

ARTÍCULO ORIGINAL**VALORES DE REFERENCIA DE OXALATO, CALCIO, CITRATO, ÁCIDO ÚRICO, FÓSFORO, MAGNESIO, SULFATO Y SODIO URINARIOS EN ALUMNOS DE LA CARRERA DE BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL, ARGENTINA**

REFERENCE VALUES FOR URINARY OXALATE, CALCIUM, CITRATE, URIC ACID, PHOSPHATE, MAGNESIUM, SULPHATE AND SODIUM IN BIOCHEMISTRY STUDENTS AT UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL, ARGENTINA

Verónica Fernández, María Silvana Sobrero; Cecilia Brissón, Nilda Marsili, Rosina Bonifacino Belzarena, Jimena Bartolomé, Verónica Cuestas, Priscila Prono Minella

Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (3): 146-56

RESUMEN

Introducción: La urolitiasis (UL) es una alteración frecuente, cuya incidencia ha aumentado en el último cuarto del siglo XX. Para su diagnóstico se realizan estudios metabólicos para lo cual es necesario contar con valores de referencia (VR) establecidos para la población en cuestión.

Objetivo: El objetivo del trabajo fue determinar VR de calcio, oxalato, citrato, úrico, fósforo, magnesio, sulfato y sodio en orina de 24 horas de alumnos de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina. Con los VR hallados se determinó la frecuencia de alteraciones y se la comparó con datos bibliográficos.

Materiales y métodos: Se utilizó la guía NCCLSC28-A3, 2008. La muestra de referencia fue de 69 alumnos. Se utilizaron métodos enzimáticos-colorimétricos, espectrofotómetro Metrolab 1600 plus, electrodos ion selectivo DIESTRO.

Resultados: Los VR hallados (IC 95%) fueron para el oxalato: 1,96-45,08; calcio: 20,65-250,74; citrato: 112,78-666,01; ácido úrico 58,73-782,17; fósforo 238,37-1051,44; magnesio 28,7-146,67 todos en mg/24h; sulfato 3,15-25,18

mmol/24h y sodio 42,81-285,3 mEq/24h. Se encontró un 3% hiperoxaluria, 12% hipercalcemia, 3% hipocitraturia y 6% hiperuricosuria, 6% hiperfosfaturia, 6% hipomagnesuria, 7% hipernatriuria, 0% hipersulfaturia. Los VR comparados mostraron coincidencias para algunos analitos y para otros amplias diferencias. **Conclusiones:** El diagnóstico de la alteración metabólica para el estudio de UL varía según el valor de referencia utilizado. Adoptar valores establecidos para otras poblaciones, incluidos los de los fabricantes de los kits comerciales, conducen a un diagnóstico que puede no ser acorde a la situación clínica del paciente.

PALABRAS CLAVE: urolitiasis; metabolitos urinarios; valores de referencia

ABSTRACT

Introduction: Urolithiasis (UL) is a common disease whose incidence increased in the last quarter of the twentieth century. Metabolic evaluation is necessary for diagnosis, which requires the establishment of reference values (RV) for the population in question. **Aim:** To determine

the RV for calcium, oxalate, citrate, uric acid, phosphate, magnesium, sulphate and sodium in 24-hour urine belonging to students from the School of Biochemistry and Biological Sciences at Universidad Nacional del Litoral, province of Santa Fe, Argentina. Once RV were established, a frequency of alterations was determined and then compared with literature data. **Methods:** The NCCLSC28-A3 guideline (2008) was used. The study group included 69 students. The enzymatic colorimetric method, a Metrolab 1600 plus spectrophotometer and a DIESTRO ion-selective electrode were also employed. **Results:** The RV found (95 % CI) were the following: oxalate, 1.96-45.08; calcium, 20.65-250.74; citrate, 112.78-666.01; uric acid, 58.73-782.17; phosphate, 238.37-1051.44; magnesium, 28.7-146.67, all these values expressed as mg/24h; sulphate, 3.15-25.18 mmol/24h, and sodium, 42.81-285.3 mEq/24h. These findings emerged as well: hyperoxaluria, 3 %; hypercalciuria 12 %; hypocitraturia, 3 %; hyperuricosuria, 6 %; hyperphosphaturia, 6 %; hypomagnesuria, 6 %; hypernatriuria, 7 %, and hypersulphaturia, 0 %. When RV were compared, some analyte levels were similar and others showed a considerable difference. **Conclusions:** The diagnosis of UL through the study of metabolic changes is different according to the reference value used. Applying reference values established for other populations, including those of commercial kits manufacturers, may lead to a diagnosis which does not match the clinical condition of the patient.

KEYWORDS: urolithiasis; urinary metabolites; reference values

INTRODUCCIÓN

La urolitiasis (UL) es la tercera alteración más frecuente que afecta el tracto urinario, después de la infección urinaria y la enfermedad benigna de próstata.⁽¹⁾ Su incidencia y prevalencia han aumentando en el último cuarto del siglo XX, sin distinguir sexo o raza. Este incremento podría deberse al cambio en los hábitos alimentarios y al calentamiento global.⁽²⁻³⁾ En Argentina, para algunos autores, la prevalencia es del 4%, llegando al 12% si se consideran los cálculos asintomáti-

cos.^(1,4) Según estudios de Sánchez y col. la recurrencia de esta enfermedad podría llegar al 60 % después de 10 años del primer episodio.⁽⁵⁾

La etiología de la UL es multifactorial. En el 50% de los casos se continúa asumiendo que su origen es idiopático.⁽⁶⁾ Los factores que la producen se pueden dividir en no dietarios, dietarios y urinarios. La magnitud del impacto de alguno de ellos está influenciada por la edad, sexo, raza, lugar geográfico e índice de masa corporal (IMC).⁽⁷⁾

Una de las maneras de prevenir las elevadas recidivas, es analizar el cálculo, realizar estudios metabólicos, clínicos y de imágenes para poder efectuar el diagnóstico y recomendar cambios en los hábitos del paciente.

Para realizar un juicio crítico de los resultados del estudio metabólico es necesario contar con valores de referencia (VR) establecidos para la población en cuestión, ya que si se utilizan los de los fabricantes de los kits comerciales o los de la bibliografía pueden corresponder a poblaciones con pautas alimenticias, ambientales y culturales diferentes llevando a un diagnóstico equivocado. La determinación de los VR es un estudio complejo y costoso, por lo que comúnmente no se realiza.

El objetivo del trabajo fue hallar valores de referencia de las sustancias promotoras e inhibitoras de UL que habitualmente solicitan los médicos dentro del estudio metabólico de los pacientes con urolitiasis y también se utilizan para alimentar los programas iterativos de cálculo de riesgo litogénico. Se determinaron valores de referencia de excreción de calcio, oxalato, citrato, ácido úrico, fósforo, magnesio, sulfato y sodio en orina de 24 horas de alumnos de la Carrera de Bioquímica de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral (FBCB-UNL) de Santa Fe, Argentina, ya que no se disponen de estos datos en jóvenes de la región. Con estos resultados se calcularon los porcentajes de las alteraciones metabólicas en una muestra de alumnos excluidos de la muestra de referencia y se las comparó con las obtenidas usando VR de otras poblaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se definió como población de referencia los 670 alumnos de la Carrera de Bioquímica de la FBCB-UNL, de la ciudad de Santa Fe, Argenti-

na, durante el período 2014-2016.

El tamaño de muestra se determinó con el Programa EPIDAT versión 3.1 para un nivel de confianza del 95%, con una precisión del 5% y una prevalencia esperada para esta enfermedad del 4%, debiendo tener un tamaño mínimo de 55 alumnos.

Se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión de la muestra de referencia:

Criterios de inclusión

Alumnos de la carrera Bioquímica de la FBCB-UNL que firmaron el consentimiento informado. Dicho consentimiento fue presentado y aprobado por el Comité Asesor de Ética y Seguridad de la Investigación de la FBCB-UNL.

Criterios de exclusión

Se excluyeron quienes presentaron alguna de las siguientes características:

- Historia personal y/o familiar de litiasis urinaria.
- Personas que variaron su estilo de vida y hábitos alimentarios usuales en los 30 días anteriores al estudio.
- Signos, síntomas, o historia clínica de enfermedad crónica o aguda en curso.
- Valores alterados de parámetros bioquímicos séricos y/o urinarios que evalúan alteraciones hematológicas, renales, lipídicas, metabólicas básicas y urinarias.
- Tasa de filtración glomerular (TFG) estimada por ecuación CKD-EPI < 90 mL/min/1,73 m².
- IMC: $30 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} \leq 18 \text{ kg/m}^2$.
- Hipertensos.
- Tratamiento farmacológico con diuréticos, calcio, vitamina D, bifosfonatos, citrato potásico, bicarbonato sódico, vitamina C, alopurinol, fitato.
- Consumo de alcohol $> 45\text{g/día}$
- Tabaquismo: más de 10 cigarrillos/día
- Embarazo y lactancia.

Metodología

- Se realizó un estudio descriptivo y analítico de corte transversal.
- Se dieron instrucciones escritas y verbales sobre la recolección, conservación y transporte de la orina de 24 horas, primera orina de la mañana y los requisitos que debían cumplir

para el día del estudio (ayuno, horario).

- Se aplicó una encuesta personal donde se recogieron datos de historia clínica, antecedentes familiares, dieta y hábitos personales.
- Se tomaron medidas antropométricas: peso, talla y cintura abdominal.
- Se determinó la presión arterial tomando el valor promedio de las últimas dos de tres tomas de tensión arterial (TA) separadas por 2 minutos con el sujeto en sedestación y utilizando tensiómetro aneroide.
- Se realizaron las determinaciones de laboratorio: hemograma por contador hematológico Sysmex XS 1000i y microscopía; glucosa, urea, colesterol y triglicéridos por métodos enzimáticos-colorimétricos; creatinina en orina por método colorimétrico Jaffé cinético. Se utilizó un espectrofotómetro Metrolab 1600 plus y un equipo de electrodos ion selectivo (ISE) DIESTRO.
- La creatinina sérica se realizó por método Jaffé cinético trazable a IDMS, Cobas c111.
- La metodología utilizada fue: citrato liasa/malato deshidrogenasa (citrato); oxalato oxidasa/peroxidasa (oxalato); o-cresolftaleín complejona (calcio), uricasa/peroxidasa (úrico), método UV para fósforo de reacción en medio ácido con molibdato, xylydyl blue (magnesio), turbidimetría (sulfato), ISE (Na⁺).
- En las muestras de orina, se determinó el volumen, el pH y la densidad. En la primera orina de la mañana además se realizó microscopía del sedimento y se estudió su composición química con tiras reactivas.
- La orina de 24 h se dividió en dos fracciones: una se acidificó a $\text{pH} \leq 2$ con HCl 6N y la restante no. Ambas fracciones se centrifugaron y los sobrenadantes fueron guardados en crioviales a -18 °C hasta su utilización.
- Para la determinación de los VR se siguió la guía NCCLS Document C28-A3.⁽⁸⁾
- Se determinaron las alteraciones metabólicas según los distintos VR hallados en los alumnos que fueron excluidos de la población sana.

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó programa EPIDAT versión 3.1, planilla de cálculo Excel y programa estadístico Statgraphic Plus 5.1., versión *on line* gratuita.

RESULTADOS

Se estudiaron 100 alumnos de ambos sexos, de raza blanca. Luego de aplicar los criterios de exclusión, la muestra de referencia fue de 69 alumnos cuya edad, IMC y TA se describen en

la **Tabla 1**. La muestra tuvo un predominio de mujeres ya que refleja la constitución por sexo de la población estudiantil de la Carrera de Bioquímica de la UNL.

Tabla 1. Edad, IMC y TA, total y por sexo de la muestra de referencia (n=69)

	Total (n=69)	Mujeres (n=58)	Hombres (n=11)
Edad (años)^a	19-31	19-31	24-30
IMC (Kg/m²)^b	22,2 ± 2,2	21,8 ± 1,8	23,7 ± 2,8
TA^{b,c}	TS^d 106,5±12,4	105,4±11,3	112,5±16,5
(mmHg)^b	TD^e 66,8±10,2	66,3±9,1	70,9±15,1

Nota. ^a rango; ^b media ± desviación estándar(DS); ^c tensión arterial; ^d tensión sistólica; ^etensión diastólica. Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto

Se corroboró la correcta recolección de la muestra (orina de 24 h) confrontando las excreciones de cada analito (mg/24h) frente a los índices urinarios respectivos (mg/g creatinina) teniendo todos una buena correlación

($p < 0,01$), concluyendo que los valores de excreción hallados no se encuentran afectados por dicho error metodológico. En la **Tabla 2** se resumen las principales características físico-químicas de las orinas.

Tabla 2. Características de las orinas de 24 h de la muestra de referencia (n=69)

	Total^a	Mujeres^a	Hombres^a
Volumen urinario (mL/24h)	1443,0 ± 563,1	1430,2 ± 564,0	1580,1 ± 568,0
Densidad (mg/mL)	1015,0 ± 5,0	1014 ± 5,0	1017,0 ± 4,0
pH	5,9 ± 0,7	5,9 ± 0,7	6,1 ± 0,6
Creatinina (mg/24h)	1332 ± 494	1254 ± 427	1781 ± 633

Nota. ^a media±DS. Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto

Se estudiaron estadísticamente las distribuciones de los grupos de datos, los resultados son presentados en las **Tablas 3.a** y **3.b**. Los resultados obtenidos para citrato, ácido úrico, calcio, fósforo, magnesio, sodio y sulfato tuvieron una

distribución normal ($p > 0,05$). El oxalato alcanzó esta condición luego de realizar una transformación logarítmica. Por lo tanto, el cálculo de todos los intervalos de referencia se realizó utilizando el método paramétrico.

Tabla 3.a Parámetros estadísticos descriptivos de Citrato, Oxalato, Calcio y Ácido úrico en la muestra de referencia

Parámetro	Citrato	Oxalato	Calcio	Ácido úrico
n ^a	62	67	66	69
Media ± DS ^b	389,4 ± 141,1	9,4 ± 2,2	135,7 ± 58,7	420,5 ± 184,6
Curtosis tipificada	-0,16	0,3	-0,42	-0,5
Asimetría tipificada	0,84	0,02	1,4	1,25

Nota. ^a individuos de referencia excluidos valores aberrantes; ^b mg/24h. Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto

Tabla 3.b Parámetros estadísticos descriptivos de Fósforo, Magnesio, Sulfato y Sodio en la muestra de referencia

Parámetro	Fósforo	Magnesio	Sulfato	Sodio
n ^a	69	68	67	68
Media ± DS	644,9±207,4 ^b	87,9±40,3 ^b	14,2±5,6 ^c	164,0±61,9 ^d
Curtosis tipificada	0,71	0,021	-0,27	-0,37
Asimetría tipificada	0,52	0,47	-0,16	0,61

Nota. ^a individuos de referencia excluidos valores aberrantes; ^b mg/24h; ^c mmol/24h; ^d mEq/24h. Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto

En la **Tabla 4.a** y **Tabla 4.b** se presentan para cada uno de los marcadores de urolitiasis estudiados, los intervalos de referencia (IR) (nivel de

confianza 95%) con sus respectivos intervalos de confianza al 90% de cada extremo, según lo establecido por la Norma.

Tabla 4.a. Intervalos de referencia (IC_{95%}) Citrato, Oxalato, Calcio y Ácido úrico en la muestra de referencia e intervalos de confianza de los extremos (IC_{90%})

Descriptores	Citrato ^a	Oxalato ^a	Calcio ^a	Ácido úrico ^a	
Intervalo de referencia	112,78- 666,01	1,96-45,08	20,65-250,74	58,73-782,17	
Intervalos de confianza de los extremos	Extremo inferior	62,41-163,14	1,49-2,58	0,35-40,95	0,05-121,16
	Extremo superior	615,64-716,37	34,28-58,88	230,44- 271,04	719,74-844,60

Nota. ^a mg/24h. Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto

Tabla 4.b. Intervalos de referencia (IC_{95%}) Fósforo, Magnesio, Sulfato y Sodio en la muestra de referencia e intervalos de confianza de los extremos (IC_{90%})

Descriptores	Fósforo ^a	Magnesio ^a	Sulfato ^b	Sodio ^c
Intervalo de referencia	238,37-1051,44	28,7-146,67	3,15-25,18	42,81-285,3
Intervalos de confianzas de los extremos	Extremo inferior	166,88-309,86	0,01-22,85	1,19-5,12
	Extremo superior	979,93-1122,93	152,88-180,88	23,21-27,14
				263,82-306,77

Nota. ^a mg/24h, ^b mmol/24h, ^c mEq/24h. Fuente: Elaboración a partir de resultados propios del proyecto

Se analizó la conveniencia de realizar una partición según sexo aplicando el criterio de Linton, no siendo recomendable la misma para alguno de los analitos.

En función de dichos valores de referencia se calcularon los porcentajes de alumnos con hipocitraturia (3%), hipercalcituria (12%), hiperuricosuria (6%), hiperoxaluria (3%), hiperfosfaturia (6%), hipersulfaturia (0%), hipomagnesuria (6%) e hipernatriuria (7%). El estudio de estas alteraciones metabólicas se realizó sobre la muestra de alumnos que fue excluida del estudio de referencia, todas mujeres.

DISCUSIÓN

Se presenta la discusión para cada analito en particular, poniendo especial atención en los límites superiores de oxalato, úrico, calcio, fósforo, sulfato y sodio y en el límite inferior para citrato y magnesio ya que son los límites de utilidad clínica. En las **Tablas 5.a y 5.b** se resumen los intervalos de referencia obtenidos de la bibliografía y los propios, así como el porcentaje de alteraciones metabólicas según los distintos valores hallados en la muestra de alumnos excluidos de la de referencia.

Tabla 5.b Intervalos de referencia de distintos autores para Fósforo, Magnesio, Sodio y Sulfato. Porcentaje de alteraciones metabólicas según los valores de corte.

Analito	Referencia	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia (nMR) ^d	Alteración Metabólica
FOSFORO	Tietz ⁹	s/r ^c	400-1300 mg/24h (n= s/r ^c)	3%
	Fabricante	s/r ^c	300-1000 mg/24h (n= s/r ^c)	16%
	Pak ¹¹	Dallas,Texas	1100 mg/24h (n= s/r ^c)	6%
	Datos propios	Santa Fe, Argentina	238-1051 mg/24h (n=69)	6%
MAGNESIO	Tietz ⁹	s/r ^c	72,91-243,0 mg/24h	32%
	Fabricante	s/r ^c	60-210 mg/24h	19%
	Spivacow ¹	Argentina	60 mg/24h	19%
	Pak ¹¹	Dallas,Texas	60 mg/24h	19%
	Datos propios	Santa Fe, Argentina	29-147 mg/24h	6%
SODIO	Tietz ⁹	s/r ^a	H: 40-220 mEq/24h M: 27-287 mEq/24h	7%
	Pak ¹¹	Dallas,Texas	200 mEq/24h	20%
	Datos propios	Santa Fe, Argentina	43-285 mEq/24h	7%
SULFATO	Pak ¹¹	Dallas,Texas	30 mmol/día	0%
	Datos propios	Santa Fe, Argentina	3-25 mmol/día	0%

Nota. a. número de sujetos de la muestra de referencia, b. % de alteración metabólica en la muestra excluida de la de referencia, c. sin referencia, d. hombre, e. mujer. Fuente: elaboración propia a partir de los datos bibliográficos citados y de los datos del proyecto.

Tabla 5.a Intervalos de referencia de distintos autores para Oxalato, Citrato, Calcio y Ácido Úrico. Porcentaje de alteraciones metabólicas según los valores de corte

	Referencia	Lugar de la población en estudio	Intervalo de Referencia (nMR) ^a	Alteración Metabólica (%) ^b
O X A L A T O	Tietz ⁹	s/r ^c	H ^d : 20-60 mg/24h (n= s/r ^c) M ^e : 20-55 mg/24h (n= s/r ^c)	-- 0%
	Coll-Sangrona ¹⁰	Anzoátegui, Venezuela	3,52- 38,7 mg/24h (n=39)	6%
	Fabricante	s/r ^c	H ^d : 7-44 mg/24h (n=67) M ^e : 4-31 mg/24h (n=41)	-- 9%
	Spivacow ¹	Argentina	45 mg/24h(n=84)	3%
	Pak ¹¹	Dallas,Texas	45 mg/24h (n= s/r ^c)	3%
	Datos propios	Santa Fe, Argentina	2-45 (n=67)	3%
	C I T R A T O	Welshman ¹³	Belfast- Irlanda	H ^d : 76-792 mg/24h (n=59) M ^e : 191-1521 mg/24h (n=49)
Tietz ⁹		s/r ^c	H ^d : 114-912 mg/24h (n= s/r ^c) M ^e : 247-1140 mg/24h (n= s/r ^c)	-- 39%
Fabricante		s/r ^c	H ^d : 116-924 mg/24h (n= s/r ^c) M ^e : 250-1160 mg/24h (n= s/r ^c)	-- 39%
Coll-Sangrona ¹⁰		Anzoátegui, Venezuela	152-608 mg/24h(n=39)	8%
Curcio ¹⁶		Zurich, Suiza	190 -1235 mg/24h (n=235)	13%
Spivacow ¹		Argentina	350 mg/24h(n=84)	55%
Pak ¹¹		Dallas,Texas	320 mg/24h(n= s/r ^c)	47%
Datos propios		Santa Fe, Argentina	113-666 (n=62)	3%
C A L C I O	Tietz ⁹	s/r ^c	100-300 mg/24h ^f	6%
	Fabricante	s/r ^c	300 mg/24h ^g	6%
	Pak ¹¹	Dallas,Texas	250 mg/24h(n= s/r ^c)	12%
	Spivacow ¹	Argentina	H ^d 300 mg/24h(n=84) M ^e 220 mg/24h(n=84)	-- 12%
	Datos propios	Santa Fe, Argentina	21-251 (n=66)	12%
U R I C O	Tietz ⁹	s/r ^c	250-750 mg/24h	6%
	Spivacow ¹	Argentina	H ^d 800 mg/24h(n=84) M ^e 750 mg/24h(n=84)	-- 6%
	Pak ¹¹	Dallas,Texas	700 mg/24h(n= s/r ^c)	6%
	Fabricante	s/r ^c	250-750 mg/24h(n= s/r ^c)	6%
	Datos propios	Santa Fe, Argentina	56-782 (n=69)	6%

Nota. a. número de sujetos de la muestra de referencia, b. % de alteración metabólica en la muestra excluida de la de referencia, c. sin referencia, d. hombre, e. mujer, f. Ingesta elevada de calcio: > 800mg/día; g. Ingesta normal de calcio (sin especificar cantidad). Fuente: elaboración propia a partir de los datos bibliográficos citados y de los datos del proyecto.

Para el oxalato el límite de interés diagnóstico es el valor superior del rango de referencia. De los seis VR comparados, tres coinciden en este límite (45 mg/24h) entre los cuales se encuentra el valor hallado, mientras que los otros tres son diferentes: fabricante, Tietz,⁽⁹⁾ Coll-Sangrona.⁽¹⁰⁾

Al valorar la influencia del sexo en los valores de oxaluria, luego de aplicar el test de Linton en los valores hallados, no correspondió efectuar la partición según este descriptor, esto fue coincidente con lo presentado por Coll-Sangrona, Pak,⁽¹¹⁾ y Spivacow.⁽¹⁾

Las diferencias encontradas podrían deberse, entre otras razones, al oxalato contenido en la dieta de las distintas poblaciones. Esta influencia es variable, ya que, si por ejemplo, conjuntamente al consumo de alimentos ricos en oxalato hay ingesta rica en lácteos, no se incrementa la oxaluria ya que en la luz intestinal se forma oxalato de calcio que es inabsorbible.⁽⁵⁾ La muestra de referencia estudiada es una población sana y sin medicación, por lo que los valores de referencia de oxaluria, estarían determinados por el consumo de alimentos ricos en oxalato acompañados o no de productos ricos en calcio. El grupo de Spivacow¹, realizó el estudio en una muestra de 84 sujetos sin UL de Argentina, estas personas pueden tener las mismas pautas alimenticias del grupo de referencia estudiado por pertenecer a la misma localización geográfica, de hecho, se encontró total coincidencia en el límite superior de calciuria hallado. Este grupo estimó que la ingesta de calcio en su muestra podría ser mayor a la de otras poblaciones lo que determinaría los VR de oxaluria menores a los encontrados por otros autores.

La muestra estudiada podría estar afectada por el sesgo de la edad (19-31 años), sin embargo cabe señalar que Wilson y col.⁽¹²⁾ evaluaron la oxaluria en 99 personas sanas con edades comprendidas entre 23 y 70 años, encontrando que la excreción de oxalato no se modifica. Los otros VR comparados tampoco realizan una partición según edad.

Coll-Sangrona reporta valores de referencia de oxalato y citrato para 39 habitantes del área metropolitana del Estado de Anzoátegui, Venezuela, con edades entre 18 y 47 años. Es de destacar que la diuresis (1500 ± 700 mL/24h) y densidad (1016 ± 7 mg/mL) de aquella población

son similares a la estudiada en Santa Fe, con lo cual las diferencias en los valores encontrados no serían atribuibles al factor de la diuresis y concentración urinaria.

Con los VR hallados se encontró un 3% de hiperoxaluria en la muestra de alumnas estudiadas. Si se usaran los VR del inserto o de Coll-Sangrona los porcentajes serían del 9% y 6% respectivamente. Mientras que según el rango de Tietz, se estaría sub-diagnosticando la hiperoxaluria ya que ninguna de las alumnas la hubiese presentado.

Para el citrato el límite de interés clínico es el inferior. Se presentan ocho valores de corte incluyendo el hallado. En este caso los valores comparados muestran grandes diferencias entre sí (desde 76 a 350 mg/24h) y con el valor hallado (113 mg/24h). Esto lleva a que el diagnóstico de hipocitraturia de la muestra estudiada varíe entre el 3 y el 55% según el VR utilizado.

Cinco de las ocho referencias, entre las cuáles se encuentran los datos propios, no diferencian según sexo. Diversos autores atribuyen esta partición a un efecto contrapuesto de hormonas androgénicas y estrogénicas sobre la excreción de citrato en orina. Esta acción hormonal desaparecería en período menopáusico de la mujer. Por lo tanto, según este criterio, la excreción de citrato estaría afectada por el sexo y la edad. Hombres jóvenes tienen una incidencia significativamente mayor en la formación de urolitiasis que las mujeres; pero en grupos de mayor edad esta diferencia ya no se presenta. Con lo cual la citraturia debería evaluarse teniendo en cuenta ambas variables.⁽¹³⁻¹⁴⁾ Sin embargo se puede señalar que, por ejemplo, el Laboratorio Médico Mayo, Rochester, Minnessota, presenta VR diferenciados por edad (20 a 60 años) y no por sexo.⁽¹⁵⁾

Curcio y col.,⁽¹⁶⁾ determinaron el valor de referencia de citrato en orina de 24 h de acuerdo a la guía CLSI C28-A3. La diuresis media en mujeres fue de 2205 mL/24h y en hombres de 2040 mL/24h. Estos autores incluyeron dentro de la población de referencia a personas con hipertensión, diabetes, medicados y con tasas de filtrado glomerular que no se hallaban dentro de lo normal (entre 60-90 mL/min/1,73 m²). Estas características influyen en los VR ya que hay mayor incidencia de litiasis en pacientes obesos, con síndrome metabólico, hipertensos, además de la

influencia de la medicación.⁽¹⁷⁾

Las poblaciones que presentan mayores diferencias en los valores de corte: 247 (Tietz), 320 (Pak) y 350 (Spivacow) mg/24h podrían ser atribuidas además de los factores etarios y de sexo a pautas culturales de alimentación. En relación a ello, dietas ácidas (ricas en proteínas de origen animal o pobres en frutas, vegetales, frutos secos) causan valores más bajos de citrato urinario ya que el riñón compensa la carga ácida reteniendo citrato llevando a una hipocitraturia y a orinas más ácidas.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ Personas con elevado consumo de sal presentan hipocitraturia, hipercalcemia e hipernatriuria.⁽²⁰⁾ Los valores más bajos de citrato encontrados en este trabajo respecto a los de Pak podrían explicarse bajo esta premisa si se comparan los valores de referencia para sodio urinario siendo los valores hallados un 42% superior al de Pak; no así para calcemia ya que los VR propios y los de Pak son coincidentes.

Para el calcio se realizó la comparación del límite superior de referencia con cuatro autores. El valor hallado (250 mg/24h) coincide con el de Pak, y es similar al valor de mujeres del grupo de Spivacow (220 mg/24h). Con estos valores el porcentaje de hipercalcemia hallado fue del 12%. Si se utiliza como valor de corte el de 300 mg/24h (Tietz y fabricante) la hipercalcemia se reduciría a un 6%.

En el estudio realizado, y en los trabajos de Pak y de Spivacow, no se especifican los VR vinculados a la ingesta diaria de calcio. Otros autores sí lo hacen, presentándose algunas controversias en relación a ello. Así, el fabricante del kit comercial refiere los valores para una dieta "normal" de calcio sin especificar qué cantidad diaria. Mientras que los VR que establece Tietz para una dieta de calcio > 800mg/día contrasta con Bordier y col.⁽²¹⁾ que fija el mismo rango pero para una ingesta de calcio de 400 mg/día. Se determinaron la calcemia y uricemia en la muestra de referencia encontrándose todos dentro del rango normal.

En relación a la uricosuria en 24 horas, Spivacow publica valores de excreción diferenciados por sexo. Los VR hallados son similares a los correspondientes para otras poblaciones, encontrándose por lo tanto el mismo porcentaje de alteración metabólica del 6% en la población estudiada.^(5,7)

El valor de referencia hallado para fosfatemia se comparó con otros tres autores: Tietz, fabricante del kit y Pak, ninguno de ellos diferencia según sexo. Los valores establecidos por Tietz son para una dieta sin restricciones, en forma similar a los alumnos de la muestra de referencia. Los otros dos autores no aclaran este punto. Tomando como referencia de comparación los valores que toman los fabricantes del kit ya que son los habitualmente usados por los bioquímicos para confeccionar el informe de resultados, se observa que Tietz tiene valores de referencia un 30% mayor, Pak un 10% mayor y los valores propios son un 5% mayor. Esto hace que la determinación de la hiperfosfatemia según los distintos valores varíe desde un 3% a un 16%, siendo coincidentes los porcentajes de alteración encontrados (6%) según el valor de referencia de Pak (1100 mg/24h) y los propios (1050 mg/24h).

En relación al magnesio, se comparó con otros cuatro autores, ninguno de ellos diferenció según sexo. El valor de corte para el fabricante, Spivacow y Pak son coincidentes en 60 mg/24h, mientras que los establecidos por Tietz son un 22 % superior y el propio un 52% menor respecto a este valor. El valor propio hallado es francamente menor a todos los valores referidos. Variando la hipomagnesemia entre 32% según los VR de Tietz (72,9 mg/24h) a 6% (para valores propios: 29 mg/24h).

Semins y col.⁽²²⁾ refieren que la excreción de magnesio debería estar entre 30-120 mg/día, el rango hallado en la muestra de referencia fue de 34,2-148,48 mg/día. El magnesio forma complejos solubles con el oxalato impidiendo que éste se una al calcio y también incrementa la excreción de citrato ya que inhibe su reabsorción tubular. En relación a este punto, el menor valor del límite inferior de referencia encontrado para el Mg en relación a los autores comparados es coincidente también con tener una excreción de citrato menor en el límite inferior de interés clínico. A pesar que hace tiempo se asocia al magnesio con la UL de calcio, los estudios al momento son aún contradictorios en relación al efecto del magnesio sobre la cristalización del oxalato de calcio. Algunos autores⁽²³⁻²⁴⁾ postulan que no sería la hipomagnesemia en sí el factor determinante sino más bien la relación Ca/Mg >2 o viceversa, Mg/Ca reducida. Si bien el valor de referencia

de magnesuria encontrado es menor a las referencias comparadas, se corrobora que el cociente Ca/Mg en la muestra de referencia es $1,67 \pm 0,85$, menor a 2, límite establecido para dicha relación como parámetro de metastabilidad cristalina en la orina.

Los valores de referencia hallados para natriuria se confrontaron con los de Tietz y Pak. Tietz discrimina según sexo, siendo el valor establecido para mujeres (287 mEq/24h) similar a los propios 285 mEq/24h. Según estos resultados, se puede observar que los valores de natriuria encontrados en la muestra de referencia son 42% superior a los valores fijados por Pak.

Se postula que el incremento de sodio urinario a base de dietas ricas en sal promueven la excreción de calcio urinario probablemente por inhibición de la reabsorción tubular del calcio por la expansión del volumen extracelular inducida por el sodio¹. Esto a su vez promovería la cristalización de sales de calcio inducida por urato monosódico factor importante en la formación del cálculo. Si a partir de la natriuria hallada en la muestra de referencia se estima la ingesta de sal diaria, se observa que el valor promedio de sodio urinario: 164 mEq/24h corresponde a una ingesta de 9,6 g de sal, y el límite superior de referencia de 285 mEq/24h a 16,7 g de sal consumidos diariamente. Estos valores ingeridos se encuentran muy por arriba del consumo deseable estipulado por la OMS en 5 gramos de sal diarios, equivalente a una natriuria de 85,5 mEq/24h. Efectivamente, en la muestra de estudio, el 98% de los alumnos agrega sal al cocinar y un 40% vuelve a agregar sal en la mesa. También los valores de natriuria estipulados por Pak como metabólicamente deseables para pacientes con UL de 200 mEq/24h, corresponde a una ingesta de 11,7 g.sal/día.

En relación al sulfato, se comparó con los VR presentados por Pak, no encontrando alteración metabólica con ninguno de los dos valores de corte en la muestra estudiada. El sulfato si bien forma parte de los estudios metabólicos de UL, no es uno de los aniones más importantes en la frecuencia de composición de los cálculos renales.

CONCLUSIONES

Se establecieron valores de referencia para ci-

trato, oxalato, calcio, ácido úrico, fósforo, sulfato, magnesio y sodio en orina de 24 horas en una muestra de referencia de estudiantes de Santa Fe, Argentina. Se determinaron las alteraciones metabólicas según los VR hallados.

Se compararon los resultados con los de otros autores. El diagnóstico de la alteración metabólica para el estudio de UL varía según el valor de referencia utilizado. Adoptar valores establecidos para otras poblaciones, incluidos los valores de los fabricantes de los kits comerciales, conducen a un diagnóstico que podría no ser acorde a la situación clínica del paciente. Se continuará el estudio para ampliar la base de datos, y evaluar la exactitud clínica de los valores de corte hallados.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

Financiación: proyectos financiados por el Programa CAI+D de la Universidad Nacional del Litoral (República Argentina):

- *Aplicación de la electroforesis capilar zonal (ECZ) a la determinación de marcadores bioquímicos de urolitiasis. Determinación de valores de referencia para la población de Santa Fe.* CAI+D 2011. 501 201101 00332 LI.
- *Valores de referencia de marcadores bioquímicos de urolitiasis en alumnos de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la UNL. Relación de estos marcadores con hábitos de vida, índice de masa corporal y tasa de filtrado glomerular.* CAI+D 2016. 501 201 501100147 LI.

Aspectos bioéticos: Los alumnos de la carrera Bioquímica de la FBCB-UNL firmaron un consentimiento informado, presentado y aprobado por el Comité Asesor de Ética y Seguridad de la Investigación de la FBCB-UNL.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Spivacow FR, Del Valle EE, Negri AL, Fradinger E, Abib A, Rey P. Biochemical diagnosis in 3040 kidney stone

- formers in Argentina. *Urolithiasis*. 2015;43(4):323-30.
- 2) Siener R. Dietary factors. En: Rao NP, Preminger GM, Kavanagh JP, ed. Urinary tract stone disease. London: Springer, 2011; pp. 113-24.
 - 3) Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Nat AcadSci USA*. 2008;105(28):9841-46.
 - 4) Pindulli I, Spivacow R, Del Valle E, Vidal S, Negri AL, Previgliano H, et al. Prevalence of urolithiasis in the autonomous city of Buenos Aires, Argentina. *Urol Res*. 2006;34(1):8-11.
 - 5) Sánchez A, Sarano D, Del Valle E. Nefrolitiasis. Fisiopatología, evaluación metabólica y manejo terapéutico. *Actual Osteol*. 2011;7(3):195-234.
 - 6) Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruíz García MJ, Zuluaga Gómez A. Estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal. *Arch Esp Urol*. 2006;59(6):583-94.
 - 7) Curham GC. Epidemiology. En: Rao NP, Preminger GM, Kavanagh JP, ed. Urinary tract stone disease. London: Springer, 2011; pp. 3-7.
 - 8) Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline [Internet]. 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010. (CLSI Document; EP28-A3c). Disponible en: https://clsi.org/media/1421/ep28a3c_sample.pdf [consulta: abr. 2017].
 - 9) Wu AHB. Tietz clinical guide to laboratory tests. 4th ed. St. Louis: Saunders/Elsevier, 2006. 1798 p.
 - 10) Coll Sangrona E, Bónoli S, Jorquera A. Valores de referencia de citrato y oxalato urinarios para habitantes del área metropolitana del Estado Anzoátegui, Venezuela. *Interciencia* 2001;26(3):122-5.
 - 11) Pak CY, Skurla C, Harvey J. Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation. *J Urol*. 1985;134(5):867-70.
 - 12) Wilson DM, Liedtke RR. Modified enzyme-based colorimetric assay of urinary and plasma oxalate with improved sensitivity and no ascorbate interference: reference values and sample handling procedures. *Clin Chem*. 1991;37(7):1229-35.
 - 13) Welshman SG, McGeown MG. Urinary citrate excretion in stone-formers and normal controls. *Br J Urol*. 1976;48(1):7-11.
 - 14) Lancina Martín JA, Rodríguez-Rivera García J, Novás Castro S, Rodríguez Gómez I, Fernández Rosado E, Álvarez Castelo L, et al. Factores de riesgo metabólico en urolitiasis cálcica según el sexo y edad de los pacientes. *Actas Urol Esp*. 2002;26(2):111-20.
 - 15) Mayo Medical Laboratories. Test ID: CITR. Citrate Excretion, 24 Hour, Urine [Internet]. Disponible en: <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Overview/9329> [consulta: abr. 2017].
 - 16) Curcio R, Stettler H, Suter PM, Aksözen JB, Saleh L, Spanaus K, et al. Reference intervals for 24 laboratory parameters determined in 24-hour urine collections. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(1):105-16.
 - 17) Hess B. Metabolic syndrome, obesity and kidney stones. *Arab J Urol*. 2012;10(3):258-64.
 - 18) Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE. La dieta en el tratamiento de la litiasis renal bases fisiopatológicas. *Medicina (B. Aires)*. 2013;73(3):267-71.
 - 19) Heilberg IP, Goldfarb DS. Optimum nutrition for kidney stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(2):165-74.
 - 20) Del Valle EE, Spivacow F, Negri AL. Citrato y litiasis renal. *Medicina (B. Aires)*. 2013;73(4):363-8.
 - 21) Bordier P, Ryckewart A, Guerin J. On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalciuria. *Am J Med*. 1977;63(3):398-409.
 - 22) Semins M, Matlaga B. Blood and urinary test in stone formers. En: Rao NP, Preminger GM, Kavanagh JP, ed. Urinary tract stone disease. London: Springer, 2011; pp. 369-74.
 - 23) Pinto B. Litiasis renal. Barcelona: Salvat, 1976. 355 p.
 - 24) Johansson G, Backman U, Danielson BG, Fellström B, Ljunghall S, Wikström B. Biochemical and clinical effects of the prophylactic treatment of renal calcium stones with magnesium hydroxide. *J Urol*. 1980;124(6):770-4

Recibido en su forma original: 27 de abril de 2017
 En su forma corregida: 9 de agosto de 2017
 Aceptación final: 15 de agosto de 2017
 Mag. Verónica Guillermina Fernández
 Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad
 Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina
 e-mail: vfernand43@hotmail.com