

**Artículo Original**

## ROL DE LA EXCRECIÓN FRACCIONAL DE ÁCIDO ÚRICO EN EL ESTUDIO DE HIPONATREMIA

### ROLE OF THE FRACTIONAL EXCRETION OF URIC ACID IN THE STUDY OF HYPONATREMIA

Luciano Legizamón.

Jefe de Residentes del Servicio de Nefrología  
Hospital de Clínicas "José de San Martín" Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2013; 33 (1) Pag. 34-47

#### RESUMEN

**Introducción:** La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común entre pacientes internados. Conocer de manera precoz el estado del líquido extracelular (LEC) para el estudio de las causas de hiponatremia y su posterior tratamiento es de suma importancia. Se ha planteado la posibilidad de utilizar la excreción fraccional de ácido úrico (EFAU) como herramienta complementaria para discernir LEC normal de LEC disminuido, incluso en pacientes bajo tratamiento diurético.

**Métodos:** Se evaluaron en 45 pacientes seleccionados en forma prospectiva, parámetros clínicos y de laboratorio habituales al momento del diagnóstico de hiponatremia, para definir el estado del LEC. Una vez definido éste, se calculó la EFAU.

**Resultados:** Se observó que en los 21 pacientes que conformaron el grupo de LEC disminuido, la tensión arterial, la natriuria, la excreción fraccional de sodio, la excreción fraccional de urea y la EFAU fueron significativamente menores ( $p < 0.05$ ) que en los 24 pacientes del grupo LEC normal. Dentro de estas variables, la EFAU fue la de mayor sensibilidad y especificidad para predecir LEC disminuido, con un valor de corte  $< 10.9\%$ . Dentro del subgrupo de 15 pacientes que recibían diuréticos, la EFAU  $< 10.9\%$  tuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 100% para predecir LEC disminuido.

**Conclusión:** Así, la EFAU debería instaurarse dentro del protocolo de estudio de un paciente con hiponatremia, dado que, realizada con muestra aislada de sangre y orina, es un método sen-

cillo y eficaz para efectuar en la urgencia, sobre todo en pacientes con diuréticos.

**Palabras claves:** Hiponatremia - diuréticos - uricemia - excreción fraccional de ácido úrico - volumen de líquido extracelular

#### ABSTRACT

**Introduction:** Hyponatremia is the most common hydroelectrolytic disorder in hospitalized patients. It is essential to acquire an early understanding of the extracellular liquid (ECL) status for the study of the causes of hyponatremia and its subsequent treatment. The possibility of using the fractional excretion of uric acid (FEUA) as a supplementary tool to distinguish normal ECL from reduced ECL has been considered, including patients undergoing diuretic treatment. **Methods:** The typical clinical and laboratory parameters were examined at the time of the diagnosis of hyponatremia in 45 patients prospectively selected, to define the status of ECL. Once defined, the FEUA was estimated. **Results:** For the 21 patients within the reduced ECL group, blood pressure, natriuria, fractional excretion of sodium, fractional excretion of urea and FEUA were significantly lower ( $p < 0.05$ ) than for the 24 patients within the normal ECL group. Among these variables, the FEUA was the one which showed more sensitivity and specificity to predict a reduced ECL, with a cutoff value  $< 10.9\%$ . Within the of 15 patients

on diuretic treatment, FEUA < 10.9% had a 100% sensitivity and a 100% specificity to predict a reduced ECL. **Conclusion:** Therefore, the FEUA should be included in the study protocol of a patient with hyponatremia, since when performed in an isolated sample of blood and urine, it constitutes a simple and efficient method to be implemented under emergency situations, especially in patients receiving diuretics.

**Key words:** Hyponatremia - diuretics -uricemia - fractional excretion of uric acid - volume of extracellular liquid

## INTRODUCCIÓN:

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común entre pacientes internados (hasta un 30% en algunas series), y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD) es la causa más frecuente. Existe en situaciones habituales, la dificultad de precisar el estado del líquido extracelular (LEC) (crucial para el diagnóstico etiológico de hiponatremias) con los elementos clínicos de los que se disponen. Estos son la valoración de piel y mucosas, turgencia de globos oculares, tensión arterial, ortostatismo, medición de presión venosa central, entre los más utilizados. Por ello es de vital importancia disponer de herramientas objetivas que apoyen a la presunción clínica y permitan definir en qué situación se desarrolla la hiponatremia para individualizar la causa de la misma. Una vez detectada la etiología se podrá efectuar un correcto tratamiento.

Las pruebas complementarias y de laboratorio que habitualmente colaboran y orientan al médico en el estudio de las causas de hiponatremia son la osmolaridad plasmática, osmolaridad urinaria, natriuria, urea plasmática, creatinina plasmática, urea urinaria, creatinina urinaria y uricemia. La excreción fraccional de sodio y urea han sido también utilizadas para precisar el estado del LEC, siendo menos jerarquizables en aquellos pacientes con antecedentes de uso de diuréticos. Se ha planteado en algunos estudios la posibilidad de utilizar la excreción fraccional de ácido úrico (valor normal de 8 a 10%) como herramienta eficaz incluso en pacientes bajo tratamiento diurético.

### Objetivo

Valorar la utilidad de la excreción fraccional de

ácido úrico (EFAU) como herramienta diagnóstica en pacientes con hiponatremia y su correlación con SIHAD.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 45 pacientes de ambos sexos, entre 18 y 95 años de edad que se internaron por cualquier etiología con hiponatremia (Natremia menor a 130 mEq/l) o natremia entre 135 y 145 mEq/l, y presentaron descenso a 129 mEq/l o menos de sodio plasmático durante la internación. Los criterios de exclusión fueron:

- Edad menor a 18 o mayor a 95 años.
- Antecedentes de anorexia nerviosa, trastornos psiquiátricos o desnutrición severa.
- Natremia mayor a 145 mEq/l al ingreso, hipertrigliceridemia mayor a 800 mg/dl, hiperproteíнемia mayor a 10 g/dl, hiperglucemia mayor a 600 mg/dl.
- Uso previo de manitol, uricosúricos, pirazinamida.
- Diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología.
- Signos clínicos o de laboratorio de insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo.
- Deterioro de la función renal con creatinina mayor a 2 mg/dl.
- Parámetros consistentes con síndrome de derrame de sal cerebral.

Se efectuó la valoración de antecedentes de relevancia entre los cuales se destaca principalmente el uso previo de diuréticos y todas las variables que puedan contribuir a detectar el posible estado del LEC y a abrir el abanico de probables diagnósticos diferenciales. Sumado a esto se realizó una evaluación clínica con examen físico de todos los pacientes para determinar el estado del líquido extracelular y volemia. Para esto, se tomaron en cuenta parámetros subjetivos (turgencia de la piel, consistencia de globos oculares, humedad de mucosas) y objetivos (tensión arterial y valoración de ortostatismo). Posteriormente se realizaron controles de glucemia, ionograma plasmático, azoemia, creatininemia, ionograma urinario, ureuria, creatininuria, osmolaridad urinaria y plasmática (calculadas). Con estos datos se determinó estado del LEC y la probable causa de hiponatremia.

En última instancia se realizaron dosajes de uricemia y uricosuria (en muestra aislada) para calcular

la EFAU y se correlacionaron los valores de ésta con las causas de hiponatremia previamente determinadas por el interrogatorio, examen físico y laboratorio antes mencionado.

Las fórmulas utilizadas fueron las siguientes:

Osmolaridad plasmática:  $\text{natremia (mEq/l)} \times 2 + \text{azoemia (mg/dl)} / 5,6 + \text{glucemia (mg/dl)} / 18$

Osmolaridad urinaria:  $(\text{natriuria (mEq/l)} + \text{kaliuria (mEq/l)}) \times 2 + \text{ureuria (mg/dl)} / 5,6$

Excreción fraccional de sodio (EFNA):  $(\text{natriuria (mEq/l)} \times \text{creatininemia (mg/dl)} / \text{natremia (mEq/l)} \times \text{creatininuria (mg/dl)}) \times 100$

Excreción fraccional de urea (EFU):  $(\text{ureuria (mg/dl)} \times \text{creatininemia (mg/dl)} / \text{azoemia (mg/dl)} \times \text{creatininuria (mg/dl)}) \times 100$

Excreción fraccional de ácido úrico (EFAU):  $(\text{uricosuria (mg/dl)} \times \text{creatininemia (mg/dl)} / \text{uricemia (mg/dl)} \times \text{creatininuria (mg/dl)}) \times 100$

## ESTADÍSTICA

Con los datos obtenidos se realizó un análisis estadístico utilizando el test de Student para cálculo de t y de significancia estadística a través del valor de P (considerándose significativo  $p < 0.05$ ). Las variables continuas comparadas entre los grupos LEC disminuido y LEC normal fueron:

- Osmolaridad plasmática (OSMp)
- Osmolaridad urinaria (OSMu)
- Sodio plasmático (Na+p)
- Sodio urinario (Na+u)
- Creatinina plasmática (Cp)
- Acido úrico plasmático (AU<sub>p</sub>)
- Acido úrico urinario (AU<sub>u</sub>)
- EFNA
- EFU
- EFAU

Por otro lado, se realizó cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), coeficiente de probabilidad positivo (CPP) y negativo (CPN) de las siguientes variables como predictores de LEC disminuido:

Creatinina plasmática  $\geq 1.4$  mg/dl

Uricemia  $> 4$  mg/dl

Sodio urinario  $< 30$  mEq/l

EFNA  $< 1\%$

EFU  $< 55\%$

EFAU  $< 12\%$

Las fórmulas utilizadas fueron:

Sensibilidad=  $\text{Verdaderos positivos} / (\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos negativos})$

Especificidad=  $\text{Verdaderos negativos} / (\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos positivos})$

VPP=  $\text{Verdaderos positivos} / (\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos positivos})$

VPN=  $\text{Verdaderos negativos} / (\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos negativos})$

CPP=  $\text{Sensibilidad} / (1 - \text{Especificidad})$

CPN=  $(1 - \text{Sensibilidad}) / \text{Especificidad}$

Por último, se realizó un estudio comparativo en cuanto a la utilidad diagnóstica de estos datos del laboratorio mediante análisis ROC, con área bajo la curva, determinándose los intervalos de confianza y la significancia estadística al realizar comparación de a 2 variables.

## RESULTADOS

De los 45 pacientes estudiados con hiponatremia, 12 (26,6%) tuvieron signos/síntomas secundarios a esa alteración hidroelectrolítica. 20 (44,5%) fueron del sexo femenino y 25 (55,5%) del sexo masculino, con una edad promedio de  $68 \pm 30$  años. 34 (75,5%) pacientes presentaron hiponatremia al inicio de la internación y 11 (24,5%) la desarrollaron durante la misma. El valor de natremia promedio fue de  $123,2 \pm 7,4$  mEq/l, con osmolaridad plasmática de  $260 \pm 16$  mOsm/l, osmolaridad urinaria  $259 \pm 177$  mOsm/l, natriuria de  $51 \pm 59$  mEq/l. La tensión arterial sistólica (TAS) promedio fue de  $114 \pm 48$  mm Hg y la tensión arterial diastólica (TAD) promedio fue de  $68 \pm 26$  mm Hg. Durante la evaluación del estado del líquido extracelular (LEC), en 21 (46,6%) pacientes se detectó algún síntoma/signo de contracción del LEC (6 pacientes -13,3% con ortostatismo) y en los 24 (53,3%) pacientes restantes se determinó que el LEC era normal al momento del diagnóstico. A su vez, 15 pacientes (33,3%) recibían diuréticos. En las tablas 1, 2 y 3 se detallan los datos de todos los pacientes.

Tabla 1	Edad	Sexo	Ingreso	Síntomas	TAS	TAD	Ortost	LEC	Diuréticos
1	83	F	SI	NO	100	60	NO	BAJO	HIDROCLOROTIAZIDA
2	68	M	SI	SI	120	70	NO	NORMAL	
3	69	M	SI	SI	130	80	NO	NORMAL	
4	71	M	NO	NO	140	90	NO	NORMAL	
5	58	F	SI	SI	90	50	SI	BAJO	HIDROCLOROTIAZIDA
6	29	M	SI	NO	110	65	NO	NORMAL	
7	76	M	SI	NO	200	110	NO	NORMAL	HIDROCLOROTIAZIDA
8	57	M	SI	SI	90	55	NO	BAJO	FUROSEMIDA
9	70	F	SI	NO	114	62	NO	NORMAL	
10	79	F	SI	NO	100	60	NO	BAJO	
11	81	M	SI	NO	90	55	SI	BAJO	
12	66	M	NO	NO	125	70	NO	NORMAL	
13	51	F	SI	SI	90	60	NO	BAJO	FUROSEMIDA
14	56	F	SI	NO	135	80	NO	NORMAL	
15	46	M	SI	NO	110	70	NO	BAJO	
16	88	M	SI	SI	90	65	NO	BAJO	
17	76	M	SI	NO	100	60	NO	BAJO	
18	38	M	NO	NO	140	75	NO	NORMAL	
19	81	F	NO	NO	124	69	NO	NORMAL	
20	64	M	SI	SI	110	65	NO	NORMAL	
21	92	F	SI	NO	80	50	SI	BAJO	
22	59	M	SI	NO	125	70	NO	NORMAL	FUROSEMIDA ESPIRONOLACTONA
23	84	F	SI	NO	100	70	SI	BAJO	
24	70	M	SI	SI	150	80	NO	NORMAL	
25	69	M	SI	NO	100	60	NO	BAJO	
26	79	M	SI	NO	95	60	NO	BAJO	HIDROCLOROTIAZIDA
27	70	F	NO	NO	130	70	NO	NORMAL	
28	84	M	SI	SI	130	80	NO	BAJO	
29	91	F	NO	SI	140	90	NO	NORMAL	HIDROCLOROTIAZIDA
30	55	F	SI	NO	120	60	NO	BAJO	
31	62	F	SI	NO	60	30	SI	BAJO	FUROSEMIDA
32	77	F	SI	NO	110	70	NO	NORMAL	HIDROCLOROTIAZIDA
33	84	F	SI	SI	100	60	NO	BAJO	
34	80	F	SI	NO	130	80	NO	BAJO	FUROSEMIDA
35	94	F	NO	NO	130	80	NO	NORMAL	FUROSEMIDA
36	83	M	NO	NO	110	70	NO	NORMAL	
37	68	M	NO	NO	160	100	NO	NORMAL	
38	59	M	NO	NO	130	70	NO	NORMAL	
39	57	M	SI	NO	100	60	NO	BAJO	HIDROCLOROTIAZIDA
40	65	M	SI	NO	90	50	SI	BAJO	
41	63	M	SI	NO	100	60	NO	NORMAL	
42	83	F	SI	NO	100	60	NO	NORMAL	
43	55	F	SI	NO	130	70	NO	NORMAL	HIDROCLOROTIAZIDA
44	69	M	SI	SI	90	60	SI	BAJO	
45	27	F	NO	NO	110	70	NO	NORMAL	

TABLA: 2 PLASMA

	OSM	SODIO	POTASIO	CLORO	GLUCOSA	Ac. URICO	UREA	CREATININA
1	264,1	125	4,7	84	116	4,6	43	1
2	246,4	118	3,6	76	114	2,4	23	0,8
3	261,3	123	3,7	72	119	2,7	49	1,2
4	250,6	119	3,8	70	121	3	33	0,9
5	257,5	122	3,1	71	70	4,9	54	1,4
6	251,1	120	3,5	86	104	1,9	30	0,8
7	261,4	118	3,5	70	117	4	106	1,8
8	252,4	119	3,1	80	100	5,2	50	1,2
9	254	122	4	84	90	2,4	28	0,7
10	271	126	3	89	121	6,1	69	1
11	268,5	123	3,1	85	180	5	70	1,1
12	257,1	124	3,6	90	77	1,7	27	0,8
13	238,5	111	2,9	70	101	5,2	61	1,2
14	267,2	128	4,2	91	96	3,2	33	0,9
15	262,7	125	3	89	84	5,7	45	1
16	267,8	125	3,4	96	116	5,9	64	1,4
17	266,8	125	3,6	93	140	5,9	51	0,7
18	266,6	128	4	96	69	3	38	1
19	267,9	129	3,9	96	111	3,2	21	0,6
20	251,2	121	4,1	88	101	2,9	20	0,7
21	263,3	123	5,3	88	90	5	69	1,1
22	258,2	124	4,5	89	87	3,9	30	0,8
23	275,5	127	3,7	86	99	5,9	90	1,6
24	249,5	120	4	81	95	2,9	24	0,9
25	267,7	126	3,5	86	100	6	57	1,1
26	269,9	129	3,7	91	121	3	29	0,9
27	261,8	125	3,1	90	130	3,7	26	0,65
28	257,8	125	4,4	99	100	2,9	13	0,3
29	258,7	124	4,4	92	133	3,4	19	0,6
30	255,4	121	3,2	90	100	6	44	1,1
31	245	117	3	82	70	5,5	40	0,9
32	253,1	120	3,1	91	111	4,1	39	1
33	258,1	119	4,6	80	69	6,2	91	1,9
34	269,1	125	3,7	99	151	4,3	60	1,2
35	254,8	121	4,2	96	142	1,9	28	0,4
36	268,5	129	5,1	96	103	2,6	27	0,3
37	266,9	126	4,7	97	140	3,9	40	1
38	266,3	128	4	98	106	4	25	0,4
39	259,3	122	3	87	99	7,1	55	1,4
40	268,4	123	4,9	89	70	6,5	104	1,6
41	263,5	126	4,2	98	93	2,6	36	0,4
42	256,3	123	5,3	98	87	2	31	0,9
43	258,1	124	3,6	97	90	2,1	29	0,7
44	251,7	119	4,9	88	61	6,9	58	1,4
45	263	126	4,1	94	89	2,2	34	0,9

TABLA: 3 ORINA

								%		
	OSM	SODIO	POTASIO	COLORO	ACIDO URICO	UREA	CREAT	EFNA	EFUREA	EFAU
1	232,1	11	11,3	14	23	1050	67	0,131	36,445	7,462
2	249,9	34	16,4	36	26,6	835	50,3	0,458	57,74	17,627
3	459,1	64	37	47	24,1	1440	73,2	0,852	48,176	14,632
4	530,25	71	31	44	38,5	1827	80,1	0,67	62,206	14,419
5	325,9	24	47,2	29	20	1028	52,1	0,528	51,155	10,967
6	228,6	81	11	59	9,2	250	22,1	2,443	30,165	17,527
7	194,8	24	21,9	29	14,1	577	29,3	1,249	33,44	21,655
8	430,7	88	39	61	30,8	990	81	1,095	29,333	8,774
9	336	111	14	31	18,3	481,9	37	1,721	32,56	14,425
10	209,1	9	12	10	21	936	61,2	0,116	22,165	5,625
11	232,9	17	10	21	19	1002	72	0,211	21,869	5,805
12	288,7	86	13	60	11,9	508	26,8	2,07	56,163	20,895
13	280,3	42	38	39	15	674	32	1,418	41,434	10,817
14	302,3	71	14	51	14,7	741	29,3	1,703	68,973	14,11
15	160,5	21	10	18	17,1	552	32,7	0,513	37,512	9,174
16	337,3	63	15,5	51	13	1010	56	1,26	39,453	5,508
17	118,9	11	13	24	7,3	397,2	13,7	0,449	39,793	6,321
18	217,7	55	16	31	13,9	424	15,8	2,719	70,619	29,324
19	223,4	70	11	21	16	344	12,9	2,523	76,19	23,255
20	229,7	76	12	29	10,4	300,7	14,1	3,118	74,641	17,803
21	112	16,6	12,9	19,7	5,7	297	19,1	0,777	24,789	6,565
22	191,7	48	14,1	22,9	11,1	378	17,9	1,73	56,312	12,72
23	221,3	17	14,2	20,9	6,9	890	44,7	0,479	35,396	4,186
24	269,3	67	18	27	18,7	556	55,5	0,905	37,567	10,456
25	130,7	13,7	14,1	20,8	8,7	421	26,3	0,454	30,891	6,064
26	240,75	37	19	27	9,2	721	42,3	0,61	52,898	6,524
27	250,8	52	11,8	49,1	24	690,4	20,1	1,345	85,87	20,976
28	263,8	92	16,6	100	12,8	261	14,1	1,565	42,716	9,391
29	230,4	60	25,2	88	15,6	336	20	1,451	53,052	13,764
30	147,3	22	14	31	7,7	422	14,3	1,398	73,776	9,871
31	186,7	11	19	19	5,3	710	33,1	0,255	48,262	2,62
32	295,7	98	24	99	12	290	16,4	4,979	45,34	17,846
33	206,1	24	13	33	7,1	740	22,7	1,688	68,064	9,585
34	225,8	44	9,7	64	10	663	27,8	1,519	47,697	10,038
35	462,4	37	34,2	111	42,2	1792	68,8	0,177	37,209	12,913
36	225,1	39	21	26	22	589	19,3	0,469	33,909	13,152
37	292,9	66	17,8	51,2	21,2	702	30,1	1,74	58,305	18,059
38	306,3	48	15,5	55,3	19,8	1004	16,1	0,931	99,776	12,298
39	276,1	69,6	22	77,8	9,2	520,6	32,4	2,465	40,9	5,599
40	144,5	19	13,2	23,8	10,8	448,9	29,1	0,849	23,732	9,135
41	277,5	72	9,2	87	21,4	645	21,4	1,068	33,489	15,384
42	315,2	108	16,6	111	12,3	370	18,9	4,181	56,835	29,28
43	304,1	93	22,5	104	13,3	409,2	20,8	2,524	47,486	21,314
44	175,9	16	9,3	26,1	24,4	702	50,3	0,374	33,687	9,842
45	301,1	88	17,2	98	15,4	507,8	24,2	2,597	55,544	26,033

### LEC disminuído

Los 21 pacientes que conforman este grupo presentaron hiponatremia al momento de ser internados, 7 con síntomas vinculables a la misma. 10 fueron mujeres y 11 del sexo masculino, con una edad promedio  $71 \pm 27$  años. El valor de natremia promedio fue de  $122,7 \pm 4$  mEq/l, con osmolaridad plasmática de  $262 \pm 18$  mOsm/l, osmolaridad urinaria  $222 \pm 159$  mOsm/l, natriuria

de  $31,8 \pm 31$  mEq/l. La tensión arterial sistólica (TAS) promedio fue de  $98 \pm 31$  mm Hg y la tensión arterial diastólica (TAD) promedio fue de  $60 \pm 21$  mm Hg. 9 recibían tratamiento diurético (4 con hidroclorotiazida, 4 con furosemida y 1 con hidroclorotiazida/ amiloride). En la tabla 4 se describen la media, mediana y el desvío standard de cada una de las variables estudiadas en este grupo.

**TABLA: 4**

	<b>NATREMIA mEq/l</b>	<b>URICEMIA Mg/dl</b>	<b>NATRIURIA mEq/l</b>	<b>URICOSURIA Mg/dl</b>	<b>EFNA</b>	<b>EFU</b>	<b>EFAU</b>
<b>MEDIA</b>	122,7	5,4	31,8	13,5	0,86	40,09	7,61
<b>MEDIANA</b>	123	5,7	21	10,8	0,61	39,45	7,46
<b>DESV EST</b>	4	1,08	25,5	7,13	0,62	13,74	2,33

### Pacientes con LEC disminuído

#### LEC normal

En este grupo hubieron 10 mujeres y 14 hombres, con una edad promedio de  $66 \pm 33$  años. El valor de natremia promedio fue de  $123,6 \pm 6,9$  mEq/l, con osmolaridad plasmática de  $260 \pm 13$  mOsm/l, osmolaridad urinaria  $291 \pm 170$  mOsm/l, natriuria de  $67,5 \pm 46$  mEq/l. La tensión arterial sistólica (TAS) promedio fue de 128

$\pm 43$  mm Hg y la tensión arterial diastólica (TAD) promedio fue de  $75 \pm 24$  mm Hg. 6 pacientes se encontraban en tratamiento diurético (4 con hidroclorotiazida, 1 con furosemida y 1 con furosemida/espironolactona). En la tabla 5 se describen la media, mediana y el desvío standard de cada una de las variables estudiadas en este grupo.

**TABLA: 5**

	<b>NATREMIA mEq/l</b>	<b>URICEMIA Mg/dl</b>	<b>NATRIURIA mEq/l</b>	<b>URICOSURIA Mg/dl</b>	<b>EFNA</b>	<b>EFU</b>	<b>EFAU</b>
<b>MEDIA</b>	123,5	2,9	67,4	18,6	1,81	54,64	17,91
<b>MEDIANA</b>	124	2,9	68,5	15,8	1,71	55,85	17,57
<b>DESV EST</b>	3,46	0,75	22,9	8,2	1,17	18,2	5,24

### Pacientes con LEC normal

Al comparar ambos grupos (tabla 6), se detectó que tanto la TAS como la TAD fueron significativamente más bajas en el grupo LEC disminuído. Por otro lado se vió que tanto la osmolaridad urinaria como el sodio urinario fueron significativamente más bajos en el grupo LEC disminuído así como también la uricosuria, el EFNA, EFU y EFAU. En tanto, la creatininemia y uricemia

fueron más elevadas en este grupo también con significancia estadística.

TABLA 6

	LEC DISMINUIDO (n=21)	LEC NORMAL (n=24)	VALOR P
TAS mmHg	97,85 (15,69)	128,04(21,54)	< 0,0001
TAD mmHg	59,76 (10,66)	74,83 (12,30)	< 0,0001
OSMp mOsm/l	261,48 (9,2)	258,93 (6,58)	0,29
OSMu mOsm/l	221,88 (79,54)	290,98 (85,16)	0,0078
Na <sup>+</sup> p mEq/l	122,71 (4,04)	123,58 (3,46)	0,45
Na <sup>+</sup> u mEq/l	31,80 (25,52)	67,46 (22,99)	< 0,0001
AUp mg/dl	5,42 (1,08)	2,9 (0,75)	< 0,0001
AUu mg/dl	13,52 (7,13)	18,61 (8,22)	0,033
Crp mg/dl	1,16 (0,34)	0,80 (0,3)	0,0076
EFNA	0,86 (0,62)	1,81 (1,17)	< 0,0001
EFU	40,09 (13,74)	54,64 (18,2)	0,0058
EFAU	7,61 (2,33)	17,9 (5,24)	< 0,0001

Se muestran las medias y entre paréntesis los desvío estándar

Teniendo en cuenta el diagnóstico de estado del LEC determinado por la clínica, la tensión arterial y el ortostatismo (Gold Standard), se tomaron puntos de corte de ciertas variables para predecir la probabilidad de estar en presencia de LEC dis-

minuído: creatininemia >1,4 mg/dl, natriuria < 30 mEq/l, uremia > 1,4 mg/dl, EFNA < 1% EFU <55% y EFAU < 12%.

Una vez establecidos estos puntos de corte se procedió a calcular la sensibilidad, especificidad,

TABLA 7

### PARAMETROS PARA PREDECIR LEC DISMINUIDO EN PACIENTES HIPONATREMICOS

	CREAT 1.4	Na <sup>+</sup> u < 30	EFNA<1%	EFU<55%	EFAU < 12%	+AUp
<b>SENSIBILIDAD</b>	33%	66%	62%	90%	100%	90%
<b>ESPECIFICIDAD</b>	95,80%	95,60%	70,80%	54,20%	95,80%	95,8%
<b>VPP</b>	87,50%	93,30%	65%	63,30%	95,40%	95%
<b>VPN</b>	62%	76,70%	68%	86,60%	100%	92%
<b>COEF DE PROB +</b>	7,85	15	2,12	1,965	23,81	21,48
<b>COEF DE PROB -</b>	0,69	0,35	0,53	0,18	0	0,1

VPP y VPN de cada uno de ellos.

Se destaca la sensibilidad de 66% de la natruria < 30 mEq/l con una excelente especificidad para LEC disminuído (95,6%). La EFNA < 1% no ha demostrado ser suficientemente sensible y específico para detección de hiponatremia con LEC disminuído, a diferencia de la EFU, que presenta sensibilidad de 90%, aunque con una especificidad baja. Sorpresivamente, la uricemia > 4 mg/dl mostró una alta sensibilidad, especificidad, VPP

y VPN para LEC disminuído, siendo esto último 21,4 veces más probable si la uricemia supera ese valor.

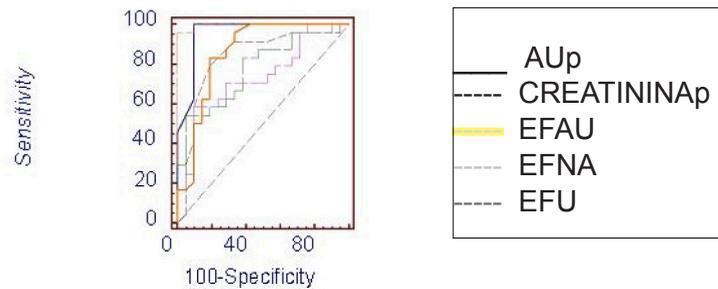
Con respecto a la EFAU, se pudo objetivar una alta sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para LEC disminuído con valores menores a 12 %. Por el coeficiente de probabilidad positivo, se observa que si la EFAU es menor de 12%, es 23,8 veces más probable que el LEC esté disminuído. Se realizó un estudio de estas variables por

análisis de ROC, con área bajo la curva, que se muestra en la figura 1.

Allí se observan que las 2 variables más fidedignas para determinar LEC normal son EFAU y

AUp dado que presenta la mayor área bajo la curva (cercano a 1). Se efectuaron comparaciones entre las variables de a pares (Tabla 8)

**Figura: 1**



**Tabla: 8**

<b>AUp ~ CREATININAp</b>	
Diferencias entre áreas	0,121
Error Standard	0,0552
Intervalo de confianza 95%	0,0128 a 0,229
Nivel de Significancia	P = 0,0284
<b>AUp ~ EFAU</b>	
Diferencias entre áreas	0,0397
Error Standard	0,0323
Intervalo de confianza 95%	0,0237 a 0,103
Nivel de Significancia	P = 0,2199
<b>AUp ~ EFNA</b>	
Diferencias entre áreas	0,179
Error Standard	0,0752
Intervalo de confianza 95%	0,0311 a 0,326
Nivel de Significancia	P = 0,0176
<b>AUp ~ EFU</b>	
Diferencias entre áreas	0,220
Error Standard	0,0827
Intervalo de confianza 95%	0,0581 a 0,382
Nivel de Significancia	P = 0,0078
<b>AUp ~ SODIOu</b>	
Diferencias entre áreas	0,0992
Error Standard	0,0559
Intervalo de confianza 95%	-0,0104 a 0,209
Nivel de Significancia	P = 0,0761
<b>CREATININAp ~ EFAU</b>	
Diferencias entre áreas	0,161
Error Standard	0,0672
Intervalo de confianza 95%	0,0290 a 0,292
Nivel de Significancia	P = 0,0168
<b>CREATININAp ~ EFNA</b>	
Diferencias entre áreas	0,0575
Error Standard	0,0967
Intervalo de confianza 95%	-0,132 a 0,247
Nivel de Significancia	P = 0,5518

<b>CREATININAp ~ EFU</b>	
Diferencias entre áreas	0,0992
Error Standard	0,0945
Intervalo de confianza 95%	-0,0861a 0,285
Nivel de Significancia	P = 0,2940
<b>CREATININAp ~ SODIOu</b>	
Diferencias entre áreas	0,0218
Error Standard	0,0735
Intervalo de confianza 95%	-0,122 a 0,166
Nivel de Significancia	P = 0,7666
<b>EFAU ~ EFNA</b>	
Diferencias entre áreas	0,218
Error Standard	0,0689
Intervalo de confianza 95%	0,0832 a 0,353
Nivel de Significancia	P = 0,0015
<b>EFAU ~ EFU"</b>	
Diferencias entre áreas	0,260
Error Standard	0,0752
Intervalo de confianza 95%	0,113 a 0,407
Nivel de Significancia	P = 0,0005
<b>EFAU ~ SODIOu</b>	
Diferencias entre áreas	0,139
Error Standard	0,0616
Intervalo de confianza 95%	0,0181 a 0,260
Nivel de Significancia	P = 0,0243
<b>EFNA ~ EFU</b>	
Diferencias entre áreas	0,0417
Error Standard	0,0811
Intervalo de confianza 95%	-0,117 a 0,201
Nivel de Significancia	P = 0,6076
<b>EFNA ~ SODIOu</b>	
Diferencias entre áreas	0,0794
Error Standard	0,0621
Intervalo de confianza 95%	-0,0424 a 0,201
Nivel de Significancia	P = 0,2013
<b>EFU ~ SODIOu</b>	
Diferencias entre áreas	0,121
Error Standard	0,0984
Intervalo de confianza 95%	-0,0718 a 0,314
Nivel de Significancia	P = 0,2186

mostrando el intervalo de confianza 95% y el nivel de significancia. Se observó en esta comparación entre áreas ROC que la mayor significancia está dada por la fracción de excreción de ácido úrico y la uricemia, más allá del punto de corte que se establezca. Estas 2 variables en comparación con cualquiera de las restantes mostró ser más eficaz para la detección del estado del LEC, siendo levemente mejor la EFAU comparada con

la uricemia. Se realizó además la valoración de las variables antedichas, con los mismos puntos de corte, para determinar poder diagnóstico de LEC disminuído en pacientes en tratamiento con diuréticos. De los 15 pacientes bajo este tratamiento, 9 presentaban LEC disminuído y 6 LEC normal (por clínica, tensión arterial y ortostatismo). (Tabla 9)

TABLA 9: PARAMETROS UTILIZADOS COMO PREDICTORES DE LEC DISMINUIDO EN INDIVIDUOS TRATADOS CON DIURETICOS (n=15)						
	CREAT $\geq$ 1.4	Nau < 30	EFNA<1%	EFU<55%	EFAU < 12%	AUp > 4
<b>SENSIBILIDAD</b>	22%	44%	56%	100%	100%	88,80%
<b>ESPECIFICIDAD</b>	83,30%	83,30%	83,30%	16,60%	100,00%	83,30%
<b>VPP</b>	66,60%	80,00%	83%	64,30%	100,00%	88,80%
<b>VPN</b>	42%	50,00%	56%	100,00%	100%	83,30%
<b>COEF DE PROB +</b>	1,32	2,63	3,32	1,19	-	5,32
<b>COEF DE PROB -</b>	0,93	0,67	0,53	0	0	0,13

cia está dada por la fracción de excreción de ácido úrico y la uricemia, más allá del punto de corte que se establezca. Estas 2 variables en comparación con cualquiera de las restantes mostró ser más eficaz para la detección del estado del LEC, siendo levemente mejor laEFAU comparada con la uricemia.

Se realizó además la valoración de las variables antedichas, con los mismos puntos de corte, para determinar poder diagnóstico de LEC disminuído en pacientes en tratamiento con diuréticos. De los 15 pacientes bajo este tratamiento, 9 presentaban LEC disminuído y 6 LEC normal (por clínica, tensión arterial y ortostatismo). (Tabla 9) Se constató que la creatinina plasmática  $\geq$  1,4 mg/dl, la natriuria < 30 mEq/l y la uricemia >4 mg/dl pierden sensibilidad y especificidad en este subgrupo de pacientes. En cambio, la EFAU mostró 100% de sensibilidad y 100% de especificidad, haciéndolo un método de gran poder diagnóstico en este grupo. Con respecto a la EFU y a la EFNA, se mantienen con sensibilidad y especificidad similares.

Se analizaron, además, las variables en cuestión en los 30 pacientes que no recibían ningún tipo de diuréticos en forma crónica. (tabla 10) Se observó que tanto el sodio urinario <30, la EFNA < 1% y la FAU < 55% adquieren mayor peso en cuanto a la sensibilidad y especificidad, aunque sin superar los porcentajes de éstas que se observan para las variables EFAU < 12% y uricemia > 4 mg/dl, que se mantienen mayores al 90 %.

## DISCUSIÓN

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. Con pKa funcional de 5,75 en plasma (5,35 en orina) la reacción ácido úrico  $\leftrightarrow$  urato + H<sup>+</sup> se desplaza a la derecha a un pH fisiológico de 7,40, por lo que la mayoría circula como urato. A diferencia de la mayoría de los mamíferos, el hombre no posee uricasa por lo que la uricemia normal es mayor (valor normal hasta 6 mg/dl) y no se produce alantoína, un compuesto más soluble y de sencilla eliminación.

No obstante el urato se elimina 1/3 por vía gas-

TABLA 10: PARAMETROS UTILIZADOS COMO PREDICTORES DE LEC DISMINUIDO EN INDIVIDUOS SIN TRATAMIENTO DIURETICO (n=30)						
	CREAT $\geq$ 1.4	Nau < 30	EFNA<1%	EFUREA<55%	EFAU < 12%	AUp > 4
<b>SENSIBILIDAD</b>	42%	83%	67%	83%	100%	91,60%
<b>ESPECIFICIDAD</b>	100,00%	100,00%	67,00%	67,00%	94,40%	100%
<b>VPP</b>	100,00%	100,00%	57%	62,50%	92,30%	100%
<b>VPN</b>	72%	90,00%	75%	85,70%	100%	94,70%
<b>COEF DE PROB +</b>	-	-	201,82	252,42	1785,71	-
<b>COEF DE PROB -</b>	0,58	0,16	0,5	0,25	0	0,084

trointestinal y 2/3 por vía renal. Esta última se efectúa mediante 4 procesos principalmente, la filtración glomerular y 3 procesos entúbulo proximal: reabsorción presecretoria, secreción y reabsorción postsecretoria. Esto se lleva a cabo por al menos 2 transportadores: URAT1 y Glut9. Se ha observado que la reducción del volumen circulante renal y volemia (y sus causas) así como también la restricción de sodio produce reducción del clearance de urato y EFAU (aumento de reabsorción proximal) con el consiguiente aumento en la uricemia. A la inversa, el SIHAD (normovolemia), uso de diuréticos con aporte de sodio producirían lo contrario.

Dado que los diuréticos tiazídicos y de asa actúan sobre regiones distales de la nefrona, no intervenirían directamente en el manejo tubular del urato, aunque podrían modificar su excreción fraccional si modifican el volumen circulante por lo antedicho. Por otro lado se ha postulado que la hormona antidiurética por medio de su receptor V1 podría reducir la reabsorción de urato, aumentando aún más la excreción renal.

En pacientes gerontes se ha visto que tanto la EFNA como EFU son menos eficaces para discernir el estado del LEC. Esto quizá se deba al deterioro normal del filtrado glomerular con la edad con el consecuente aumento de la azoemia y descenso de la EFU promedio. La EFAU también podría alterarse por la edad por la misma razón aunque en menor medida. Además se cree que la EFAU podría alterarse con la tiempo de instalada la hiponatremia (mayor de 12 horas).

Con respecto a la hiponatremia inducida por diuréticos, podemos destacar 2 mecanismos fisiopatológicos diferentes. Uno es el que suele verse en el tratamiento con tiazidas, caracterizado por un síndrome SIHAD-like, es decir, pacientes euolémicos con hipouricemia y EFAU aumentada. El otro, es el que cursa con volumen circulante disminuido y presenta EFAU disminuída, con EFU baja (menor de 40%). En estos casos entonces, la valoración de la EFAU podría ser muy importante para diferenciar los 2 mecanismos dado que no se altera por el propio efecto tubular diurético.

Si bien la mayoría de los estados de hipovolemia se asocian a EFAU disminuída, existen algunos cuadros, particularmente el síndrome de derrame de sal cerebral, que presentan EFAU aumentada. La explicación de este fenómeno aún no es cla-

ra, por lo que no se incluyeron pacientes con este cuadro. Con el mismo criterio, pacientes polidípicos fueron descartados porque la EFAU en estos pacientes ha sido muy errática según los estudios disponibles.

En este estudio, el total de pacientes incluidos fueron clasificados en 2 grupos, LEC disminuido y LEC normal, en base a los parámetros obtenido desde la clínica, tomando como datos objetivos la tensión arterial y el ortostatismo; constituyendo esto el método diagnóstico de oro (o Gold Standard). A partir de aquí, se tomaron los datos de laboratorio que luego se compararon entre los dos grupos: creatinemia, uricemia, natriuria, uricosuria, EFNA, EFU y EFAU, con especial enfoque en la EFAU, dado que de los parámetros mencionados, es el menos utilizado para el estudio de pacientes hiponatrémicos. A su vez, se lo calculó también en los subgrupos de pacientes con y sin diuréticos, donde también mantuvo porcentajes altos de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, y mejores que los porcentajes del resto de los parámetros. Por lo tanto, se ha demostrado que la excreción fraccional de ácido úrico es una herramienta valiosa en el diagnóstico diferencial de causas de hiponatremia, sobre todo para la determinación del estado del LEC. Es de destacar, no obstante, que no reemplaza a la valoración clínica y al examen físico pero, junto con las otras determinaciones de laboratorio, pueden ser de gran utilidad cuando existen dudas del estado del LEC.

En cuanto a los pacientes con LEC normal que participaron de este estudio, cabe destacar que la causa de hiponatremia principal fue SIHAD, dado que los criterios de exclusión descartaron la gran mayoría del resto de los diagnósticos posibles. Es por ello quizá que la EFAU en estos pacientes fue mayor a 12% en 23 de 24 pacientes, lo que la hace más eficaz en casos en los que la hiponatremia con LEC normal es secundaria a la secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Considerando los pacientes con antecedentes de tratamiento diurético, la EFAU  $\leq$  12% también mostró mayor eficacia en predecir LEC disminuido, como también fue demostrado por Fenske et al en 2008 con un mayor número de pacientes.

## CONCLUSIONES

La EFAU realizada con muestra aislada de sangre y orina, es un método sencillo para efectuar en la urgencia. Es necesario continuar con el estudio de este tipo de herramientas para el diagnóstico debido a la alta prevalencia de hiponatremia y a la frecuente dificultad en precisar el estado de hidratación del paciente hiponatrémico. Es de vital importancia determinar esto rápidamente debido a que condiciona un pronto inicio de un correcto tratamiento. La EFAU debería instaurarse dentro del protocolo de estudio de un paciente con hiponatremia.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1-Uric acid nephrolithiasis. Up to Date 2012.
- 2-Decaux, Guy. Clinical Laboratory Evaluation of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. Clin J Am Soc. Nephrol. 2008; 3: 1175-1184.
- 3-Sonnenblick, M. Significance of the measurement of uric acid fractional clearance in diuretic induced hyponatraemia. Postgrad Med J. 1986; 449:452.
- 4-Holmes, E. The Kidney and uric acid excretion in man. Kidney International. 1972; 115-118
- 5-Musch, W. Age-related Increase in Plasma Urea Level and Decrease in fractional Urea Excretion: Clinical Application in the Syndrome of Inappropriate Secretion on Antidiuretic Hormone. Clin J Am Nephrol. 2006; 1: 909-914,
- 6-Liamis, G. Uric acid Homeostasis in the Evaluation of Diuretic-Induced Hyponatremia. Journal of Investigative Medicine. 2007; 1: 36-44.
- 7-Quarantino, CP. The normal range of serum urate levels and fractional urate excretion. Adv Exp Med Biol. 1994; 370:91-93,
- 8-Decaux, G. Uric Acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. Clin Nephrol. 1994; 42:102-8.
- 9-Gutierrez, OM. Refractory hyponatremia. Kidney International. 2007; 71: 79-82.
- 10-Maesaka, JK. Renal salt wasting without cerebral disease: Diagnostic value of urate determinations in hyponatremia. Kidney International. 2007 ; 71: 822-836.
- 11-Fenske, W. Value of fractional uric acid Excretion in Differential Diagnosis of Hyponatremic Patients on Diuretics. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93: 2991-2997,
- 12-Haralampos, J. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. CMAJ. 2002; 166: 1056-62.
- 13-Decaux, G. Evidence in Hyponatremia related to Inappropriate Secretion of ADH that V1 Receptor Stimulation Contributes to increase in Renal Uric Acid Clearance. J Am Soc Nephrol. 1996. 7: 805-810.
- 14-Thomas, D. Understanding Clinical Dehydration and Its Treatment. J Am Med Dir Assoc 2008. 9: 292-301.
- 15-Kyu Sig Hwang, Thiazide-induced Hyponatremia. Electrolyte Bloob Press. 2010; 8: 51-57
- 16-Van der Hoek, J. Severe Hyponatremia with High Urine Sodium and Osmolality, Clinical Chemistry. 2009 ; 55:1905-1909.
- 17-Spital, A. Diuretic-Induced Hyponatremia. Am J Nephrol 1999; 19: 447-452.
- 18-Freda, B. Evaluation of hyponatremia: A little physiology goes a long way. Cleveland Clinic Medicine. 2004; 77: 638-650.

NOMBRE DE PACIENTE: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ CAMA: \_\_\_\_\_

Valor de natremia: \_\_\_\_\_ De ingreso \_\_\_\_\_ Durante la internación \_\_\_\_\_

Síntomas: SI NO \_\_\_\_\_

LEC: \_\_\_\_\_

Uso de diuréticos: SI NO. Cual? \_\_\_\_\_

	PLASMA	ORINA
OSMOLARIDAD	_____	_____
SODIO	_____	_____
POTASIO	_____	_____
COLORO	_____	_____
GLUCOSA	_____	_____
ACIDO ÚRICO	_____	_____
UREA	_____	_____
CREATININA	_____	_____

EFNA: \_\_\_\_\_ EFUREA: \_\_\_\_\_

CAUSA DE HIPONATREMIA: \_\_\_\_\_

EFAU: \_\_\_\_\_

Recibido en su forma original: 21 de diciembre de 2012  
 En su forma corregida: 21 de enero de 2013  
 Aceptación final: 21 de febrero de 2013  
 Dr. Luciano Leguizamón  
 Jefe de residentes del servicio de Nefrología del Hospital de Clínicas José de San Martín –  
 Buenos Aires - Argentina  
 e-mail:leguizucho@hotmail.com