



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

VARIACIONES DE LOS ÍNDICES CALCIO/CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO/
CREATININA EN ORINAS PARCIALES DE NIÑOS QUE ACUDEN A LA
CONSULTA DE NEFROLOGÍA Y PEDIATRÍA DEL HOSPITAL LUIS
ORTEGA, PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA
(Modalidad: Tesis de Grado)

DELIMAR DEL VALLE FERMÍN REYES

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADA EN BIOANÁLISIS

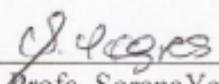
CUMANÁ, 2021

VARIACIONES DE LOS ÍNDICES CALCIO/CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO/
CREATININA EN ORINAS PARCIALES DE NIÑOS QUE ACUDEN A LA
CONSULTA DE NEFROLOGÍA Y PEDIATRÍA DEL HOSPITAL LUIS
ORTEGA, PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA

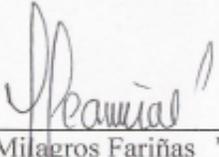
APROBADO POR:



Prof. William Velásquez
Asesor



Profa. Sorana Yegres
Jurado



Profa. Milagros Fariñas
Jurado

DEDICATORIA

A

Mis padres: Rosemarys Reyes y Pedro Fermín, más que mío, es de ustedes este triunfo, con sus reglas, sus principios, sus consejos, libertades y, principalmente, su amor puro e incondicional, sirvieron de motivación constante para nunca rendirme y alcanzar mi meta; del mismo modo, ayudaron a forjarme y ser de mi la persona que ahora soy. Los amo.

Mis hijos, que son la luz, que hacen brillar mi vida y mi motivación para seguir luchando.

Mi esposo, por siempre recibir su comprensión y apoyo incondicional.

Mis hermanos, sobrinos, tíos, primos por haber creído y confiado en que si culminaría mi meta, sin recibir ningún reproche de su parte.

No ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero gracias a su apoyo, lo complicado de lograr esta meta se ha notado menos, a todos les dedico mi triunfo, su triunfo.

AGRADECIMIENTOS

A

Mi Dios todopoderoso, por haberme protegido y guiado en este camino, haciéndolo placentero a pesar de las adversidades que se presentaron. Gracias Dios.

La Licenciada Inés Rojas, a su esposo y a todo su personal de trabajo, por su colaboración y conocimientos brindados, durante el procesamiento de las muestras.

El Profesor William Velásquez, por confiar en mí, para realizar este proyecto, por haber sido muy paciente y haber sido esa persona que con sus directrices supo explicarme cada uno de los pasos y detalles para realizar y culminar mi tesis. Primordialmente por nunca tener un "no puedo" para los bachilleres.

La profesora Leonor Mora (†) "nunca olvidaré su consejo". La sencillez y humanidad son dignas de admirar.

ÍNDICE

DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ÍNDICE	V
LISTA DE TABLAS	VI
RESUMEN.....	VII
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	12
Población estudiada.....	12
Normas de bioética.....	12
Recolección de las muestras	13
Análisis estadístico.....	15
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23
ANEXOS	29
METADATOS	35

LISTA DE TABLAS

	Pág.
1. Resumen de la prueba estadística Anova multifactorial de los valores promedio de la relación calcio/creatinina, según la edad, el sexo y el tipo de patología renal, medidos en niños con edades comprendidas entre 0 y 5 años provenientes de la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital “Luis Ortega” de la ciudad de Porlamar, estado Nueva Esparta	17
2. Resumen de la prueba estadística Anova multifactorial de los valores promedio de la relación ácido úrico/creatinina, según la edad, el sexo y el tipo de patología renal, medidos en niños con edades comprendidas entre 0 y 5 años provenientes de la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital “Luis Ortega” de la ciudad de Porlamar, estado Nueva Esparta.....	19

RESUMEN

El propósito de la presente investigación fue evaluar los índices calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina en orinas parciales de niños, que acudieron a la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital Luis Ortega de la ciudad de Porlamar, estado Nueva Esparta. Para lograr este fin, se evaluaron los parámetros urinarios calcio, ácido úrico y creatinina en orinas parciales (la segunda muestra en ayuna) de 59 niños, con edades comprendidas entre 0 y 5 años, de ambos sexos (34 masculinos y 25 femeninos). Con los parámetros urinarios determinados se establecieron las relaciones calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina. La aplicación de la prueba estadística Anova multifactorial no arrojó diferencias significativas al evaluarlas relaciones calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina en relación a la edad, el sexo y el tipo de enfermedad renal, en los infantes evaluados. Estos resultados permiten señalar que los niños con edades comprendidas entre 0 y 5 años que participaron en este estudio, no presentaron variaciones significativas en las relaciones calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina en relación a la edad, el sexo y el tipo de patología. No obstante, se les otorga cierta importancia clínica a los ligeros incrementos de la relación calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina, en las niñas y en los niños analizados en esta investigación.

INTRODUCCIÓN

La hipercalciuria y la hiperuricosuria son anomalías metabólicas que afectan la función tubular renal y pueden existir en presencia de una filtración glomerular normal. Se definen como patologías túbulo-renales caracterizadas por los aumentos urinarios en las concentraciones de calcio y ácido úrico, respectivamente. La hipercalciuria se define como aquella situación clínica en la que se observa un aumento de la excreción urinaria de calcio, en ausencia de hipercalcemia y otras causas conocidas de hipercalciuria, es considerada idiopática. En los últimos años, su diagnóstico en edad pediátrica ha sido más frecuente porque se sabe que puede debutar con síntomas muy diferentes, en ausencia de formación de cálculos renales. La mayoría de los pacientes con hipercalciuria tienen antecedentes familiares de la enfermedad. La hiperuricosuria es una patología caracterizada por el incremento de los niveles de ácido úrico en la orina y depende de los procesos de filtración y reabsorción de este ácido a nivel del tracto urinario. Sus consecuencias están relacionadas con la instalación de cuadros de urolitiasis en los individuos que la padecen (Rodríguez Rubie *et al.*, 2013; Olefir *et al.*, 2017; García Nieto *et al.*, 2019; Kaur y Bhatt, 2020).

El análisis de orina de una micción resulta la forma más sencilla para estudiar la reabsorción y excreción de los componentes urinarios causantes de hipercalciuria e hiperuricosuria. Los índices o cocientes urinarios son métodos simples que expresan la eliminación urinaria de la sustancia a estudiar en relación a la creatinina filtrada. Se calcula dividiendo la concentración del analito a estudiar, entre la concentración de creatinina en orina parcial, basándose en que la eliminación urinaria de creatinina, en ausencia de insuficiencia renal, debe ser constante. Su correcta interpretación requiere conocer las condiciones en que fue recogida la orina, ya que puede variar dependiendo de si el paciente se encuentre o no en ayunas. Para evitar variaciones,

conviene que los cocientes urinarios se determinen en la segunda orina con el paciente en ayuna (Chacón, 2010; Fraga y Huertes, 2014).

El estudio de la excreción urinaria de una sustancia específica ha tenido siempre la dificultad inherente a la obtención de una colección de orina que sea exacta, o sea, que sea representativa del periodo natural en que ocurre la excreción del soluto. Actualmente, solo la tercera parte de la recolección de orina de 24 horas reúne las condiciones para denotarlas como exactas. El índice de excreción de una sustancia puede ser aceptado como un estimado confiable de la excreción urinaria de esa sustancia (Quiñones-Vázquez *et al.*, 2018).

El análisis cuantitativo de ciertos analitos urinarios se realizaba en recolecciones de orina de 24 horas. Sin embargo, los errores que se producen en esta prueba se deben en especial a problemas en la toma de las muestras, pérdida de una de las muestras al día, fallo al descartar la primera muestra y la refrigeración insuficiente de las mismas. Todo esto permite señalar que, este método resulta inexacto, principalmente, en niños que no controlan los esfínteres. Por tal motivo, se utiliza la segunda muestra de orina en ayuna. No obstante, en lactantes el hecho que implica mantenerlo en ayunas hasta su segunda micción resulta aún más difícil. Pese a esto, existen literaturas en las cuales está ampliamente aceptado determinar los índices en la primera micción para evitar acontecimientos de esta índole (Sparano *et al.*, 2005; García y Santos, 2006; Poyrazoğlu *et al.*, 2009).

Una de las pruebas que se emplea, rutinariamente, para medir la disfunción renal es la determinación de creatinina, la cual, se sintetiza en los músculos a partir de la creatina hidrolizada, por la acción del fosfato de creatinina como resultado del proceso de contracción muscular. La creatinina es filtrada por los riñones y su eliminación diaria a través de la orina es completa y a nivel renal no es reabsorbida en un estado funcional normal. La producción y excreción de creatinina está muy relacionada con el tamaño corporal, la edad y el sexo del individuo. Su determinación

en orina parcial es usada para calcular relaciones o índices urinarios que son muy usados en el área de pediatría, tales

como: la relación calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina (Nordin, 2001; Noonan *et al.*, 2002; Búlulu *et al.*, 2003; Amzal *et al.*, 2009; Gordillo *et al.*, 2009; Robin y Itzhak, 2009; Pérez Suárez *et al.*, 2020).

Las concentraciones urinarias de calcio y ácido úrico pueden orientar sobre las alteraciones metabólicas cálcicas y úricas que pueden suceder a nivel orgánico y pueden ser útiles en casos de reflujos vesiculoureterales, hematuria y nefrolitiasis, entre otras patologías renales. No obstante, debe tenerse en cuenta que estos cocientes, en orina, cambian con la edad y que los mismos son indicadores más confiables para monitorear la excreción urinaria de calcio y ácido úrico (Poyrazoğlu *et al.*, 2009; Madani *et al.*, 2012; Quiñones-Vázquez *et al.*, 2018; Marwaha *et al.*, 2019).

La hiper calciuria es una patología que cursa con altos niveles de calcio a nivel urinario, afecta aproximadamente al 10,00 % de la población y presenta como síntoma hematuria macroscópica recurrente o microscópica persistente, dolor abdominal recurrente, disuria, infección urinaria recurrente o litiasis. En ocasiones, con una orientación adecuada y pocos o ningún medicamento se puede evitar que los pacientes desarrollen una litiasis nefrourológica o que la enfermedad litiásica progrese, y a la vez, impedir que estos pacientes, niños principalmente, sean sometidos a pruebas diagnósticas invasivas (Durán Álvarez, 2010).

La determinación calcio/creatinina consiste en dividir la concentración de calcio, entre la concentración de la creatinina en orina parcial, preferiblemente, en la segunda orina de la mañana, en estado de ayuno. La relación calcio/creatinina es aplicable a individuos con función renal normal, debido a que la excreción de calcio y de creatinina dependen del proceso del filtrado glomerular (García y Santos, 2006).

La relación calcio/creatinina, en muestra de orina parcial, fue propuesta por Nordin en 1959, como una prueba de gran utilidad para la detección de hipercalciuria en adultos. Posteriormente, otros autores han señalado la utilidad de la relación calcio/creatinina para la detección temprana de hipercalciuria en niños; ya que los valores obtenidos de excreción de calcio en orina aislada se correlacionan, adecuadamente, con la excreción cálcica en orina 24 horas, además, existe mayor información en pediatría sobre los valores normales de calciuria sobre la base de dicho cociente que sobre la determinación de calcio en la recolección de 24 horas (De Zambrano y Mota, 1984; Mena *et al.*, 1988).

En un estudio realizado en Cuba, se comparó el método de colección de orina de 24 horas con el del índice calcio/creatinina en hipercalciuria, obteniendo como resultado que el empleo de índice calcio/creatinina ofreció valores de la excreción urinaria de calcio con una equivalencia >95,00% y una exactitud diagnóstica >90,00%. Además, el uso del índice se distinguió por una concordancia diagnóstica >85,00%, lo que aseguraría la intercambiabilidad de los resultados emitidos con los métodos que fueron objeto de comparación (Quiñones-Vázquez *et al.*, 2018).

En un estudio realizado en Rio de Janeiro para establecer valores de referencia regionales de calcio, ácido úrico y citrato en la excreción urinaria de 125 niños y adolescentes, en orina de 24 horas y orinas parciales en ayunas, se eligieron aleatoriamente 125 niños y adolescentes sanos y se sometieron a un protocolo que incluyó: examen clínico, análisis bioquímico de sangre, hemograma, paratohormona (HPT), orina de 24 horas, muestra de orina en ayunas y prueba de heces. Se obtuvieron valores promedio de excreción de calcio en orina de 24 horas de 3,75 mg/Kg/día y para el índice calcio/creatinina 0,10 mg/mg concluyendo que existe una correlación entre las 2 muestras tomadas y se permiten sus usos para el diagnóstico de hipercalciuria (Penido *et al.*, 2002).

La determinación de la relación calcio/creatinina ha sido empleada en diversos países como Brasil, Venezuela y Turkía, como prueba diagnóstica para detectar hipercalcemia. Tanto en Brasil como en Venezuela se realizaron estudios con muestras de orina de 24 horas y la segunda micción en ayunas, en un grupo de niños aparentemente sanos, encontrándose correlación en la excreción de calcio en ambas muestras, llegando ambos estudios a la conclusión, que la segunda micción permite el diagnóstico confiable de hipercalcemia. Para la mayoría de los investigadores, se define hipercalcemia en niños con una relación calcio/creatinina mayor de 0,20 mg/mg en ayunas. En Suecia, Turquía, España y Venezuela estudiaron muestras de orina parcial, en ayunas, de niños sanos y con antecedentes familiares, en edades comprendidas entre 0 -16 años; observándose valores de índice calcio/creatinina que van de 0,20 a 0,25 mg/mg, con valores más altos en aquellos niños de temprana edad (Gül *et al.*, 2016).

La hipercalcemia es el aumento mantenido de la excreción urinaria de calcio; que puede estar asociada o no a ciertas patologías como acidosis tubular renal, diabetes mellitus, obesidad, inmovilización prolongada, esteroides y aumento de la ingesta de sodio y de proteínas. Representa un desorden metabólico muy frecuente en los niños, en ocasiones asintomáticos, debido a que muchas veces no presenta manifestaciones clínicas evidentes que hagan sospechar su diagnóstico. En ausencia de hipercalcemia o de otras causas conocidas de hipercalcemia, ésta se considera idiopática (Moore *et al.*, 2001; Scovino *et al.*, 2002; González, 2005; González, 2013).

En la infancia la hipercalcemia idiopática es la alteración más frecuente con una prevalencia que varía de 2,90 a 10,00%. Este valor aumenta de forma significativa en niños que presentan infección urinaria, alcanzando valores de hasta 21,00%. Se ha señalado que la hipercalcemia puede aumentar el riesgo de infección urinaria al precipitarse el exceso de calcio en el túbulo distal, con la formación de microcristales

de fosfato cálcico y sobresaturación de éstos en la orina que lleva a un daño en la mucosa del epitelio y, de esta forma, favorece la invasión bacteriana. A la fecha, no se ha planteado en la literatura que la hipercalciuria idiopática puede ser el reflejo de una disfunción tubular (Nacaroglu *et al.*, 2013).

La relación calcio/creatinina ha sido estudiada en su mayoría en niños de 5-15 años de edad, pero no se tiene información suficiente sobre los valores de referencia desde la edad de recién nacidos hasta los 5 años. El Capítulo de Nefrología de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (2007), durante estudios realizados a nivel nacional, ha establecido valores en niños mayores de 2 años de 0,14-0,20 mg/mg en condiciones de ayunas y menor a 0,20 mg/mg sin ayunas, y en niños menores de 2 años es menor a 0,30 mg/mg, para lactantes de 6 meses a 12 meses los valores normales del cociente son menor a 0,40 mg/mg y en neonatos y lactantes menores de 6 meses son menores a 0,60 mg/mg; estos cocientes en lactantes son mayores, debido a que tienen una menor cantidad de creatinina en la orina. Estas variaciones están, principalmente, relacionadas con factores como hábitos alimenticios y ambientales, entre otros (Mena *et al.*, 1988; Búlulu *et al.*, 2003; Ghazali y Barratt, 2004; Gonzáles, 2013).

La hipercalcemia puede presentarse como consecuencia de cuadros de hiperparatiroidismo primario, trastorno endocrino común que se caracteriza por hipercalcemia y niveles séricos elevados o inadecuadamente normales de HPT. Muy a menudo, la presentación de la HPT es asintomática en regiones del mundo donde los niveles séricos de calcio se miden de forma rutinaria. Además de la hipercalcemia leve, la HPT puede manifestarse con osteoporosis e hipercalciuria, así como con fracturas vertebrales y nefrolitiasis, las cuales pueden ser asintomáticas. El carácter multifactorial de la urolitiasis, implica un importante impacto a nivel mundial con respecto a los incrementos en la incidencia y prevalencia que se observa en los países

desarrollados y subdesarrollados. En general, en Estados Unidos la prevalencia se ha incrementado del 3,20%, en 1980, al 10,10% en 2014. En España, este incremento también ha sido significativo, del 5,00%, en 2005, al 14,60% en 2016. En el resto del mundo ocurre de manera similar, donde se observa un incremento promedio en los últimos 15 a 20 años de aproximadamente 5,00% a 7,00% (Walker y Silverberg, 2018; Morales *et al.*, 2021).

La presencia de cálculos urinarios es una situación poco habitual en la edad pediátrica, aunque su incidencia ha ido en aumento en los últimos años. La presencia de nefrolitiasis en niños varía desde 1,0 en 1,000 a 1,0 en 10,000 por año dependiendo de la región geográfica. Las condiciones climáticas presentes en Venezuela juegan un papel importante en la producción de la litiasis urinaria. Las elevadas temperaturas, propias de las regiones costeras, favorecen la pérdida de agua a través de la sudoración, ocasionando la deshidratación, por otro lado, la dieta del niño venezolano, que tiende a ser rica en alimentos lácteos y sales, promueve la excreción de orinas concentradas, todo ello, conlleva a sobresaturación urinaria que favorece la cristalización de oxalato de calcio (Jalón Monzón *et al.*, 2021).

Estudios realizados en Venezuela indican que la hipercalciuria ocurre en 9,20% de niños asintomáticos y en 20,00% de niños con seguimiento médico nefrológico. Entre 1989 y 1995 la hipercalciuria idiopática ocupó el tercer motivo de consulta en el Servicio de Nefrología Pediátrica en Caracas; mientras que, en las consultas Nefrológicas en Coro, ocupó el primer lugar como diagnóstico, con una frecuencia de 47,00% durante 1998 y 1999. En estudio epidemiológico, publicado en los Archivos de Puericultura y Pediatría en 2001, señalan que las alteraciones metabólicas expresan un 28,00%, mientras que la infección de vías urinarias un 32,00% de las consultas nefrológicas a nivel ambulatorio (Caffaratti *et al.*, 2012).

El ácido úrico es un producto final del catabolismo de las purinas y su aumento en sangre es un factor de riesgo para varias enfermedades. Los niveles de ácido úrico en los hombres suelen ser más altos que en las mujeres y los incrementos significativos comienzan en la pubertad como resultado de una influencia directa de la masa muscular (Alvim *et al.*, 2020). La hiperuricemia en adultos se asocia a factores de riesgos cardiovasculares tales como sobrepeso, obesidad, circunferencia de la cintura elevada, dislipidemia, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Sin embargo, existen menos datos sobre esta asociación en niños y adolescentes (Moulin-Mares *et al.*, 2021).

Frecuentemente, en pediatría, otro parámetro que es empleado es la relación ácido úrico/creatinina. El ácido úrico se sintetiza en el hígado, y los niveles en sangre dependen básicamente de la síntesis y del catabolismo endógeno de las purinas, y de la ingesta de purinas exógenas. Se elimina por los riñones a través de la orina por medio de los mecanismos de filtración glomerular y reabsorción en los túbulos contorneados proximales, secreción en el contenido luminal, seguido de la reabsorción postsecretora. Esta eliminación depende de factores tales como hábitos dietéticos, temperatura, edad, sexo y estatura, así como de la fabricación del propio organismo en las células, lo cual justifica las variaciones (Avendaño, 2009; Gordillo *et al.*, 2009; Contreras, 2012).

El aumento de la excreción de ácido úrico en orina produce hiperuricosuria que es la causa principal de la formación de litiasis úrica y de la hematuria infantil; además, es responsable del 25,00% de las alteraciones metabólicas. La excreción urinaria de ácido úrico en orina parcial es una prueba diagnóstica de gran utilidad para la detección temprana de un deterioro progresivo de la función renal. En niños, el valor normal puede alcanzar hasta 14,00 mg/dl por día, y va disminuyendo progresivamente hasta alcanzar valores de 10,00 mg/dl en la etapa adulta. La sobreproducción de ácido úrico se debe a alteraciones enzimáticas, desordenes

hereditarios como el síndrome de Fanconi y diabetes mellitus, al uso de fármacos potencialmente hiperuricosúricos, alimentación parenteral y a una rápida proliferación y destrucción celular (Stapleton, 2001; Gordillo *et al.*, 2009; Contreras, 2012).

El ácido úrico que se excreta en la orina puede tener dos orígenes. El primero estará dado por la cuantía de los ingresos en la dieta de purinas y pirimidinas como las aportadas con las carnes rojas y los derivados cárnicos, principalmente. La segunda fuente de ácido úrico que aparece en la orina es la debida a la síntesis, reutilización y catabolismo de las bases nitrogenadas durante el ciclo celular y la síntesis de ácidos nucleicos. Se han descrito dietas con alto contenido energético y poco valor nutricional en los niños obesos. Estos hábitos dietéticos se organizan alrededor de bebidas azucaradas, alimentos elaborados con glúcidos y cereales refinados, y grasas saturadas (Rodríguez *et al.*, 2020).

En estudio realizado en Cuba donde se estudió el comportamiento de la excreción urinaria de uratos en niño y adolescentes obesos diagnosticados con síndrome metabólico estratificado de la siguiente manera: Preescolares entre 1-4 años, Escolares entre 5-12 años y Adolescentes entre 13- 19 años se observó que el 55,80% de los niños y adolescentes examinados presentaron hiperuricosuria de 24 horas. Por grupo etario, la proporción de valores de hiperuricosuria de 24 horas fue: Preescolares: 33,30%; Escolares: 55,20%; y Adolescentes: 60,00%; respectivamente. Si bien se observó una tendencia hacia frecuencias mayores de hiperuricosuria de 24 horas con cada grupo etario, ésta no alcanzó significación estadística. La hiperuricosuria de 24 horas fue también independiente del sexo del niño/adolescente: Varones: 56,70% vs Hembras: 54,50% (Rodríguez *et al.*, 2020).

Algunos estudios realizados en Chile han observado una asociación entre aumento del ácido úrico sanguíneo e incremento de la presión arterial, como parte del síndrome

metabólico. La alta frecuencia de síndrome metabólico descrita en niños y adolescentes obesos chilenos, de hasta un 30,00%, orienta a un proceso que se va estableciendo progresivamente en estas edades. Las alteraciones de uricemia también es probable que estén en progresión, por lo que al final de las edades pediátricas la frecuencia tanto de síndrome metabólico como de hiperuricemia podría ser más elevada aún. Ante el riesgo de que un aumento prolongado de la uricemia en niños obesos lleve a un riesgo de daño renal y también del endotelio vascular, diversos estudios sugieren una terapia hipouricemiantes con alopurinol ante concentraciones por encima de los 6,5 a 7,0mg/dl (Castillo *et al.*,2016).

Para corregir las variaciones en la concentración de ácido úrico excretado, independientemente del volumen urinario, se ha propuesto el uso de la relación ácido úrico/creatinina, la cual proporciona un índice relativamente confiable acerca de la excreción de ácido úrico en muestras de orinas parciales. Esta relación es aplicable a niños con función renal normal, dado que tanto la excreción de ácido úrico como la de creatinina dependen del proceso de filtración glomerular. La proporción de ácido úrico/creatinina obtenida en orina parcial de lactantes, en ayunas; con valor de creatinina urinario normal, puede ser utilizada, en ocasiones; para expresar el valor de ácido úrico en una excreción de 24 horas. Por lo tanto, la relación ácido úrico/creatinina sirve para el despistaje de sobreproducción de ácido úrico en niños con hiperuricemia, y en aquellos donde se sospecha de transmisión hereditaria (García y Santos, 2006).

La hipercalciuria y la hiperuricosuria son desórdenes metabólicos, que representan factores de riesgo importantes en el establecimiento de hematuria, en la formación de cálculos de ácido úrico; así como, en la patogenia de la litiasis renal en niños. Debido a esto, y a la incomodidad que implica, la recolección de la muestra en estos estudios y lo engorroso que se hace, principalmente, en los lactantes, lo cual lleva a errores que influyen en los resultados, se creyó conveniente evaluar los índices

calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina en la segunda orina parcial en ayunas de niños entre 0-5 años, que acuden a la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital "Luis Ortega" de la ciudad de Porlamar, estado Nueva Esparta, con la finalidad de minimizar los errores ocasionados por la toma de muestra y así aportar información para el diagnóstico de los niños que resulten con diagnóstico de hipercalciuria e hiperuricosuria.

METODOLOGÍA

Población estudiada

La población del presente estudio estuvo constituida por los niños de ambos sexos, con edades comprendidas entre 0-5 años que asistieron a la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital “Luis Ortega” de la ciudad de Porlamar, estado Nueva Esparta, en el periodo de junio – septiembre de 2018. A cada padre o representante de los niños, se le solicitó por escrito su consentimiento para ser incluido en el estudio (anexo 1).

La representatividad de las muestras analizadas se estableció por la fórmula señalada por Cochran (1985):

$$n = \frac{K^2 \times N \times PQ}{E^2 \times (N-1) + (K^2 \times PQ)}, \text{ donde}$$

K= 1,96 nivel de confiabilidad

P= 0,05 probabilidad de aceptación

E= 0,06 error de estudio

Q= 0,995 probabilidad de rechazo

N= tamaño de la muestra

Normas de bioética

La presente investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2002), para estudios de investigación de grupos humanos, así como los lineamientos señalados en la declaración de Helsinki, en los cuales se destaca que, el trabajo de investigación estuvo solo a cargo de personas con la debida preparación científica y bajo la

vigilancia de profesionales de la salud, respetando el derecho de cada individuo participante en la investigación, y salvaguardar su identidad personal y respetar la intimidad e integridad física y mental del sujeto (CIOMS, 2002).

Recolección de las muestras

A cada padre o representante de los niños incluidos en este estudio, se les entregó un recipiente para recolectar la muestra de orina parcial, de igual manera, se les indicó por escrito la forma correcta de hacerlo, señalando ciertas condiciones de higiene, de manera de asegurar una obtención de muestra adecuada y confiable, la cual fue la segunda orina en ayunas (anexo 2). Posteriormente, todas las muestras se llevaron al laboratorio, donde fueron rotuladas y conservadas en cavas de anime con hielo seco hasta el momento de su procesamiento.

Procesamiento de las muestras de orina

Una vez recolectadas las muestras de orina y rotuladas correctamente, las mismas fueron llevadas desde su sitio de recolección en el hospital “Luis Ortega” hasta el laboratorio Santa Inés la ciudad de Porlamar, estado Nueva Esparta, donde se procedió a determinar las concentraciones de calcio, creatinina y ácido úrico (Briceño, 2005).

Determinación de la concentración urinaria de calcio

La cuantificación de la concentración urinaria de calcio se realizó mediante el método de la O-cresolftaleína complexona el cual se fundamenta en la reacción del calcio con el cromógeno, en un medio alcalino, produciendo un complejo color violeta. La intensidad del color es proporcional a la concentración del calcio en la muestra de orina (Briceño, 2005). El procedimiento para la determinación de la concentración de calcio en orina se realizó de la siguiente manera: en tubos de lecturas para espectrofotómetro, se agregaron 20,00 µl de reactivo (cresolftaleína complexona) y

10,00 µl de orina y, a los 10 minutos, se determinó su absorbancia a 570 nm en un espectrofotómetro, contra un blanco reactivo. Valores de referencia: 2,00 - 18,00 mg/dL (Henry, 2007).

Determinación de la concentración urinaria de creatinina

Esta determinación se fundamenta en que la creatinina existente en un filtrado libre de proteínas reacciona con el picrato alcalino (formado por la reacción entre el ácido pícrico y el hidróxido de sodio), formándose un compuesto de color rojo, cuya intensidad, medida a 520 nm, es directamente proporcional a la concentración de creatinina en la muestra de orina (Briceño, 2005). Valores de referencia: 30,00 – 125,00 mg/dL (Henry, 2007).

A cada muestra, se le separó una alícuota de 1,00 ml en un tubo de ensayo; se centrifugo para hacer una dilución 1:10 con agua destilada para determinar los niveles de creatinina por el método antes descrito.

Determinación de la relación urinaria calcio/creatinina

La relación calcio/creatinina se obtuvo dividiendo la concentración urinaria de calcio entre la concentración urinaria de creatinina. Valores de referencia: niños mayores de 2 años: 0,14– 0,20 mg/mg (en ayuna); < 0,20 mg/mg (sin ayunas); niños menores de 2 años: <0,30 mg/mg; lactantes (6 meses a 12 meses): < 0,40 mg/mg; neonatos o lactantes menores de 6 meses: < 0,60 mg/mg (Capítulo de Nefrología de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, 2007).

Determinación de la concentración urinaria de ácido úrico

La metodología que permitió obtener la concentración de ácido úrico se fundamenta en la oxidación del ácido úrico presente en la muestra de orina por acción de la enzima uricasa en alantoína y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno producido reacciona con el complejo 4-aminofenazona y clorofenol en presencia de la

enzima peroxidasa para formar un compuesto coloreado cuya intensidad, medida a 505 nm, es directamente proporcional a la concentración de ácido úrico presente en la muestra (Briceño, 2005). Valores de referencia: 7,00 – 50,00 mg/dL (Santamaría, 2004).

A cada muestra, se le separó una alícuota de 1,00 ml en un tubo de ensayo; se centrifugo para hacer una dilución 1:5 con agua destilada para determinar los niveles de ácido úrico por el método antes descrito.

Determinación de la relación urinaria ácido úrico/creatinina

La relación ácido úrico/creatinina se obtuvo dividiendo la concentración urinaria del ácido úrico entre la concentración urinarias de creatinina. Valores de referencia: niños: 0,50 – 0,92 mg/dL (Garcías y Santos, 2006).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en esta investigación cumplieron con los criterios de homogeneidad, (prueba de Levene) y normalidad (prueba de Kolmogorov-SmirnovLilliefors) lo que permitió aplicarles la prueba estadística análisis de varianza multifactorial con el propósito de establecer las posibles diferencias en los índices calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina en relación a la edad, el sexo y el tipo de patología que presentan los niños. En los casos en los cuales se observaron diferencias significativas, se aplicó la prueba estadística *a posteriori* del test de la diferencia mínima significativa (DMS). La toma de decisiones se realizó a un nivel de confiabilidad del 95,00% (Sokal y Rohlf, 1979). Todas estas pruebas estadísticas fueron realizadas empleando el programa estadístico IBM SPSS statistics 20.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tabla 1 muestra el resumen de la prueba estadística Anova multifactorial aplicado a los valores promedio de la relación calcio/creatinina, en relación a la edad, el sexo y el tipo de patología renal, cuantificados en muestras de orinas parciales (segunda muestra en ayuno) provenientes de niños de la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital “Luis Ortega” de la ciudad de Porlamar, estado Nueva Esparta. Se observa que no existe diferencias estadísticamente significativas al evaluar la relación calcio/creatinina en las muestras de orina parciales analizadas, en torno a la edad, el sexo y el tipo de patología renal encontrada en estos infantes. Sin embargo, debe señalarse que, aun cuando no muestran diferencias estadísticamente significativas, los valores promedio de la relación calcio/creatinina (0,22) son ligeramente superiores en las niñas respecto a los niños (0,19). Igualmente, estos resultados son observados en la relación calcio/creatinina en los niños con Hipercalciuria (HCa) (0,22), Agenesia Renal (AgR) (0,25) y Urolitiásis (UROL) (0,27) respecto a los niños con Acidosis Tubular (AcT) (0,14).

En el caso específico del presente estudio, los resultados ya descritos muestran diferencias no significativas, sin embargo, se intenta otorgarle importancia clínica a los ligeros incrementos de esta relación calcio/creatinina en niñas y en los infantes con HCa, AgR y UROL que pudiesen ser explicados por posibles cuadros de hipercalcemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, hipomagnesemia, acidosis tubular renal, infección del tracto urinario, enfermedad de Dent y síndrome de Bartter, que constituyen factores causales de hipercalciuria (Sadedgi-Bojd y Hashemi, 2008; Durán Álvarez, 2010; Marwaha *et al.*, 2019; Guimerá *et al.*, 2020). Además, debe considerarse que las patologías HCa, AgR y UROL cursan con incrementos de los niveles de calcio a nivel urinario tal como se señala en la investigación de García Nieto *et al.* (2016).

Resulta pertinente señalar lo reportado por Choi *et al.* (2013) y Bacallao Méndez *et al.* (2014), quienes señalan que la relación calcio/creatinina es útil para despistaje de hipercalcemia a nivel poblacional, pero para la confirmación diagnóstica se requiere ineludiblemente la mensuración de la calciuria por recolección de orina de 24 horas.

Tabla 1. Resumen de la prueba estadística Anova multifactorial aplicado a los valores promedio de la relación calcio/creatinina, entorno a la edad, el sexo y el tipo de patología renal, medidos en niños con edades comprendidas entre 0 y 5 años provenientes de la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital “Luis Ortega” de la ciudad de Porlamar, estado Nueva Esparta.

Relación calcio/creatinina en relación a la edad					
Grupos	N	Intervalo	\bar{X}	DE	Fs
2 – 3	21	0,10 – 0,54	0,20	0,10	0,07 ns
4 – 5	21	0,06 – 0,47	0,20	0,10	
0 – 1	17	0,11 – 0,36	0,21	0,06	
Relación calcio/creatinina en relación al sexo					
Grupos	N	Intervalo	\bar{X}	DE	Fs
F	25	0,12 – 0,47	0,22	0,08	1,15 ns
M	34	0,06 – 0,54	0,19	0,09	
Relación calcio/creatinina en relación al tipo de patología renal					
Grupos	N	Intervalo	\bar{X}	DE	Fs
AcT	6	0,06 – 0,21	0,14	0,06	2,23 ns
HU	8	0,10 – 0,23	0,15	0,05	
IU	3	0,12 – 0,21	0,16	0,05	
HCa/HU	6	0,12 – 0,21	0,19	0,08	
HCa	27	0,11 – 0,47	0,22	0,07	
AgR	2	0,17 – 0,33	0,25	0,11	
UROL	7	0,15 – 0,54	0,27	0,14	

n: número de muestras; X: media; DE: desviación estándar; AcT: acidosis tubular; HU: hiperuricosuria; HCa: hipercalcemia; IU: infecciones urinarias; AgR: agenesia renal; UROL: urolitiasis; Fs: valor experimental de la prueba de Fisher; ns: diferencias no significativas; $p > 0,05$.

Estos resultados son similares a los reportados por Poyrazoğlu *et al.* (2009), quienes encontraron que los valores promedio de las relaciones de calcio/creatinina, medidos en niños, no mostraron diferencias significativas en relación a la edad y al sexo.

En la tabla 2 se refleja el resumen estadístico de la prueba Anova multifactorial llevado a cabo en los valores promedio de la relación ácido úrico/creatinina, en torno a los grupos etarios, el género y el tipo de enfermedad renal, valorados en muestras parciales de orinas (segunda muestra en ayuno) obtenidas de infantes de la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital “Luis Ortega” de la ciudad de Porlamar, estado Nueva Esparta. Al igual que en la evaluación estadística de la relación calcio/creatinina, este análisis estadístico señala que no existe de diferencias estadísticamente significativas al evaluar la relación ácido úrico/creatinina en las muestras de orina parciales valoradas, en relación a la edad, el sexo y el tipo de patología renal hallada en estos niños. No obstante, resulta pertinente señalar que, aun cuando no muestran diferencias estadísticamente significativas, los valores promedio de la relación ácido úrico/creatinina en los niños con edades entre 2 y 3 años (0,90) son ligeramente superiores a los de los niños con edades comprendidas entre 4 y 5 años (0,76), los de las niñas (0,89) son ligeramente superiores a los encontrados en los niños (0,80) y los de los niños con Hipercalciuria/ Hiperuricosuria (HCa/HU) (0,86), UROL (0,88) y Hiperuricosuria (HU) (1,25) se observan con aumentos no significativos en torno a los valores de relación ácido úrico/creatinina encontrados en los niños con AcT.

Las posibles explicaciones a los ligeros incrementos de la relación ácido úrico/creatinina observados en los niños con edades comprendidas entre 2-3 años, en referencia a los niveles de la relación ácido úrico/creatinina arrojados por los niños con grupo etario ente 4-5 años, pueden tener su explicación en unos riñones menos maduros y, por tanto, con deficiente maquinaria enzimática y estructuras tubulares para manejar la dinámica y el transporte de ácido úrico a través de las membranas de los túbulos renales, imposibilitándole, de esta forma, el mantenimiento de las concentraciones de ácido úrico, en rango fisiológico, en cada uno de los niños con el grupo etario entre 2-3 años (Poyrazoğlu *et al.*, 2009).

Estos resultados en cuanto al ácido úrico y su vinculación con la edad, contrastan con los encontrados por Alvim *et al.* (2020), quienes encontraron diferencias significativas en el ácido úrico en los pacientes analizados cuando fueron discriminados por edades y señalaron que esas diferencias comienzan en la pubertad y, en parte, son el resultado de una influencia directa de la masa muscular.

En cuanto a los ligeros aumentos de la relación ácido úrico/creatinina observados en las niñas, las explicaciones pueden estar dadas por posibles influencias de las hormonas sexuales para el control de los niveles de ácido úrico y creatinina a nivel sérico y urinario y por ende de la relación urinaria de ácido úrico/creatinina en las féminas con edades entre 0-5 años analizadas en esta investigación (Rodrigues *et al.*, 2012). Estos hallazgos se contraponen a los de Zhang *et al.*, (2018), quienes reportaron concentraciones de ácido úrico vinculados al sexo en los pacientes analizados en sus investigaciones.

Tabla 2. Resumen de la prueba estadística Anova multifactorial aplicado a los valores promedio de la relación ácido úrico/creatinina, entorno a la edad, el sexo y el tipo de patología renal, medidos en niños con edades comprendidas entre 0 y 5 años provenientes de la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital “Luis Ortega” de la ciudad de Porlamar, estado Nueva Esparta.

Relación ácido úrico/creatinina en relación a la edad					
Grupos	N	Intervalo	\bar{X}	DE	Fs
0 – 1	17	0,34 – 2,91	0,86	0,59	0,59 ns
2 – 3	21	0,33 – 2,32	0,90	0,43	
4 – 5	21	0,31 – 1,30	0,76	0,29	
Relación ácido úrico/creatinina en relación al sexo					
Grupos	N	Intervalo	\bar{X}	DE	Fs
F	25	0,34 – 2,91	0,89	0,58	0,58 ns
M	34	0,31 – 1,66	0,80	0,31	
Relación ácido úrico/creatinina en relación al tipo de patología renal					
Grupos	N	Intervalo	\bar{X}	DE	Fs
AcT	6	0,50 – 0,67	0,58	0,08	1,81 ns
AgR	2	0,33 – 0,89	0,61	0,40	
IU	3	0,49 – 0,96	0,66	0,26	
HCa	27	0,31 – 2,32	0,79	0,40	

HCa/HU	6	0,59 – 1,02	0,86	0,17
UROL	7	0,48 – 1,66	0,88	0,44
HU	8	0,62 – 2,91	1,25	0,70

n: número de muestras; \bar{X} : media; DE: desviación estándar; AcT: acidosis tubular; HU: hiperuricosuria; HCa: hipercalcemia; IU: infecciones urinarias; AgR: agenesia renal; UROL: urolitiasis; Fs: valor experimental de la prueba de Fisher; ns: diferencias no significativas; $p > 0,05$.

Los ligeros aumentos de la relación ácido úrico/creatinina, que arrojaron los niños con HCa/HU (0,86), UROL (0,88) y HU (1,25) en relación con los niños con AcT, pone en evidencia el manejo sérico y urinario diferencial del ácido úrico que efectúan algunos niños, de acuerdo al tipo de patología renal presente en los infantes. En el caso específico de los resultados arrojados en el presente estudio, se debe señalar que los mismos resultan ser lógicos, ya que los incrementos de la relación ácido úrico/creatinina, se observan en los niños con las patologías HCa/HU, UROL y HU, todas ellas con reconocidos signos y síntomas relacionados con alteraciones tubulares del manejo dinámico, de las concentraciones urinarias de ácido úrico (Miller *et al.*, 1989; Song y Maalouf, 2020).

Los resultados expuestos por Sampson *et al.* (2017), en los que se muestran que el ácido úrico está vinculado a la progresión o el desarrollo de la enfermedad renal crónica, se contraponen a los resultados encontrados en el presente estudio, en el cual no se encontraron diferencias significativas estadísticamente, pero si valores promedio que ameritaron ser discutidas por la importancia que revisten desde el punto de vista de la salud salvo las observaciones realizadas en cada caso para tratar de poner de manifiesto.

También, resulta pertinente resaltar el estudio llevado a cabo por Moulin-Mares *et al.* (2021), los cuales manifiestan que los niveles altos de ácido úrico están relacionados con enfermedades cardiovasculares, que representan una de las principales patologías que conllevan a nefropatías.

Todo lo antes indicado permite señalar la importancia que reviste la evaluación de los cuadros de hipercalcemia e hiperuricosuria, aun cuando no se encuentren hallazgos significativos como ocurrió en el presente estudio.

CONCLUSIONES

Los niños con edades comprendidas entre 0 y 5 años que participaron en este estudio, no presentaron variaciones significativas en las relaciones calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina en relación a la edad, el sexo y el tipo de patología. No obstante, se les otorga cierta importancia clínica a los ligeros incrementos de la relación calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina, en las niñas y en los niños analizados en esta investigación debido a que son parámetros que ofrecen información sobre el aclaramiento de calcio y ácido úrico que pueden ayudar a tratar inequívocamente a estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Alvim, R.; Siqueira, J.; Zaniqueli, D.; Dutra, D.; Olios, P. y Mill, J. 2020. Influence of muscle mass on the serum uric acid levels in children and adolescents. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 30(2): 300-305.

Amzal, B.; Julin, B.; Vehter, M.; Wolk, A.; Jahason, G. y Akesso, A. 2009. Development of alternative models, Toxicokinetic, Bayesian inference cadmium, variability of the population, evaluation of risks, Toxicokinetic, urinary cadmium models. *Environ. Health Perspect.*, 117: 1293-1301.

Avendaño, L. 2009. *Nefropatía clínica*. Editorial Médica Panamericana. Madrid.

Bacallao Méndez, R.; Badell Moore, A.; Gutiérrez García, F.; Mañalich Comas, R.; Madrid Mancía, C. y López Marín, L. 2014. Índice calcio creatinina en el diagnóstico de la hipercalcemia en población pediátrica litiasica. *MEDICC Rev.*, 33(4): 422-430.

Briceño, A. 2005. *Manual práctico de laboratorio clínico de rutina*. Editorial Coacusa, Caracas, Venezuela.

Búlulu, A.; Hodgkinson, A.; Nordin, B. y Peacock, M. 2003. Urinary excretion of calcium and creatinine in relation to age and body weight in normal subjects and patients with renal calculus. *Rev. Clin. Sci.*, 38(1): 601-612.

Castillo, C.; Sepúlveda, C.; Espinoza, A.; Rebollo; M.; Le Roy, C. 2016. Hiperuricemia y componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos. *Rev. Chil. Pediatr.*, 87(1): 18-23

Caffaratti, J.; Pérez Carral, J.; Consentino, M.; Bujons Tur, J.; Garatbarredo, J. y Villacencio, H. 2012. Actualización en el manejo de la litiasis pediátrica. *Rev. Esp. Pediatr. Clín. Invest.*, 68: 295-301.

Capítulo de Nefrología de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. 2007. Pautas nacionales de hipercalcemia. *Archivo Venezolano de Puericultura y Pediatría*, 70(1): 28-31.

Chacón, M. 2010. Valores de urea, creatinina, calcio, sodio, potasio en muestras de orina parcial de niños sanos de la Ciudad de Cumaná, estado Sucre. Trabajo de Grado. Departamento de Bioanálisis. Universidad de Oriente, Cumaná.

Choi, I.; Jung, E.; Choi, Y.; Cho, Y.; Yang, E. y Kim, C. 2013. Random urinary calcium/creatinine ratio for screening hypercalciuria in children with hematuria. *Ann. Lab. Med.*, 33(6): 401-405.

Cochran, W. 1985. *Técnicas de muestreo*. Segunda edición. Editorial continental. México.

Contreras, J. 2012. Errores innatos del metabolismo de las purinas y otras enfermedades relacionadas. *Rev. Cuba. Invest. Pediatr.*, 84(2): 197-200.

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2002. *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos*. Santiago de Chile.

De Zambrano, E. y Mota, F. 1984. Relación calcio/creatinina (ca/cr) en orina de niños sanos. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, 41: 410-415.

Durán Álvarez, S. 2010. Hipercalciuria idiopática en el niño. *Rev. Cubana Med. Gen. Int.*, 26(1): 182-187.

Fraga, G. y Huertes, B. 2014. Evaluación básica de la función renal. *Protoc. Diagn. Ter. Pediatr.*, 1: 21-35.

García Nieto, V.; Huertes Díaz, B.; Escribano Subias, J.; Alarcón Alacio, M.; Gonzalez Rodríguez, J.; Cabrera Sevilla, J.; Peralta Aros, C. y Luis Yanes, M. 2016. Unilateral renal agenesis. New arguments about the genetic relationship between kidney malformations and urolithiasis. *An. Pediatr. (Barc)*, 85(5): 240-246.

García Nieto, V.; Luis Yanes, M.; Tejera Carreño, P.; Pérez Suarez, G. y Moraleda Mesa, T. 2019. The idiopathic hypercalciuria reviewed. Metabolic abnormality or disease? *Nefrología*, 39(6): 592-602.

García, V. y Santos, F. 2006. *Nefrología pediátrica*. Editorial Libros Princeps. Barcelona, España.

Ghazali, S. y Barratt, T. 2004. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Arch. Dis. Childh.*, 49: 97-101.

González, F. 2005. *Hipercalciuria Idiopática: revisión de 6 años*. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas, Venezuela.

González, L. 2013. Hipercalciuria. *Pediatr. Int.*, 17(6): 422-432.

Gordillo, G.; Exeni, R. y De la Cruz, J. 2009. *Nefrología pediátrica*. Tercera Edición. Editorial Elsevier, España.

Guimerá, J.; Martínez, A.; Tubau, V.; Sabate, A.; Bauza, J.; Rios, A.; Lopez, M.; Piza, P.; Grases, F. y Pieras, E. 2020. Prevalence of distal renal tubular acidosis in patients with calcium phosphate stones. *World J. Urol.*, 38(3): 789-794.

Gül, A.; Özer, S.; Yılmaz, R.; Sönmezgöz, E.; Kasap, T.; Takçı, Ş.; Karaaslan, E.; Önder, Y.; Çıtlı, R.; Bütün, İ. y Demir, O. 2016. Prevalence of hypercalciuria and urinary calcium excretion in school-aged children in the province of Tokat. *TurkPediatri. Ars.*, 51(4): 193-197.

Henry, J. 2007. El laboratorio en el diagnóstico clínico. MarbaánLibrod, S.L. Madrid, España.

Jalón Monzón, A.; Pellejero Pérez, P.; Álvarez Múgica, M. y Escaf Barmadah, S. 2021. Interpretación del estudio metabólico en la litiasis renal y su tratamiento. *Semergen*, 47(1): 38-46.

Kaur, P. y Bhatt, H. 2020. Hyperuricosuria. En: StatPearls. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/book/NBK562201/>

Madani, A.; Kermani, N.; Ataei, N.; Esfahani, S.; Hajizadeh, N.; Khazaeipour, Z. y Rafiei, S. 2012. Urinary calcium and uric acid excretion in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr. Nephrol.*, 27(1): 95-99.

Marwaha, R.; Garg, M.; Dang, N.; Mithal, A., Narang, A, Chadha, A., Gupta, N y Kumar, M. 2019. Reference range of random urinary calcium creatinine ratio in North Indian children and adolescents. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 24(1): 34-40.

Mena, E.; Pozo, C.; Carrasco, G.; Rodríguez, C.; Vásquez, D. y Acasia, M. 1988. Relación calcio/creatinina en orinas de niños sanos desde la edad de recién nacidos hasta los 5 años. *Arch. Domin. Pediatr.*, 24 (3): 79-82.

Miller, L.; Noe, H. y Stapleton, F. 1989. Uric acid excretion in children with urolithiasis. *J. Pediatr.*, 115(6): 923-926.

Moore, E.; Coe, F. y Mann, B. 2001. Idiopathic hypercalciuria in children: prevalence and metabolic characteristics. *J. Pediatric.*, 92: 906-909.

Morales, A.; Melgarejo, M. y Arrabal, M. 2021. Urinary stone epidemiology in Spain and worldwide. *Arch. Esp. Urol.*, 74(1): 4-14.

Moulin-Mares, S.; Olios, P.; Faria, E.; Zago-Gomes, M. y Mill, J. 2021. Association of uric acid with cardiovascular risk in Brazilian children and adolescents. *Nutr. Metab. Cardiovasc.Dis.*, 31(1): 314-321.

Nacaroglu, H.; Demircin, G.; Bülbül, M.; Erdogan, O.; Akyüz, S. y Caltik, A. 2013. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children. *Ren. Fail.*, 35(3): 327-332.

Noonan, C.; Sarasua, S.; Campagna, D.; Kathman, S.; Lybarger, J. y Mueller, P. 2002. Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ. Health Perspect.*, 110(2): 151-155.

Nordin, B. 2001. Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. *Lancet*, 2: 368-371.

Olefir, Y.; Yavorskii, A.; Butnaru, D.; Shatalova, O.; Gorbatenko, V. y Gerasimenko A. 2017. Idiopathic hypercalciuria. Diagnosis and treatment. *Urologiia*, Dec(6): 112-119.

Organización Mundial de la salud (OMS). 2002. *Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño*. Ginebra: OMS.

Penido, M.; Diniz, J.; Guimarães, M.; Cardoso, R.; Souto, M. y Penido M. 2002. Excreção urinária de cálcio, ácido úrico e citrato em crianças e adolescentes saudáveis. *J. Pediatr. (Rio J)*, 78(2): 153-160.

Pérez Suárez, G.; Serrano, A.; Magallanes, M.; Arango Sancho, P.; Luis Yanes, M. y García Nieto, V. 2020. Longitudinal study of kidney water management in patients diagnosed with idiopathic hypercalciuria in childhood. *Nefrología*, 40(2): 190-196.

Poyrazoğlu, H.; Düşünsel, R.; Yazici, C.; Durmaz, H.; Dursun, I.; Sahin, H.; Gündüz, Z. y Gürgöze, MK. 2009. Urinary uric acid: creatinine ratios in healthy Turkish children. *Pediatr. Int.*, 51(4): 526-529.

Quiñones-Vázquez, S.; Liriano-Ricabal, M.D.R.; Santana-Porbén, S. y Salabarría-González, J. 2018. Calcium-creatinine ratio in a morning urine sample for the estimation of hypercalciuria associated with non-glomerular hematuria observed in children and adolescents. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, 75(1): 41-48.

Robin, P. y Itzhak, N. 2009. Creatine synthesis hepatic metabolism of guanidino acetate and Creatine in the rat in vitro and in vivo. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabolism*, 296(2): 256-261.

Rodrigues, S.; Baldo, M.; Cappingana, P.; Magalhães, P.; Dantas, E.; Molina, M.; Salaroli, L.; Bresciani, M.; Renato L. y Mill, J. 2012. Distribución por género del ácido úrico sérico y factores de riesgo cardiovascular: estudio poblacional. *Arq. Bras. Cardiol.*, 98(1): 13-21.

Rodríguez Rubie, C.; Salabarría González, J, y Liriano Ricabal M. 2013. Prevalencia de hipercalciuria e hiperuricosuria en pacientes pediátricos con sintomatología nefrourológica. *Rev. Cubana Urol.*, 2(2): Disponible en: <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/165>.

Rodríguez, Y.; Santana, P.; Liriano, M.; Salabarría, J.; Valdés, M. 2020. Excreción urinaria de uratos en niños y adolescentes obesos aquejados de Síndrome Metabólico. *JONNPR.*, 5(3): 307-28.

Sadedgi-Bojd, S. y Hashemi M. 2008. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection among children in Zahedan, Iran. *J. Pak Med. Assoc.*, 58: 624-626.

Sampson, A.; Singer R. y Walters, G. 2017. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10(10): Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485406/>

Santamaría, L. 2004. Determinación de valores de calcio, fósforo y ácido úrico en orina de niños aparentemente sanos de la ciudad de Cumaná y su asociación con cristaliuria y hematuria durante el período junio-diciembre de 2000. Trabajo de Grado. Departamento de Bioanálisis. Universidad de Oriente. Cumaná, estado Sucre.

Scovino, R.; Tellez, R.; Orta, S.; Domingo, L.; Carrero, T.; Polanco, N. y Padilla, M. 2002. Hipercalciuria idiopática en la urolitiasis y hematuria asintomática del niño. *Arch. Venez. Pueric. Pediatr.*, 50(3): 89-95.

Sokal, R. y Rohf, J. 1979. *Principios y Métodos Estadísticos a la Investigación: Biológica*. Ediciones Blume. Madrid, España.

Song, L. y Maalouf, N. 2020 *Nephrolithiasis*. In: Feingold, K.; Anawalt, B.; Boyce, A.; Chrousos, G.; de Herder, W.; Dungan, K.; Grossman, A.; Hershman, J.; Hofland, J.; Kaltsas, G.; Koch, C.; Kopp, P.; Korbonits, M.; McLachlan, R.; Morley, J.; New, M.; Purnell, J.; Singer, F.; Stratakis, C.; Trencce, D.; Wilson, D. En: *Cochrane Database Syst. Rev.* Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905296/>

Sparano, A.; Gonzáles, F.; Rojas, M. y Cardona, S. 2005. La razón calcio/creatinina y de proteína/creatinina como expresión de calciuria y proteinuria cuantitativa en niños. *Arch. Venez. Pueric. Pediatr.*, 58(3): 133-136.

Stapleton, F. 2001. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: a practical approach. *Pediatric Nephrol.*, 8: 756-761.

Walker, M. y Silverberg, S. 2018. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 14(2): 115-125.

Zhang, H.; Li, Y.; Mao, Z.; Liu, X.; Zhang, X.; Yang, K.; Liu, R.; Qian, X.; Zhang, H.; Jiang, J.; Zhang, G. y Wang, C. 2018. Sex-specific associations of serum uric acid with metabolic syndrome in Chinese rural population: The RuralDiab study. *Clin. Chim. Acta*, 480: 119-125.

ANEXOS

ANEXO 1

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

CONSENTIMIENTO VÁLIDO

Bajo la coordinación del Dr. William Velásquez, profesor de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, se realizará el proyecto de investigación intitulado: “VARIACIONES DE LOS ÍNDICES CALCIO/CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO/CREATININA EN ORINAS PARCIALES DE NIÑOS QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE NEFROLOGÍA Y PEDIATRÍA DEL HOSPITAL LUIS ORTEGA, PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA”

El objetivo de este trabajo es: “evaluar las variaciones de los índices calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina en orinas parciales de niños que acuden a la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta”.

Yo: _____

C.I.: _____ Nacionalidad: V () E (). Estado Civil: S () C () D () V ()

Domiciliado en: _____

Siendo mayor de 18 años, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio indicado, declaro mediante la presente:

1. Haber sido informado(a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de Investigadores de este Proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación titulado: VARIACIONES DE LOS ÍNDICES CALCIO/CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO/CREATININA EN ORINAS PARCIALES DE NIÑOS QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE NEFROLOGÍA Y PEDIATRÍA DEL HOSPITAL LUIS ORTEGA, PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA.
2. Tener conocimiento claro de que el objetivo del trabajo antes señalado es: “Evaluar las variaciones de los índices calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina en orinas parciales de niños que acuden a la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta”.
3. La duración del estudio será de aproximadamente 12 (doce) meses.
4. Conocer bien el Protocolo Experimental expuesto por el investigador, en el cual, se establece que mi participación y la de mi hijo y, la de otros pacientes consiste en:

Donar de manera voluntaria una muestra de orina y, la cual será obtenida mediante la técnica de micción.

1. Que la muestra orina que acepto donar será utilizada única y exclusivamente para determinar los parámetros antes mencionados.
2. Que el equipo de personas que realiza esta investigación me han garantizado confidencialidad, relacionada tanto a mi identidad como a cualquier otra información relativa a mi persona a la que tengan acceso por concepto de mi participación en el proyecto antes mencionado.
3. Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.

4. Que mi participación y la de mi hijo (a) en dicho estudio no implica riesgo e inconveniente alguno para mi salud.
5. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico producto de los hallazgos que puedan producirse en el referido Proyecto de Investigación.
6. Que cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio me será respondida oportunamente por parte del equipo de la investigación.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y aclaradas mis interrogantes con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto a mi participación en este estudio es totalmente voluntaria, de acuerdo:

1. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores a realizar el referido estudio en la muestra de orina que acepto donar para los fines indicados anteriormente.
2. Reservarme el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma del voluntario: _____

Nombre y Apellido: _____

C.I.: _____

Lugar: _____

Fecha: ____ / ____ / ____

Firma del testigo: _____

Nombre y Apellido: _____

C.I.: _____

Lugar: _____

Fecha: ____ / ____ / ____

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Luego de haber explicado detalladamente al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio. Ningún problema de índole médica, de idioma o de instrucción ha impedido al sujeto tener una clara comprensión de su compromiso con este estudio.

Por el Proyecto “VARIACIONES DE LOS ÍNDICES CALCIO/CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO/CREATININA EN ORINAS PARCIALES DE NIÑOS QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE NEFROLOGÍA Y PEDIATRÍA DEL HOSPITAL LUIS ORTEGA, PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA”

Nombre y Apellido: _____

Lugar: _____

Fecha: ____ / ____ / ____

ANEXO 2

SEÑOR REPRESENTANTE:**COMO OBTENER UNA MUESTRA DE ORINA PARCIAL ADECUADA**

- Lavarse las manos con abundante agua y jabón durante 30 segundos.
- Abrir un paquete con toallitas húmedas, desechables y colocarlas en un lugar limpio y seco.
- Destapar el frasco para recoger la muestra.
- No tocar el interior del recipiente o de la tapa.
- Prepararse para orinar; en caso de los varones (si no está circuncidado, deslizar el prepucio hacia atrás).
- Limpiar la cabeza del pene, usando la toallita.
- Separar los labios vaginales con una mano y mantener los pliegues separados.
- Limpiar bien la zona entre los labios y alrededor de la uretra, usando toallitas.
- Orinar una pequeña cantidad de líquido en el inodoro. Después de pasar 1 ó 2 segundos, recoger aproximadamente 30 ml en el recipiente.

METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

Título	VARIACIONES DE LOS ÍNDICE CALCIO/CREATININA Y ÁCIDO ÚRICO/ CREATININA EN ORINAS PARCIALES DE NIÑOS QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE NEFROLOGÍA Y PEDIATRÍA DEL HOSPITAL LUIS ORTEGA, PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
FERMÍN REYES DELIMAR DEL VALLE	CVLAC	16931652
	e-mail	Adamaxel957@gmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

HIPERCALCIURIA, HIPERURICOSURIA.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Sub área
CIENCIAS	BIOANÁLISIS

Resumen (abstract):

El propósito de la presente investigación fue evaluar los índices calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina en orinas parciales de niños, que acudieron a la consulta de Nefrología y Pediatría del hospital Luis Ortega de la ciudad de Porlamar, estado Nueva Esparta. Para lograr este fin, se evaluaron los parámetros urinarios calcio, ácido úrico y creatinina en orinas parciales (la segunda muestra en ayuna) de 59 niños, con edades comprendidas entre 0 y 5 años, de ambos sexos (34 masculinos y 25 femeninos). Con los parámetros urinarios determinados se establecieron las relaciones calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina. La aplicación de la prueba estadística Anova multifactorial no arrojó diferencias significativas al evaluarlas relaciones calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina en relación a la edad, el sexo y el tipo de enfermedad renal, en los infantes evaluados. Estos resultados permiten señalar que los niños con edades comprendidas entre 0 y 5 años que participaron en este estudio, no presentaron variaciones significativas en las relaciones calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina en relación a la edad, el sexo y el tipo de patología. No obstante, se les otorga cierta importancia clínica a los ligeros incrementos de la relación calcio/creatinina y ácido úrico/creatinina, en las niñas y en los niños analizados en esta investigación.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
VELÁSQUEZ WILLIAM	ROL	CA <input type="checkbox"/> A <input checked="" type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	9278206
	e-mail	wjvelasquezs@gmail.com
	e-mail	
YEGRES SORANA	ROL	CA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	9975641
	e-mail	soryeg@gmail.com
	e-mail	
FARIÑAS MILAGROS	ROL	CA <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> U <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	8440052
	e-mail	milyfari2006@gmail.com
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2021	07	23

Lenguaje: SPA _____

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis_NA.doc	Application/word

Alcance:

Espacial: _____ (Opcional)

Temporal: _____ (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciado(a) en BIOANÁLISIS

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciada

Área de Estudio: BIOANÁLISIS

Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado: Universidad de Oriente

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE	RECIBIDO POR	<i>[Firma]</i>
SISTEMA DE BIBLIOTECA	FECHA	5/8/09
	HORA	5:30

Cordialmente,

[Firma]
JUAN A. BOLAÑOS CUNVELO
Secretario

C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

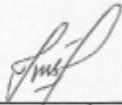
JABC/YGC/maruja

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso- 6/6

Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009) : “los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”.



DELIMAR FERMIN
AUTOR



PROF: WILLIAM VELÁSQUEZ
ASESOR