna

ÍNDICE

1. Resumen	4
2. Marco teórico	5
3. Justificación	6
4. Objetivos	6
5. Material y métodos	6
6. Resultados	9
7. Discusión	16
8. Conclusiones	18
9. Referencias bibliográficas	19

RESUMEN

Título: Osmolaridad urinaria medida vs calculada ¿Existe una adecuada correlación?

Introducción: La osmolaridad urinaria (OsmU) es el estándar de oro para evaluar la capacidad del riñón para concentrar la orina; sin embargo, frecuentemente se utiliza la densidad urinaria (DU) como subrogado para su estimación.

Objetivo: Determinar la utilidad clínica de la estimación de la OsmU a partir de la DU.

Material y métodos: Estudio transversal que incluyó todos los pacientes con determinación simultánea de DU medida por refractometría y de OsmU mediante osmometría por punto de congelación (OsmU medida), en el periodo de septiembre de 2015 a enero de 2017. Se utilizaron las fórmulas con factores 30, 32, 35 y 40 para estimar la OsmU a partir de los decimales de la DU; y se consideraron estimaciones aceptables aquellas que difirieron en máximo 30 mOsm/kg de la OsmU medida.

Resultados: Se incluyeron 205 pacientes. En general, los factores 30 y 32 infraestimaron la OsmU medida, mientras que los factores 35 y 40 la sobreestimaron ($p < 0.05$). Utilizando factor 32 se obtuvo la mayor cantidad de estimaciones aceptables (26.8%). Al considerar muestras urinarias "limpias" (sin proteinuria ni glucosuria), los factores 35 y 40 tuvieron la mayor proporción de estimaciones aceptables (31% y 36%, respectivamente); mientras que para muestras "contaminadas" fueron los factores 30 y 32 (27% y 30%, respectivamente).

Conclusiones: La estimación de la OsmU a partir de la DU no sustituye a la determinación de la OsmU mediante osmometría, por lo que recomendamos la osmometría, siempre que esté disponible, para evaluar la capacidad renal de concentración urinaria en la práctica clínica.

MARCO TEÓRICO

La osmolalidad (Osm) representa la medición de la concentración total de solutos (osmoles) en un kilogramo de solvente puro, por lo cual es dependiente únicamente del número de partículas presentes y de la capacidad de disociación de éstas al encontrarse en una solución, y se diferencia de la osmolaridad (osmoles por litro de solución -Osm/L-) en que esta última es afectada por cambios en la temperatura del solvente; aunque dicha distinción no tiene importancia clínica debido a la composición de las soluciones acuosas con bajas concentraciones de solutos de los líquidos corporales¹.

La osmolaridad urinaria (OsmU) es considerada el estándar de oro en la evaluación de la capacidad de concentración urinaria renal, y es una herramienta de uso cotidiano en la práctica clínica en diversos escenarios, entre los que se encuentran los abordajes de lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal crónica (ERC), poliuria e hiponatremia^{1,2,3}. Específicamente, en el escenario de la evaluación de pacientes con hiponatremia, las guías de práctica clínica actuales recomiendan el uso de la OsmU como un subrogado para determinar la actividad de la hormona antidiurética (ADH) en el contexto de hiponatremia hipotónica⁴. Se ha descrito que, en los casos de hiponatremia con una actividad suprimida de ADH, la OsmU es generalmente <100 mOsm/kg⁵; y en el caso de hiponatremia con presencia de actividad de ADH la OsmU habitualmente excede la Osm plasmática⁶. Esto deja una zona gris con osmolalidades urinarias entre 100-300 mOsm/kg⁷; aunque generalmente se asume que cuando hay una osmolalidad urinaria >100 mOsm/kg existe cierta actividad de ADH⁴. La medición directa por medio de un osmómetro es actualmente el estándar de oro para la determinación de la OsmU en la práctica clínica¹.

La densidad urinaria (DU) corresponde a la relación entre la densidad de un volumen dado de orina contra la densidad del mismo volumen de agua destilada a una temperatura constante. Es dependiente del número y peso molecular de las partículas presentes en la solución^{1,8}. Su medición cuenta con múltiples limitaciones, ya que habitualmente se realiza por métodos indirectos (refractometría y tiras reactivas). En el caso de la medición de la DU por refractometría existen múltiples factores tales como la presencia de proteinuria, glucosuria, medios de contraste, manitol, cetonuria, bilirrubinas y hemoglobinuria que alteran la determinación. Por otra parte, la medición de la DU por tiras reactivas se afecta principalmente por un pH diferente a 7.0-7.5, así como por la presencia de proteínas, cetonas, bilirrubina y urobilinógeno en la orina^{1,3,9}; no obstante, pese a estas limitaciones, se ha descrito que hay una relación entre la Osm y la DU en condiciones fisiológicas^{1,8,9,10,11}.

Debido a que la determinación de OsmU mediante osmómetro no se encuentra disponible en la mayoría de instituciones, frecuentemente se emplea la densidad urinaria para la estimación indirecta de la OsmU, multiplicando los últimos 2 dígitos de la DU x 35 (múltiplo de 35,000 ó incremento de 35 mOsm por incremento de 0.001 en la DU)^{2,10}. Sin embargo, este método no ha sido validado, además de que cuenta con múltiples limitaciones para su uso rutinario. Por ejemplo, un análisis de la población de Estados Unidos de América realizado con la encuesta National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES), encontró que algunos factores sociodemográficos pueden alterar la determinación de OsmU calculada por medio de la DU, como la edad, el sexo, la raza, el índice de masa corporal (IMC), la presencia de enfermedad renal crónica (ERC), la ingesta total de proteína y el consumo total diario de agua. En este mismo estudio, se documentó que los factores asociados con una muestra urinaria diluida fueron el sexo femenino, edad avanzada, raza blanca no hispánica y un mayor de consumo diario de agua. Por el contrario, la presencia de una

edad joven, sexo masculino, raza negra y una menor ingesta de agua diaria se asociaron a una mayor concentración urinaria¹².

Por estas limitantes, algunos estudios han cuestionado la utilidad del uso de la DU como un subrogado de la OsmU, favoreciendo claramente el uso de la determinación directa con osmometría como herramienta para la evaluación de la concentración urinaria^{13,14}.

JUSTIFICACIÓN

La determinación de OsmU mediante osmómetro no se encuentra ampliamente disponible en la mayoría de instituciones del sector salud a nivel nacional, por lo cual se ha empleado la DU para su estimación indirecta.

OBJETIVOS

- *Primario:* Evaluar la utilidad clínica del cálculo de la OsmU a partir de la DU (OsmUc), comparando esta estimación contra el resultado de la medición directa de la OsmU (osmolaridad urinaria medida -OsmUm-).
- *Secundarios:*
 - Analizar el grado de correlación entre la OsmUc y la OsmUm en diversas entidades clínicas.
 - Describir el grado de precisión de las fórmulas convencionalmente empleadas para la estimación de la OsmU.
 - Describir el rendimiento de estas fórmulas para discriminar puntos de corte específicos de OsmU empleados para el abordaje de hiponatremia y poliuria (100, 200, 500 y 700 mOsm/kg).

MATERIAL Y MÉTODOS

- a) **Diseño del estudio:** transversal, comparativo y retrolectivo.
- b) **Escenario:** muestras de orina procesadas consecutivamente en el laboratorio central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) en el período comprendido entre septiembre 2015 y enero 2017.
- c) **Población:** se analizaron un total de 205 muestras de orina obtenidas de forma aleatoria (sin ningún protocolo previo de restricción hídrica u horario de toma específico) de pacientes que se encontraban en las áreas de urgencias, hospitalización y consulta externa del Instituto. De todos los especímenes se realizó determinación simultánea de la OsmUd y un examen general de orina (EGO), del cual se obtuvo la DU.

- *Criterios de inclusión*
 - Muestras de orina de pacientes del INCMNSZ en el período comprendido entre septiembre 2015 y enero 2017 de áreas de urgencias, hospitalización y consulta externa con determinación simultánea de OsmUm y EGO.
- *Criterios de exclusión*
 - Pacientes con diagnóstico de LRA en el contexto del diagnóstico previo de ERC.
 - Pacientes con resultados de laboratorio incompletos para su análisis o sin resultados correspondientes al mismo día de la obtención de las muestras de orina.

d) Método: La DU se midió por refractometría. Los resultados de la DU fueron corregidos para la influencia de la proteinuria y glucosuria a través de las siguientes fórmulas¹:

- DU corregida para proteinuria = DU medida - [proteínas urinarias g/L]*0.0003
- DU corregida para glucosuria = DU medida - [glucosa urinaria g/L]*0.0002

La estimación indirecta de OsmU (OsmUc) se realizó multiplicando los últimos 2 dígitos de la DU x 35 (múltiplo de 35,000 ó incremento de 35 mOsm por incremento de 0.001 en la DU)^{2,10}. También se evaluó la estimación de la osmolalidad a partir de la DU como múltiplos de 30,000, 32,000 y 40,000^{1,15}.

Para la determinación de la osmolalidad urinaria (OsmUm) se utilizó un osmómetro (Advanced Micro-Osmometer Model 3320, Advanced Instruments, Inc.) que determina la osmolalidad mediante el método de punto de congelación. La medición de la creatinina sérica fue realizada por medio de un ensayo colorimétrico enzimático y la del sodio sérico mediante el método de ion directo.

e) Variables: Del mismo día que se tomaron las muestras de orina se recolectaron los resultados de glucosa plasmática, nitrógeno ureico (BUN), sodio sérico (Na) y creatinina sérica (Cr). A todos los pacientes se les realizó la estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG: ml/min/1.73 m²) con la formula CKD – EPI¹⁶.

Para comparar el comportamiento de la OsmUc, en diferentes escenarios clínicos, los pacientes se clasificaron en los siguientes grupos: (1) hiponatremia (Na <135 mEq/L), (2) hipernatremia (Na >145 mEq/L), (3) lesión renal aguda (LRA) y (4) enfermedad renal crónica (ERC), de acuerdo a la clasificación de KDIGO^{16,17}, así como en (5) otros diagnósticos.

Para un subanálisis posterior para evaluar la correlación entre OsmUm según la concentración de sodio sérico y la función renal de los pacientes de la población de estudio, empleamos los puntos de corte arriba mencionados para definir hiponatremia, hipernatremia y normonatremia (135-145 mEq/L). Para definir una función renal normal, el criterio fue una TFG por la formula CKD-EPI¹⁷ > 60 ml/min/1.73 m²; categorizando, por tanto, como función renal anormal aquellos casos con una TFG ≤60 ml/min/1.73 m².

Del examen general de orina se seleccionaron las variables que potencialmente pudieran afectar la estimación de la DU: pH urinario (pHu), proteínas en orina (ProU), hemoglobina en orina (HbU), glucosa urinaria (GlucU), bilirrubinas en orina (BiU) y cetonas (CetU).

La clasificación de las variables analizadas entre cuantitativas y cualitativas fue la siguiente:

- *Variables cuantitativas:* DU, OsmUc, OsmUm, pH urinario, Na, Cr y TFG.
- *Variables cualitativas:* ProU, HbU, BiU, GlucU y CetU, codificadas en escala ordinal, donde 0 = ninguna cantidad detectable, 0.5 (+/-) para trazas y 1(+), 2(++) y 3(+++) para cantidades crecientes detectables de estas variables. En la tabla 1 se presentan los rangos cuantitativos equivalentes de estos valores.

Tabla 1. Rangos cuantitativos equivalentes al resultado según el número de cruces de las variables del examen general de orina.

# Cruces	Proteínas	Cetonas	Bilirrubinas	Hemoglobina	Glucosa
0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
0.5 (trazas)	NA	5 mg/dl	NA	NA	NA
1	30 mg/dl	20 mg/dl	2 mg/dl	0.03 cel/ μ l	50 mg/dl
2	100 mg/dl	80 mg/dl	4 mg/dl	0.2 cel/ μ l	150 mg/dl
3	\geq 500 mg/dl	NA	NA	\geq 1 cel/ μ l	\geq 500 mg/dl

NA = No aplica.

Como variable nominal se incluyó el sexo de los pacientes, asignándose como claves: 1=masculino y 2=femenino.

- f) **Análisis estadístico:** Los resultados se expresaron, en el caso de las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal (empleando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar normalidad de los datos, donde para valores $p < 0.05$ se rechaza la hipótesis nula de que los datos siguen una distribución normal), en forma de medidas de resumen (proporciones porcentuales y medias) con sus respectivas medidas de dispersión (desviaciones estándar); mientras que aquellas que no presentaron dicha distribución se expresaron en proporciones porcentuales, medianas y rangos. Se realizó un análisis de correlación univariado entre variables individuales mediante el cálculo del coeficiente de Pearson. Para evaluar la influencia en OsmUc y la OsmUm del resto de variables del examen general de orina se empleó un análisis univariado con modelos de regresión logística considerando a las 2 primeras como las variables dependientes y el resto de éstas como independientes. El procesamiento de los datos se realizó mediante el sistema SPSS versión 22.0. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se recolectaron un total de 205 muestras, de las cuales 47.3% (n = 97) correspondieron a pacientes de sexo masculino y 52.7% (n = 108) a sexo femenino. La mediana de edad de la muestra completa fue de 56 años (con rango de 18 a 95 años), sin diferencia significativa de acuerdo al sexo (p = 0.165). En la tabla 2 se presentan las características demográficas y clínicas tanto en la muestra global como por sexo. Al comparar las variables por sexo, solo se encontró diferencia en la creatinina sérica, siendo la mediana mayor en el sexo masculino (p = 0.002). En cuanto a los diagnósticos en los que se clasificó a los pacientes en el estudio de la OsmU, la hiponatremia fue el más frecuente, estando presente en un 42.3% de los pacientes, seguido de la lesión renal aguda en 18.6%.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de la muestra de estudio

Variable	Masculino	Femenino	Global	p ^a
N (%)	97 (47.3)	108 (52.7)	205 (100)	NA
	Mediana (rango)	Mediana (rango)	Mediana (rango)	
Edad (años)	53 (19 – 90)*	58.5 (18 – 95)	56 (18 – 95)	0.165
Bioquímicas				
Na sérico (mmol/L)	136 (118 – 155)	135 (112 – 156)	135 (112 – 156)	0.781
Cr sérica (mg/dL)	0.96 (0.30 – 4.34)	0.78 (0.25 – 16.21)	0.86 (0.25 – 16.21)	0.002
TFG (mL/min/1.73 m ²)	83.4 ± 38.6	79.5 ± 36.4	81.34 ± 37.4	0.454 ^b
Diagnósticos				
	n (%)	n (%)	n (%)	
Hiponatremia	41 (42.3)	51 (47.2)	92 (44.9)	0.486
Hipernatremia	5 (5.2)	3 (2.8)	8 (3.9)	0.480
Lesión renal aguda	18 (18.6)	12 (11.1)	30 (14.6)	0.166
Enfermedad renal crónica	8 (8.2)	7 (6.5)	15 (7.3)	0.789

- a. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov a las variables cuantitativas, resultando solo TFG con distribución normal. Se realizó prueba U de Mann-Whitney a las variables cualitativas y prueba exacta de Fisher para comparar las variables dicotómicas.

- b. Se realizó prueba t de Student.

En la tabla 3 se resumen los resultados de los parámetros urinarios de la muestra total y por sexo. Solamente se encontró diferencia significativa en la variable proteinuria, mostrando un mayor grado de proteinuria en el sexo femenino.

Al analizar la exactitud de las diferentes fórmulas para estimar la OsmU, se observó que los factores 30 y 32 la infraestimaron, mientras que los factores 35 y 40 la sobreestimaron; siendo estas diferencias estadísticamente significativas (tabla 3). Utilizando el factor x 35 se obtuvo la mediana más cercana a cero. Los resultados se presentan en la tabla 4 y la figura 1.

Tabla 3. Mediciones en el examen general de orina

Variable	Masculino	Femenino	Global	p^a
N (%)	97 (47.3)	108 (52.7)	205 (100)	NA
	Mediana (rango)	Mediana (rango)	Mediana (rango)	
Densidad	1.013 (1.003 – 1.029)	1.014 (1.002 – 1.044)	1.014 (1.002 – 1.044)	0.800
Densidad ajustada	1.013 (1.0029 – 1.002891)	1.014 (1.002 – 1.0439)	1.014 (1.002 – 1.0439)	0.829
pH	6 (5 – 8)	6 (5 – 9)	6 (5 – 9)	0.422
Proteínas	n (%)	n (%)	n (%)	
Negativo	65 (67.0)	72 (66.7)	137 (66.8)	0.036
1+	21 (21.6)	12 (11.1)	33 (16.1)	
2+	10 (10.3)	17 (15.7)	27 (13.2)	
3+	1 (1.0)	7 (6.5)	8 (3.9)	
Glucosa				
Negativo	76 (78.4)	88 (81.5)	164 (80.0)	0.743
1+	13 (13.4)	15 (13.9)	28 (13.7)	
2+	4 (4.1)	3 (2.8)	7 (3.4)	
3+	4 (4.1)	2 (1.9)	6 (2.9)	
Cetonas				
Negativo	84 (86.6)	90 (83.3)	174 (84.9)	0.883
Trazas	8 (8.2)	10 (9.3)	18 (8.8)	
1+	4 (4.1)	7 (6.5)	11 (5.4)	
2+	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (1.0)	
Bilirrubinas				
Negativo	93 (95.9)	103 (95.4)	196 (95.6)	0.942
1+	2 (2.1)	3 (2.8)	5 (2.4)	
2+	2 (2.1)	2 (1.9)	4 (2.0)	
Hemoglobina				
Negativo	46 (47.4)	59 (54.6)	105 (51.2)	0.566
1+	28 (28.9)	30 (27.8)	58 (28.3)	
2+	17 (17.5)	12 (11.1)	29 (14.1)	
3+	6 (6.2)	7 (6.5)	13 (6.3)	
Muestras limpias^b	55 (56.7)	61 (56.4)	116 (56.6)	1.000
	Mediana (rango)	Mediana (rango)	Mediana (rango)	
Osm medida	425 (96 – 1049)	425.5 (84 – 994)	425 (84 – 1049)	0.666
Osm calculada x 30	390 (90 – 870)	420 (60 – 1320)	420 (60 – 1320)	0.800
Osm calculada x 32	416 (96 – 928)	448 (64 – 1408)	448 (64 – 1408)	0.800
Osm calculada x 35	455 (105 – 1015)	490 (70 – 1540)	490 (70 -1540)	0.800
Osm calculada x 40	520 (120 – 1160)	560 (80 – 1760)	560 (80 – 1760)	0.800

- a. Se realizó prueba U de Mann-Whitney para comparar las variables cuantitativas, prueba exacta de Fisher para la variable muestras limpias, y chi cuadrada para el resto.
- b. Se denominaron de esta forma a las muestras urinarias sin glucosuria ni proteinuria.

Al analizar la exactitud de las diferentes fórmulas para estimar la OsmU, se observó que los factores 30 y 32 la infraestimaron, mientras que los factores 35 y 40 la sobreestimaron; siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Utilizando el factor x 35 se obtuvo la mediana más cercana a cero. Los resultados se presentan en la tabla 4 y la figura 1.

Tabla 4. Diferencia de las medianas de la OsmU calculada menos la OsmU medida.

Fórmula	Factor 30	Factor 32	Factor 35	Factor 40
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)
OsmU calculada	420 (270, 540)	448 (288, 576)	490 (315, 630)	560 (360, 720)
OsmU medida	425 (309, 582)	425 (309, 582)	425 (309, 582)	425 (309, 582)
d = OsmU(c-m)	-48 (-95, 9.5)	-24 (-72.5,39)	+12 (-41.5, 82.5)	+81 (-8.5, 163.5)
Valor de p^a	<0.001	0.026	0.001	<0.001

a. Valores de p utilizando la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo.

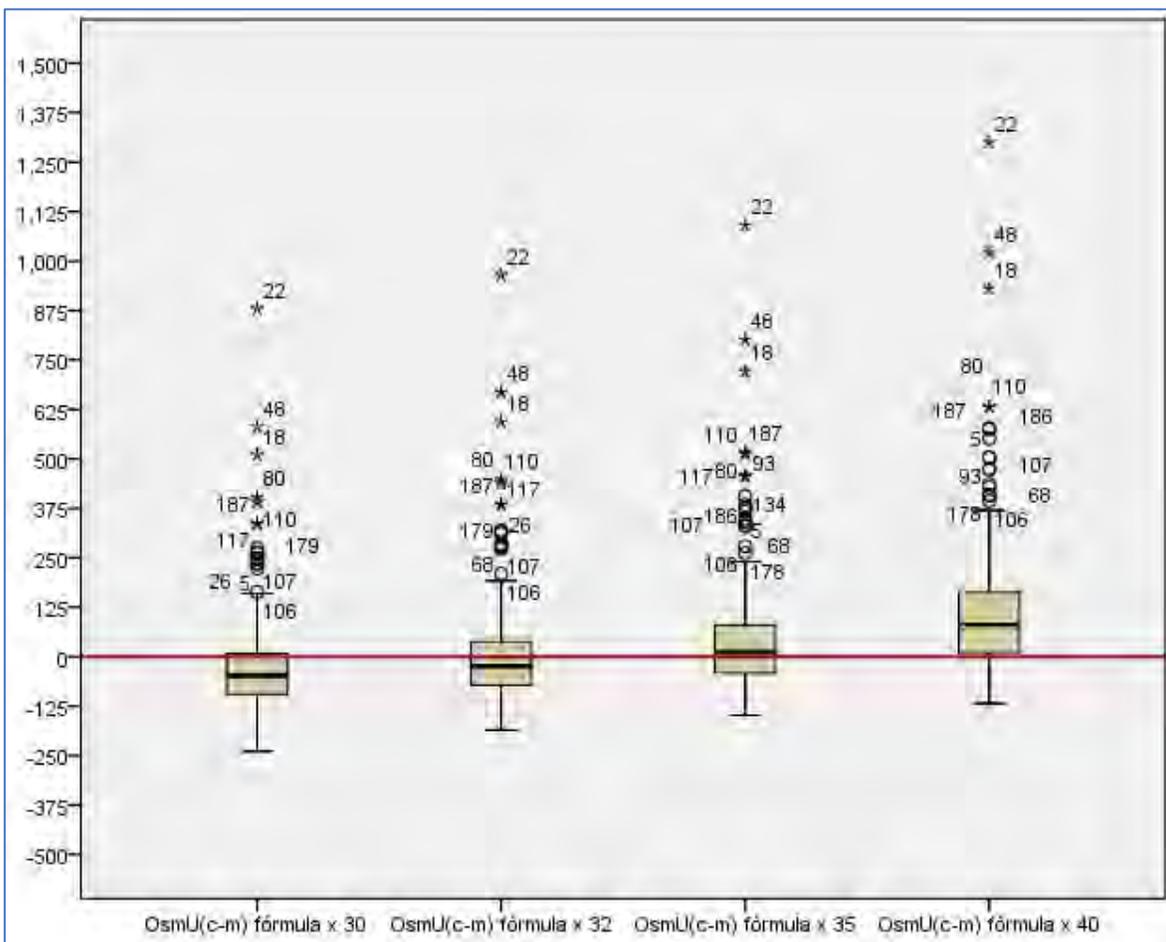


Figura 1. Diagramas de caja para las diferencias de osmolaridad medida – calculada utilizando las diferentes fórmulas.

Por otro lado, con el propósito de corregir la variabilidad observada en la estimación de la OsmU a partir de la DU, se consideró una estimación aceptable aquella que se encontrara a menos de 30 mOsm/kg de la OsmUm. Utilizando el factor 32 se obtuvo la mayor proporción de estimaciones aceptables, con un total de 26.8% de estimaciones aceptables; sin embargo, infraestimó el 45.9% de los casos. La fórmula con factor 35 fue la siguiente en mayor número de estimaciones aceptables, realizándolo en 25.9% de los casos.

Al realizar el análisis de las muestras urinarias limpias únicamente (denominando así a las muestras sin proteinuria ni glucosuria), los factores 35 y 40 tuvieron mayor cantidad de estimaciones aceptables, de 31% y 36%, respectivamente; mientras que para el caso de las muestras contaminadas, fueron los factores 30 y 32, estimando de manera aceptable el 27% y 30% de los casos, respectivamente.

En general, para las muestras limpias los factores 30, 32 y 35 infraestimaron la OsmUm y el factor 40 la sobreestimó; mientras que, en el caso de las contaminadas, el factor 30 la infraestimó, y los factores 32, 35 y 40 la sobreestimaron. Los resultados completos se muestran en la tabla 5 y la figura 2.

Tabla 5. Nivel de estimación de las diferentes fórmulas de la muestra total y de acuerdo a si la muestra estuvo limpia^a o contaminada^b

Fórmula	Factor 30	Factor 32	Factor 35	Factor 40
Total de las muestras				
Nivel de estimación	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infraestimación	119 (58.0)	94 (45.9)	63 (30.7)	17 (8.3)
Estimación aceptable	43 (21.0)	55 (26.8)	53 (25.9)	50 (24.4)
Sobreestimación	43 (21.0)	56 (27.3)	89 (43.4)	138 (67.3)
Muestras limpias^a				
Nivel de estimación	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infraestimación	78 (67.2)	63 (54.3)	45 (38.8)	11 (9.5)
Estimación aceptable	19 (16.4)	28 (24.1)	36 (31.0)	42 (36.2)
Sobreestimación	19 (16.4)	25 (21.6)	35 (30.2)	63 (54.3)
Muestras contaminadas^b				
Nivel de estimación	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infraestimación	41 (46.0)	31 (34.8)	18 (20.2)	6 (6.7)
Estimación aceptable	24 (27.0)	27 (30.4)	17 (19.1)	8 (9.0)
Sobreestimación	24 (27.0)	31 (34.8)	54 (60.7)	75 (84.3)

a. Muestras urinarias sin glucosuria ni proteinuria.

b. Muestras urinarias que presentaron glucosuria y/o proteinuria.

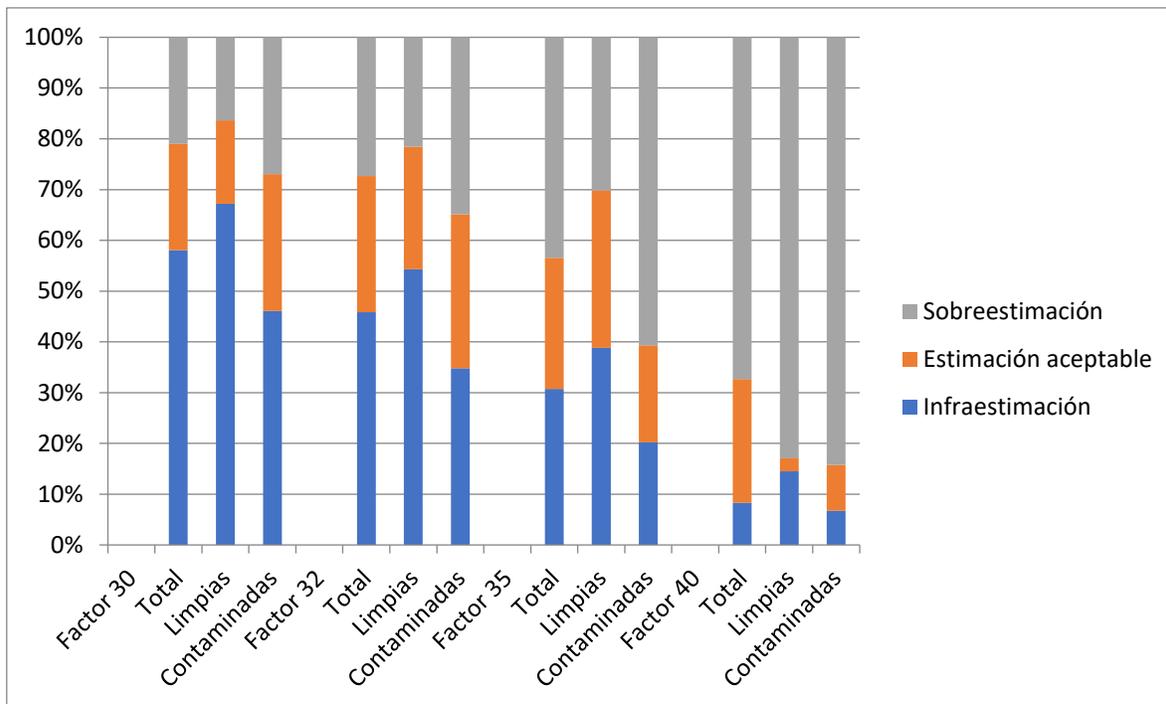


Figura 2. Nivel de estimación utilizando las diferentes fórmulas en la muestra total y por muestras limpias y contaminadas.

En el análisis de correlación lineal entre la OsmUm vs OsmUc por las 4 fórmulas se obtuvo un valor r de Pearson = 0.788 y $r^2 = 0.621$, los cuales fueron estadísticamente significativos con un valor $p < 0.001$. Al realizar el análisis de regresión lineal utilizando únicamente las muestras limpias, la r de Pearson fue 0.776, similar al obtenido tomando las muestras totales. En la figura 3 se muestra la recta de esta regresión lineal.

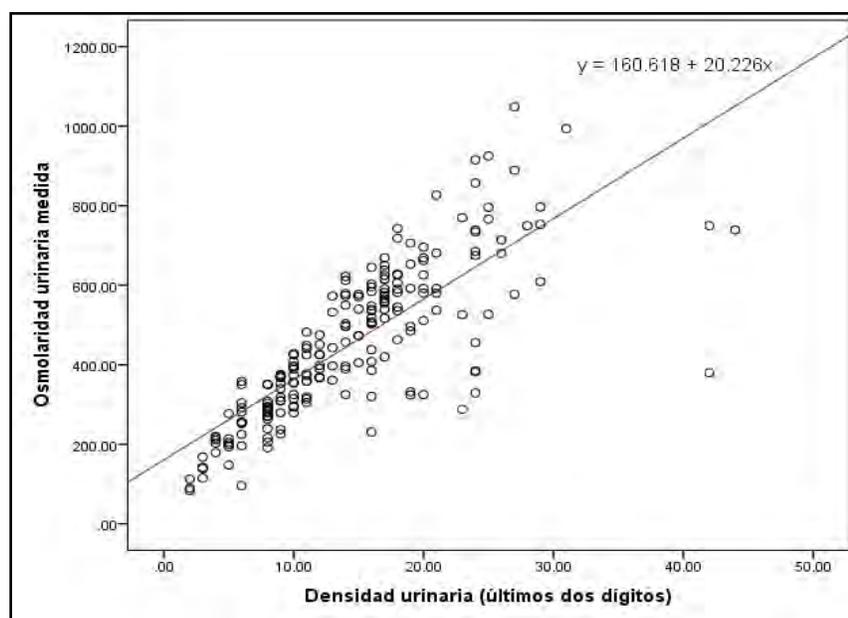


Figura 3. Diagrama de dispersión de la osmolaridad urinaria medida vs la densidad urinaria

En la tabla 6 se presentan los valores del área bajo la curva obtenidos al realizar las curvas ROC con las diferentes fórmulas para estimar valores de osmolaridad urinaria superiores a 100 mOsm/kg, 200 mOsm/kg, 500 mOsm/kg y 700 mOsm/kg; para cada punto de corte se obtuvo la misma área bajo la curva utilizando las cuatro fórmulas. La figura 4 muestra las curvas ROC para los cuatro puntos de corte estudiados.

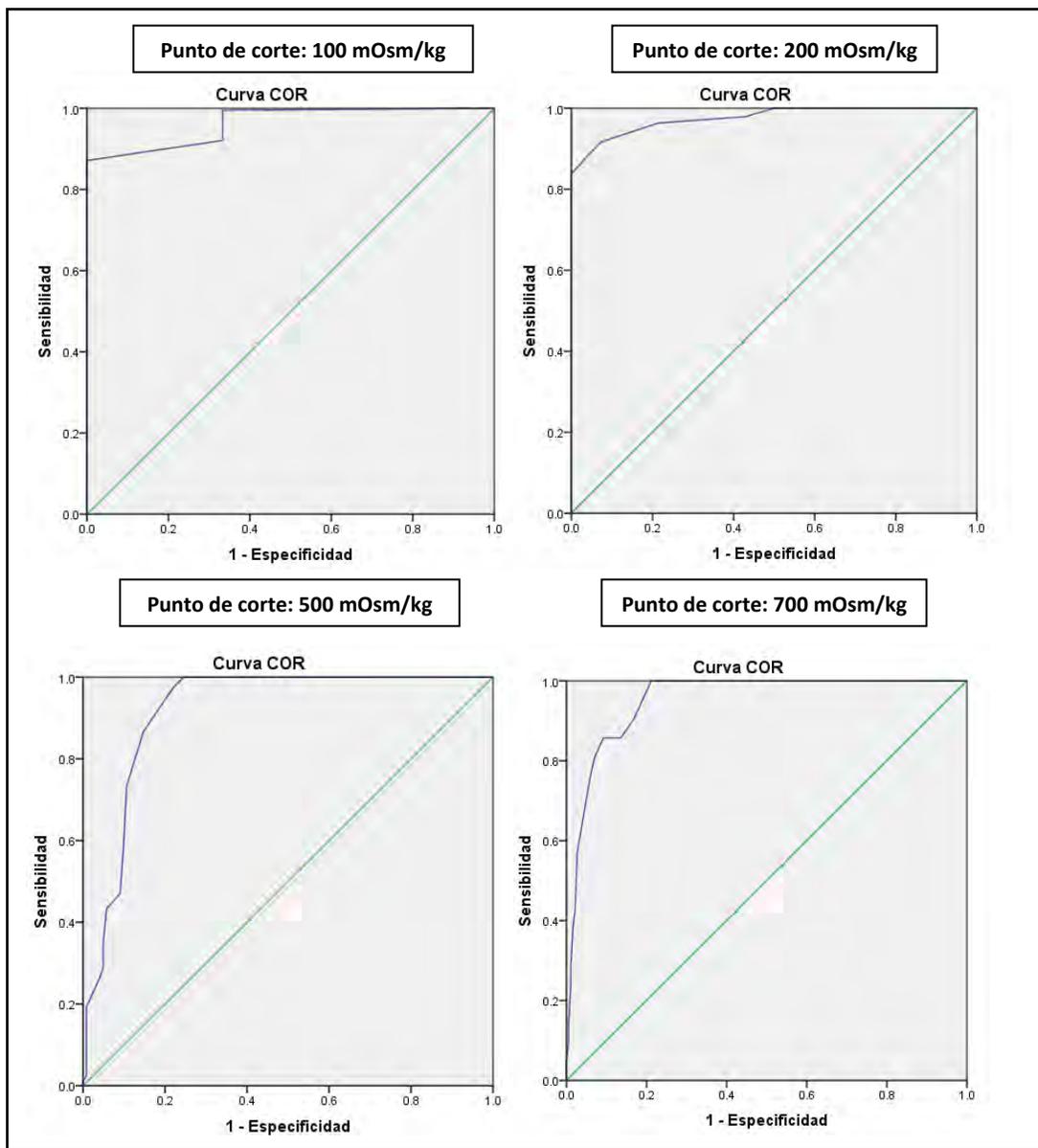


Figura 4. Curvas ROC para detectar osmolaridad urinaria mayor a los puntos de corte de 100 mOsm/kg, 200 mOsm/kg, 500 mOsm/kg y 700 mOsm/kg.

Tabla 6. Área bajo la curva de las diferentes fórmulas utilizadas para estimar valores de osmolaridad urinaria superiores a puntos de corte predeterminados.

Puntos de corte	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 95%
100 mOsm/kg	0.964	(0.906, 1.000)
200 mOsm/kg	0.976	(0.953, 0.998)
500 mOsm/kg	0.917	(0.878, 0.956)
700 mOsm/kg	0.952	(0.920, 0.984)

En la tabla 7 se muestran la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de probabilidades positiva (RP+) y razón de probabilidades negativa (RP-) de las cuatro fórmulas, según los diferentes puntos de corte. La eficacia de los factores 30, 32 y 35 fue la misma tanto para detectar osmolaridad urinaria mayor a 100 mOsm/kg como mayor a 200 mOsm/kg. El factor 40 fue el más efectivo para detectar osmolaridad urinaria mayor a 100 mOsm/kg, los factores 32 y 35 fueron los que presentaron un mejor rendimiento para estimar valores de OsmU mayores a 500 mOsm/kg, y el factor 32 para detectar valores mayores a 700 mOsm/kg. Para detectar osmolaridad urinaria mayor a 200 mOsm/kg, los factores 30, 32 y 35 fueron superiores al factor 40.

Tabla 7. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, RP+ y RP- para los diferentes puntos de corte

Fórmula	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	RP+	RP-
Para detectar osmolaridad urinaria > 100 mOsm/kg						
Factor 30	97.5	66.7	99.5	28.9	2.93	0.037
Factor 32	97.5	66.7	99.5	28.9	2.93	0.037
Factor 35	97.5	66.7	99.5	28.9	2.93	0.037
Factor 40	99.5	66.7	99.5	67.0	2.99	0.007
Para detectar osmolaridad urinaria > 200 mOsm/kg						
Factor 30	91.6	92.9	99.4	44.7	12.9	0.09
Factor 32	91.6	92.9	99.4	44.7	12.9	0.09
Factor 35	91.6	92.9	99.4	44.7	12.9	0.09
Factor 40	96.3	78.6	98.4	60.8	4.5	0.05
Para detectar osmolaridad urinaria > 500 mOsm/kg						
Factor 30	57.8	90.2	80.1	75.8	5.9	0.47
Factor 32	73.5	89.3	82.34	83.2	6.9	0.30
Factor 35	90.4	82.8	78.2	92.7	5.3	0.12
Factor 40	1.00	75.4	73.5	1.00	4.1	0
Para detectar osmolaridad urinaria > 700 mOsm/kg						
Factor 30	76.2	94.0	59.1	97.2	12.7	0.25
Factor 32	81.0	92.9	56.4	97.7	11.4	0.20
Factor 35	85.7	90.8	51.4	98.2	9.3	0.16
Factor 40	100	78.8	34.9	100.0	4.7	0

También se analizó la osmolaridad urinaria medida por subgrupos de acuerdo a la función renal, al nivel de sodio sérico y a la combinación de los mismos, como se condensa en la tabla 8. La mediana de osmolaridad urinaria medida fue mayor en el grupo de función renal normal y normonatremia, el cual constituyó el 39.5% (n = 81) de la muestra estudiada. Además, la osmolaridad urinaria medida se asoció de manera significativa al nivel de sodio sérico (p = 0.002) y a la función renal (p < 0.001).

Tabla 8. OsmU por subgrupos según la concentración de sodio sérico y la función renal

Nivel de sodio*/ Función renal	TFG < 60 mL/min/1.73 m ²	TFG ≥ 60 mL/min/.173 m ²	Total	p
Hiponatremia	295 (115 – 508)	420 (90 – 994)	363 (90-994)	< 0.001 ^b
Normonatremia	397 (142 – 650)	539 (84 – 1049)	503 (84 – 1049)	
Hipernatremia	379 (277 – 596)	-	379 (277 – 596)	
Total	350 (115 – 650)	503 (84 – 1049)	425 (84 – 1049)	
p	0.002 ^a			< 0.001 ^c

- Se realizó prueba de Kruskal-Wallis para comparación de medianas según la concentración de sodio sérico.
 - Prueba U de Mann-Whitney para comparación de medianas de acuerdo a la función renal.
 - Prueba de Kruskal-Wallis para comparación de medianas de acuerdo a los grupos combinados (función renal y nivel de sodio).
- *Hiponatremia (Na < 135 mmol/L), normonatremia (Na 135 – 145 mmol/L) e hipernatremia (Na > 145 mmol/L).

DISCUSIÓN

La densidad urinaria ha sido empleada como un subrogado de la OsmU, ya que existen diversos métodos que históricamente se han empleado para estimar esta última a partir de la primera. Sin embargo, hay controversias en cuanto a que exista una adecuada correlación entre la OsmUc y la OsmUm. De hecho, en un trabajo reciente en relación a este rubro, no se encontró que hubiera una buena correlación de ambos parámetros (r=0.462, p < 0.0001).¹⁴ En el presente estudio, si encontramos una correlación lineal positiva y estadísticamente significativa entre la OsmUd y la OsmUc a partir de la densidad urinaria, no obstante obtuvimos un coeficiente de correlación menor al descrito en estudios previos (r=0.73-0.86, r²=0.89-0.96)^{3,9, 18-20} vs (r=0.788, r²=0.621[en el presente estudio]).

Como se mencionó previamente, entre los factores que puedan alterar la determinación de la densidad urinaria mediante refractometría se encuentran algunos solutos, especialmente las proteínas y la glucosa en la orina. Esto puede explicar la variabilidad en los coeficientes de correlación reportados por diferentes autores. Por ejemplo, en algunos estudios se ha encontrado una mejor correlación al realizar el análisis de muestras urinarias “limpias” (r=0.572-0.83) contra aquellas “contaminadas”^{9,14}; aunque nuevamente, no en todos los estudios se ha encontrado una mejor correlación al realizar dicho ajuste, esto probablemente en relación con una baja prevalencia de muestras urinarias alteradas^{1,2}. En el presente estudio, al evaluar la DU ajustada para glucosuria y proteinuria no se encontró una mejor correlación con la OsmU (r = 0.776). Lo anterior puede explicarse en cierta medida a una baja frecuencia de muestras con glucosuria y proteinuria importantes (3+), que fueron 2.9% y 3.9% de los casos, respectivamente. De la misma forma, se ha descrito que la amplia variabilidad en las proporciones de solutos “fisiológicos” presentes en la orina de los pacientes, tales como el sodio, el potasio y la urea, así como otros solutos exógenos que no se determinan habitualmente en las muestras urinarias (ej. fármacos y medios de contraste

empleados para estudios de imagen) pueden modificar la densidad urinaria; afectando, por tanto, la correlación entre DU y OsmUm⁹.

Respecto a la evaluación del rendimiento de las diversas fórmulas descritas para la estimación indirecta de la OsmU a partir de la DU, encontramos que ninguna de estas es precisa para dicho propósito; siendo la fórmula con factor 35 la que presentó una diferencia de mediana contra la OsmUm más cercana al cero. Incluso, cuando empleamos un intervalo de “estimación aceptable” de ± 30 mOsm/kg a partir del valor de OsmUm, las fórmulas que ofrecieron una mejor estimación con este rango de variabilidad fueron las de factor 32 y 35 (26.9 y 25.8% de estimaciones aceptables, respectivamente). Así mismo, en el rendimiento de la fórmula con factor de 32 observamos una mayor proporción de casos con infraestimación de la OsmU (45.9%); mientras que, en la de factor 35 se encontró una mayor de sobrestimaciones (43.4%).

Un hallazgo interesante del estudio fue el que, al evaluar únicamente las muestras urinarias “limpias”, las fórmulas con los factores 35 y 40 mostraron una mejor aproximación a la OsmU medida con un intervalo ± 30 mOsm/kg de “estimación aceptable”. Por otro lado, al analizar las muestras urinarias “contaminadas”, las fórmulas que mostraron un mejor rendimiento fueron aquellas de los factores 30 y 32. Sin embargo; como se expresó en el apartado previo, en el mejor de los escenarios se obtiene una proporción de estimaciones aceptables en una tercera parte del total de los casos. Lo anterior sugiere que la estimación de la OsmU a partir de la DU es un método inaceptable debido a su inexactitud para evaluar la capacidad de concentración urinaria en la práctica clínica.

Al evaluar el rendimiento de las 4 fórmulas para la estimación de OsmU >100, 200, 500 y 700 mOsm/kg, encontramos que todas ellas proporcionan una precisión aceptable con áreas bajo la curva mayores a 0.9 para los 4 puntos de corte que analizamos, lo cual es trascendente debido a que estos valores son empleados en la práctica clínica cotidiana en los abordajes de pacientes con hiponatremia y poliuria, particularmente en casos de diabetes insípida.

En la evaluación del rendimiento de la capacidad de las fórmulas para estimar una OsmU >100 mOsm/kg, las cuatro presentaron un comportamiento similar con altas sensibilidades y valores predictivos positivos, pero con una especificidad de 66.7%. La relevancia de este resultado radica en que este punto de corte es empleado en el abordaje de los pacientes con hiponatremia para la discriminación de etiologías con actividad de ADH contra aquellas que no la presentan, lo cual es trascendental desde el punto diagnóstico y terapéutico.

Adicionalmente, observamos que, al evaluar el rendimiento de las fórmulas para la discriminación entre los puntos de corte mencionados previamente, conforme incrementa la OsmU la exactitud de las fórmulas se reduce, esto evaluado mediante la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de probabilidad.

Finalmente, encontramos que, tanto la concentración de sodio sérico como la función renal se asocian de forma significativa a la OsmUm. Lo anterior, confirma el fundamento fisiológico en el cual los pacientes con función renal normal la OsmU puede variar ampliamente según las condiciones del volumen extracelular y de los factores que regulan la osmolaridad plasmática; sin embargo, en los pacientes con deterioro de la función renal se encuentra comprometida la capacidad de concentración urinaria, resultando en OsmU menores conforme progresa el deterioro de la función renal¹⁴.

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentran el que existe una proporción menor de los pacientes incluidos en los subgrupos diferentes al de hiponatremia. Así mismo, dado que la obtención de las muestras urinarias y sanguíneas de los pacientes se realizó de forma aleatoria, no fue posible realizar una evaluación de la influencia de factores externos sobre las variables de analizadas que se obtuvieron de las muestras sanguíneas y urinarias de los pacientes.

Respecto las fortalezas del trabajo se encuentra en que incluyó una proporción cercana al 45% del total de la población de estudio (92 pacientes) con el diagnóstico de hiponatremia, lo cual es relevante dado que uno de los usos más frecuentes de la OsmU en la práctica clínica es para el abordaje de esta alteración electrolítica, además de que hasta el momento no hay estudios en la literatura que hayan explorado la utilidad de la estimación de la OsmU a partir de la DU en este grupo de pacientes. De la misma forma, se realizó un análisis de correlación de la OsmUm mediante osmometría contra la estimación de esta a partir de la densidad urinaria del uroanálisis mediante las 4 fórmulas (multiplicación x 30, 32, 35 y 40) empleadas históricamente en la práctica clínica, hecho que destaca debido a que los estudios en esta área se han enfocado a un análisis de la densidad urinaria en su valor numérico directo contra la OsmUm. Finalmente, también se evaluaron algunos puntos de corte de OsmU relevantes en el abordaje de patologías donde es fundamental la evaluación de la capacidad de concentración urinaria, tales como la hiponatremia y la poliuria por diabetes insípida.

CONCLUSIONES

La estimación de la OsmU a partir de la DU no debe considerarse un sustituto de la determinación por osmometría de la OsmU, ya que solo en el mejor de los escenarios se encuentra una estimación aceptable en alrededor de un tercio de los casos. Por tanto, recomendamos realizar la medición mediante osmometría -siempre que se encuentre disponible- para evaluar la capacidad de concentración urinaria en la práctica clínica.

La glucosuria y proteinuria afectan el resultado de la OsmUc, por lo cual deben contemplarse estos factores para determinar la fórmula a emplear en dichas circunstancias.

En instancias donde no se disponga de la medición de la OsmU por osmometría, nuestros resultados indican que las fórmulas con los factores 32 y 35 presentaron el mejor rendimiento para la estimación de la OsmU.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cadha V, Garg U, Alon US. Measurement of urinary concentration: a critical appraisal of methodologies. *Pediatr Nephrol*. 2001; 16(4): 374-82.
2. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid Base and Electrolyte Disorders*. 5th e. New York. Mc Graw Hill 2001
3. Elias Costa, et. al. Medición comparativa de la densidad urinaria: tira reactiva, refractómetro y densitómetro. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(3): 234-238.
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichal C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van de Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatremia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(2): 1-39.
5. Hariprasad MK, Eisenger RP, Nadler IM, Padmanbhan CS, Nidus BD. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Archives of Internal Medicine*. 1980; 140: 1639-1642.
6. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1986; 4: 1191-1198.
7. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatremia: traditional versus physiology based options. *QMJ: Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2005; 98: 529-540.
8. Medler S, Harrington F. Measuring dynamic kidney function in an undergraduate physiology laboratory. *Adv Physiol Educ*. 2013; 37(4): 384-91.
9. Imran S, Eva G, Christopher S, Flynn E, Henner D. Is specific gravity a good estimate of urine osmolality? *J Clin Lab Anal*. 2010; 24(6): 426-430.
10. Miller BE, Paton A, de Wardener HE. Maximum urine concentration. *Br Med J* 1954: 901-5.
11. Perrier ET, Bottin JH, Vecchio M, Lemetais G. Criterion values for urine-specific gravity and urine color representing adequate water intake in healthy adults. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017 Feb 1. DOI: 10.1038/ejcn.2016.269.
12. Yeh HC, Lin YS, Kuo CC, Weidemann D, Weaver V, Fadrowski J, Neu A, Navas-Acien . Urine osmolality in the US population: Implications for environmental biomonitoring. *Environmental Research*. 2015; 136: 482-490.
13. Voinescu G, Shoemaker M, Moore H, et al. The relationship between osmolality and specific gravity. *Am J Med Sci* 2002; 323: 39-42.
14. P Souza Ana Carolina, Zatz Roberto, de Oliveira Rodrigo B, et al. Is urinary density an adequate predictor of urinary osmolality? *BMC Nephrology* 2015 (16):46.
15. Miller RB. Urinalysis in: Massry SG, Glasscock RJ, editors. *Textbook of Nephrology*. Chapter 81. Baltimore, MD: Williams and Wilkins. 1983. P 11.3-11.24.
16. *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter. Suppl*. 2012; 1-138.
17. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group*. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1-150.
18. Roessingh AS, Drukker A, Guignard J-P. Dipstick measurements of urine specific gravity are unreliable. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 155-157.
19. Dorizzi R, Pradella M, Bertolodo S. Refractometry, test strip, and osmometry compared as measures of relative density of urine. *Clin Chem*. 1987; 33: 190a.
20. Luft F, Aronoff G, Walker N. Determining specific gravity of urine with reagent sticks. *Clin Chem*. 1984; 30: 582.