

Estudio HAURTXO. Valores de referencia del ácido úrico en sangre y orina en la infancia

R. Areses*, M. A. Urbietta*, M. Arriola*, D. Arruebarrena*, A. Garrido*, T. Mingo* y B. Ugarte*

* Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián.

RESUMEN

Hemos establecido los valores de referencia de la uricemia, uricosuria en orina de 24 horas, aclaramiento y excreción fraccionada de ácido úrico, así como del índice ácido úrico/creatinina en micción aislada en 361 niños de 3 a 14 años en régimen de dieta libre. Los valores de la uricemia y de la uricosuria aumentan con la edad. Sin embargo, la uricosuria expresada en relación al peso y a la superficie corporal, el aclaramiento de ácido úrico y el índice de ácido úrico/creatinina en micción aislada disminuyen a medida que aumenta la edad. Los niveles de uricemia que encontramos son ligeramente inferiores a los publicados en nuestro país, siendo similares los de la uricosuria. Los datos encontrados para el aclaramiento del ácido úrico son sensiblemente más elevados que los publicados por Stapleton. La dieta de los niños y el método analítico utilizado para la determinación de ácido úrico son los factores que influyen más directamente en estos resultados.

Concluimos que las formas de expresión más adecuadas para valorar la excreción de ácido úrico por orina en la infancia son: $\text{mg}/24\text{h}/1,73 \text{ m}^2$ y aclaramiento de ácido úrico en $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, ya que son las que más reducen las variaciones con el crecimiento. El índice ácido úrico/creatinina en micción aislada expresa fielmente la excreción urinaria de ácido úrico en 24 horas. Los valores de referencia obtenidos se expresan según grupos de edad.

Palabras clave: **Uricemia. Uricosuria. Aclaramiento de ácido úrico. Índice ácido úrico/creatinina en micción aislada. Valores de referencia en la infancia.**

REFERENCE VALUES FOR SERUM AND URINARY URIC ACID IN CHILDREN

SUMMARY

We report on reference values for serum uric acid and urinary uric acid in 361 children under regular diet from our population between 3 to 14 year of age. We found that the serum and urinary uric acid increase through childhood. Urinary uric acid decrease with age when expressed as mg/kg body and bsa ratios and so was the clearance and the uric acid/creatinine ratio in isolated micturition. The serum uric acid values, were scanty smaller to those already reported in our country but the urine uric acid values were similar. The main factors that make different these results were diet, uric acid analytical method used and the number of children studied.

Recibido: 21-X-1990.
En versión definitiva: 20-V-1991.
Aceptado: 30-V-1991.

Correspondencia: Dr. R. Areses.
Sección de Nefrología Pediátrica.
Hospital Materno-Infantil Nuestra Señora de Aránzazu.
Avda. Dr. Beguiristain, s/n.
20014 San Sebastián.

The uric acid clearance values were slightly higher than those of Stapleton (1978). We recommend to express uric acid urinary excretion as mg/24h/1,73 m² and ml/min/1,73 m² because they minimize the variations with growth. The reference values are expressed in age groups.

Key words: Serum Uric Acid. Urinary Uric Acid. Clearance Uric Acid. Reference Values. Childhood.

Introducción

El ácido úrico es sintetizado en el hígado como producto final del metabolismo de las purinas¹⁻⁴. El urato formado es eliminado en gran parte por vía renal, siendo el riñón el principal regulador de su homeostasis³⁻⁶.

Con frecuencia, para valorar adecuadamente a nuestros pacientes desde el punto de vista renal necesitaremos conocer los valores de la uricemia y uricosuria en un momento determinado. Sin embargo, hasta la actualidad son pocos los trabajos que hayan establecido las variaciones de estos parámetros bioquímicos en niños normales.

Stapleton² observó en 1978 que la excreción urinaria de ácido úrico y la uricemia aumentaban con la edad y que en los primeros años de la vida la excreción fraccionada de ácido úrico (EF % Ac Ur) y el aclaramiento de ácido úrico (C Ac Ur) eran más elevados que en la edad adulta.

Este trabajo tiene por objeto establecer los valores de la uricemia, de la uricosuria, de la EF % Ac Ur, del C Ac Ur, así como del índice ácido úrico/creatinina en micción aislada (I Ac Ur/Cr m.a.) en nuestra población infantil normal.

Material y métodos

Los niños analizados procedían de la consulta externa de cirugía pediátrica de nuestro hospital, adonde acudían para ser sometidos a intervenciones menores (hernias, fimosis, etc.) o se trataba de hermanos sanos de niños que por padecer patología renal diversa estaban siendo controlados en la consulta externa de nefrología pediátrica. Para incluir a un niño en el estudio debía cumplir los siguientes criterios de normalidad: ausencia de enfermedad renal o de otro tipo, exploración clínica y tensión arterial normal, tira reactiva en orina negativa y *screening* bioquímico y hematológico normales.

El estudio se realizó en la Sección de Nefrología Pediátrica en régimen ambulatorio. El día anterior a acudir al hospital se instruía a la madre en la recogida de orina de 24 horas. Al día siguiente, al finalizar la recogida de orina, se hacía una extracción de sangre en ayunas y se recogía orina de una micción aislada (segunda micción de la mañana). En todos los casos, la dieta fue libre y se obtuvo el consentimiento familiar correspondiente. Para corroborar que una orina estaba bien recogida tenía que cumplir tres requisitos previos: el aclaramiento de creatinina (C Cr

debía situarse entre 80 y 160 ml/min/1,73 m²; la diferencia entre el C Cr y el filtrado glomerular (GFR) estimado mediante el índice Schwartz no podía ser superior a 30, y, por último, como índice de la no existencia de una depleción de volumen, que como se sabe disminuye la concentración de ácido úrico en orina, la concentración urinaria de sodio tenía que ser superior a 20 mEq/l.

El número total de niños que se estudiaron fue de 464. De ellos, ya por no cumplir los criterios de normalidad, ya por no haber recogido correctamente la orina, se excluyeron 103 (22 %), quedando al final 361 niños. La distribución de la muestra resultante queda reflejada en la tabla I.

Tanto en sangre como en orina se determinaron ácido úrico (Ac Ur), creatinina (Cr), Na y K. La Cr se analizó por el método cinético de Jaffé en un analizador Astra 4⁷. Para el Ac Ur se utilizó el método enzimático de la uricasa/peroxidasa⁸, realizado en un analizador Clinical System 700. El Na y K fueron determinados en un fotómetro de llama II-743. Todas las técnicas analíticas fueron sometidas a un control de calidad externo e interno (DADE), presentando unos coeficientes de variación de 4,8, 1, 1,9 y 6,1 % para Cr, Na, K y Ac Ur, respectivamente.

La uricemia se expresó en mg/dl. Al analizar la uricosuria se estudiaron las siguientes formas de expresión: mg/24 h, mg/kg/24 h, mg/1,73 m²/24 h, C Ac Ur en ml(min/1,73 m², EF % Ac Ur en ml % del GFR en orina de 24 horas, I Ac Ur/Cr 24 h e I Ac Ur/Cr m.a.

Análisis estadísticos: Se han realizado en un ordenador IBM PC con la ayuda del programa estadístico Microstate[®] (Ecosoft, USA) y han consistido en: análisis de la varianza, test de hipótesis de comparación de medias (t de

Tabla I. Distribución de la muestra según edad y sexo

Edad (años)	V	H	n
3	37	10	47
4	24	8	32
5	22	7	29
6	24	11	35
7	20	13	33
8	26	11	37
9	16	8	24
10	23	3	26
11	28	6	34
12	17	7	24
13-14	17	23	40
Total	254	107	361

Student), análisis de la regresión, cálculo de bandas de confianza y cálculo de bandas de predicción para las rectas de regresión⁹. Los grupos iniciales de edad se reagruparon una vez identificados los no diferentes estadísticamente.

Resultados

La uricemia (fig. 1a) aumenta discreta, pero significativamente, con los distintos parámetros de crecimiento (tabla II). En la tabla III se indican los grupos de edad cuyos valores medios de uricemia son diferentes significativamente, así como las desviaciones estándar de dichas medias.

La uricosuria (mg/24 h) aumenta significativamente a lo largo del crecimiento (fig. 1b y tabla II). Al expresar la uricosuria en mg/24h/1,73 m² se correlaciona negativamente con la edad (fig. 2a) y los demás parámetros de crecimiento. Se obtuvieron las medias y las desviaciones estándar para cada edad en esta forma de expresión (tablas II y IV). En la uricosuria, expresada en mg/kg/24 h, se obtuvo una relación inversa más acusada que en el caso anterior (tabla II). Un comportamiento similar se observa en la EF % Ac Ur, aunque con una variación mayor (fig. 2b y tabla II).

El C Ac Ur disminuye de forma significativa con el crecimiento (fig. 3 y tabla II). En la tabla V se detallan los valores medios y las desviaciones estándar para cada grupo de edad definitivo. El IAcUr/Cr m.a. es el parámetro que más desciende con el crecimiento (fig. 4 y tabla II). En la tabla VI se detallan las medias y desviaciones estándar para cada grupo de edad. Hemos correlacionado el IAcUr/Cr m.a. con todas las formas de expresión de la uricosuria en orina de 24 horas. Aunque la correlación es significativa en todos los casos, la máxima se obtuvo con el mismo índice IAcUr/Cr en orina de 24 horas ($y = 0,811x + 0,106$; $r = 0,76$; $p < 0,01$).

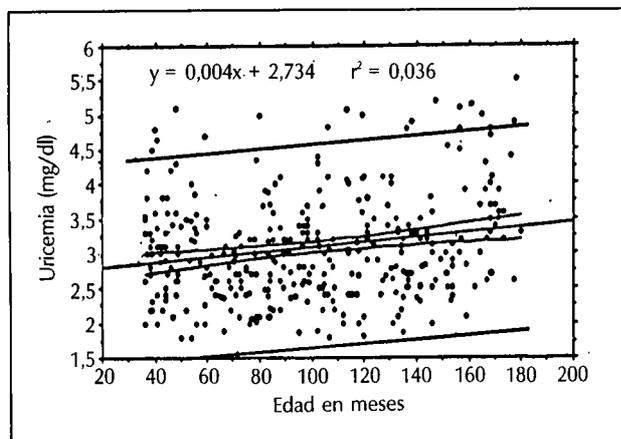


Fig. 1.—Variación: a) de la uricemia (mg/dl), y b) de la uricosuria (mg/24 h) con la edad en niños de 3 a 14 años. Bandas de confianza y bandas de predicción (90 %) para las rectas de regresión.

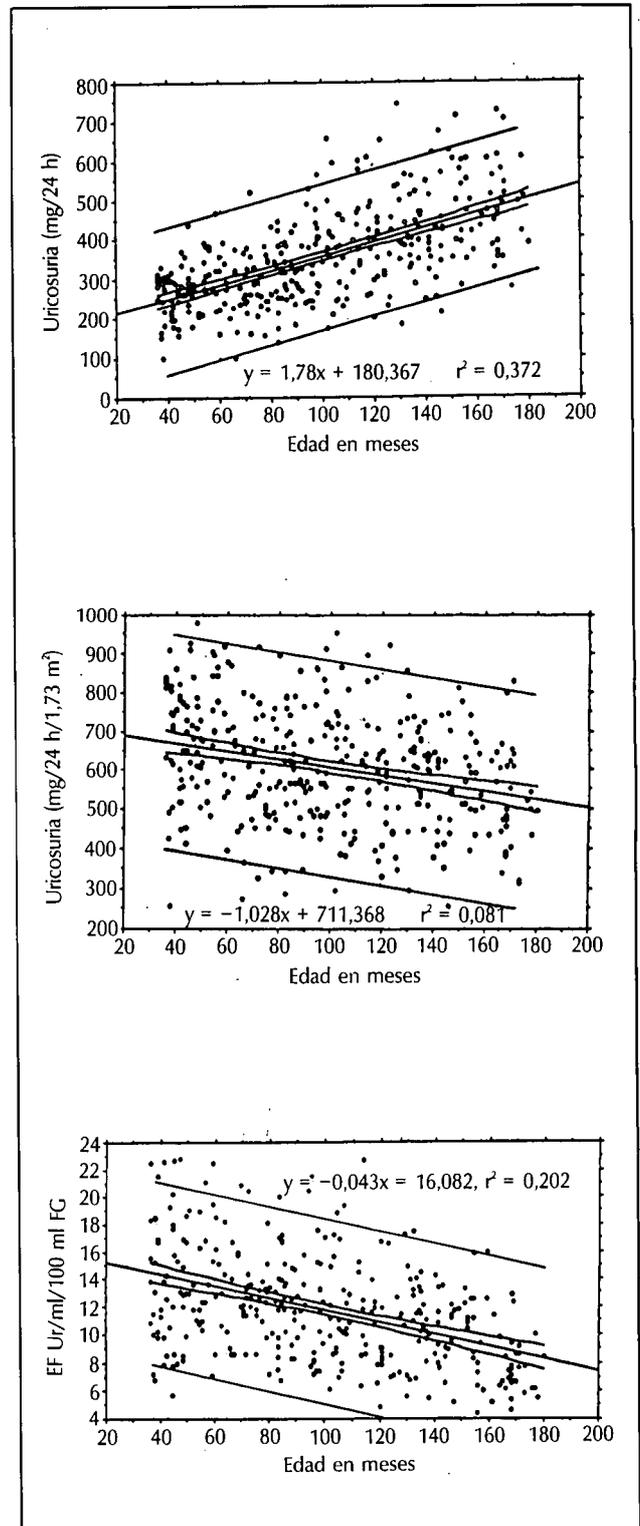


Fig. 2.—Variación: a) de la uricosuria (mg/24 h/1,73 m²), y b) de la excreción fraccionada % (ml/100 ml FGR) con la edad en niños de 3 a 14 años. Bandas de confianza y bandas de predicción (90 %) para las rectas de regresión.

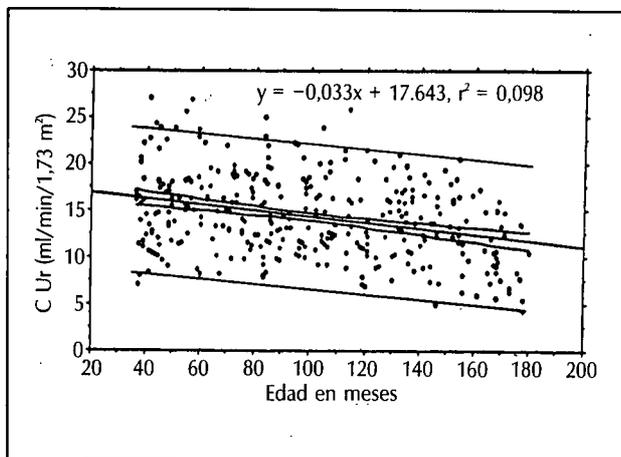


Fig. 3.—Variación del aclaramiento de ácido úrico, CAcUr (ml/min/1,73 m²) con la edad en niños de 3 a 14 años. Bandas de confianza y bandas de predicción (90%) para la recta de regresión.

Tabla II. Coeficientes de correlación r* de la uricemia y de la uricosuria con los distintos parámetros de crecimiento (edad, peso, talla y superficie corporal)

	Edad	Peso	Talla	Sup. corp.
Uricemia (mg/dl).....	0,18	0,34	0,25	0,30
Uricosuria (mg/24 h).....	0,61	0,69	0,65	0,69
Uricosuria (mg/24 h/1,73 m²) ...	-0,28	-0,21	-0,26	-0,24
Uricosuria (mg/kg/24 h).....	-0,59	-0,57	-0,58	-0,59
CAcUr.....	-0,32	-0,35	-0,34	-0,35
EFAcUr.....	-0,45	-0,45	-0,45	-0,46
IACUr/Cr m.a.....	-0,67	-0,59	-0,65	-0,62

* Todos los coeficientes de correlación son significativos, p < 0,001.

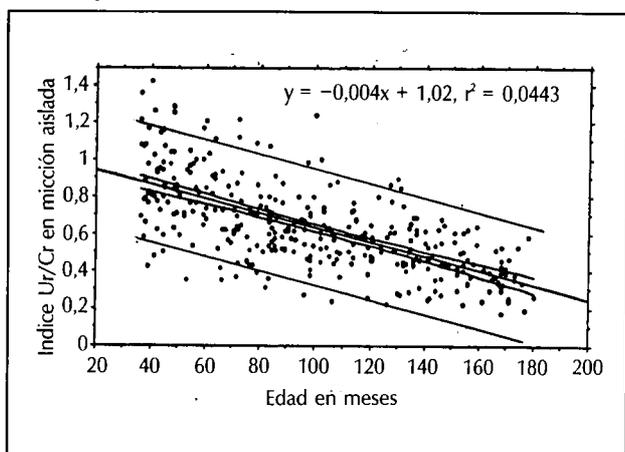


Fig. 4.—Variación del índice ácido úrico/creatinina en micción aislada, IACUr/Cr m.a. con la edad en niños de 3 a 14 años. Bandas de confianza y bandas de predicción (90%) para la recta de regresión.

Discusión

La excreción de Ac Ur por la orina se lleva a cabo mediante un proceso complejo en el que intervienen varios mecanismos: filtración glomerular, reabsorción tubular presecretora, secreción tubular y reabsorción postsecretora, contribuyendo cada uno de ellos en distinto porcentaje en el mantenimiento de la uricemia^{5,6}.

Se ha constatado previamente que la EF% Ac Ur y el I Ac Ur/Cr m.a., así como el C Ac Ur, es mayor en niños que en adultos^{1,2,10-12}, lo que se ha puesto en relación con una alteración de algunos de los procesos de excreción renal de Ac Ur, probablemente debido a una inmadurez funcional tubular¹³.

En los trabajos recientes publicados en nuestro país^{1,11,14} queda constancia de que tanto la uricemia como la uricosuria aumentan con la edad. Al estudiar nuestra población infantil se evidencian estos mismos hechos, aunque con alguna diferencia importante. Así, el aumento de la uricemia (fig. 1a y tabla III) es menor que el encontrado por Vázquez Martull (tabla VII)¹. La uricosuria en mg/24 h aumenta con la edad, pero a diferencia de lo publicado hasta ahora^{1,2,11}, no hemos encontrado ninguna forma de expresión que anule totalmente dicha variación (tabla II). Nuestros valores de uricosuria en mg/24 h/1,73 m² son superiores a los publicados previamente por Stapleton² y similares a los reseñados por Vázquez Martull¹ y Vargas¹¹. De acuerdo con dichos trabajos, creemos que la mejor forma de expresión de la uricosuria es en mg/24 h/1,73 m², ya que es la que en nuestros niños disminuye de forma más importante dicha variación (figura 2a y tabla IV). La EF% Ac Ur también desciende de for-

Tabla III. Valores de referencia de la uricemia (mg/dl) en niños de 3 a 14 años. Grupos de edad

Grupos de edad (años)	n	\bar{x} (mg/dl)	DS	Límite superior de normalidad $\bar{x} + 2 DS$	Límite inferior de normalidad $\bar{x} - 2 DS$
3-4	74	3,10	0,75	4,60	1,60
5-7	93	2,84	0,56	3,97	1,71
8-12	142	3,05	0,72	4,50	1,60
13-14.....	39	3,74	0,84	5,43	2,05

Tabla IV. Valores de referencia de la uricosuria (mg/24 h/1,73 m²) en niños de 3 a 14 años. Grupos de edad

Grupos de edad (años)	n	\bar{x} (mg/24 h/1,73 m²)	DS	Límite superior de normalidad $\bar{x} + 2 DS$
3-14.....	76	688	144,13	976
5-11.....	213	600	140,05	881
12-14.....	61	545	128,3	802

Tabla V. Valores de referencia del aclaramiento de ácido úrico (CAcUr) en ml/min/1,73 m² en niños de 3 a 14 años. Grupos de edad

Grupos de edad (años)	n	\bar{x} (mg/24 h/ 1,73 m ²)	DS	Límite superior de normalidad $\bar{x} + 2 DS$
3-6	133	15,59	4,42	24,43
7-12.....	171	14,19	3,93	22,04
13-14.....	38	10,50	3,32	17,13

Tabla VI. Valores de referencia del índice de ácido úrico creatinina en micción aislada (IACUr/Cr m.a.) en niños de 3-14 años. Grupo de edad

Grupos de edad (años)	n	\bar{x}	DS	Límite superior de normalidad $\bar{x} + 2 DS$
3-4	73	0,88	0,22	1,31
5-5	64	0,71	0,21	1,14
7-8.....	62	0,62	0,18	0,96
9-10.....	49	0,56	0,16	0,88
11-12.....	54	0,48	0,13	0,73
13-14.....	39	0,39	0,11	0,61

ma significativa a lo largo del crecimiento (fig. 2b). Este hecho ha sido claramente reflejado en la literatura^{1,2,10,11}.

En estudios recientes no hemos encontrado datos sobre los valores de referencia del C Ac Ur en niños. Stapleton² indica la ecuación de la recta de regresión del C Ac Ur y la edad ($Y = 14 - 0,5x$). En nuestro estudio, coincidiendo con este autor, demostramos una relación inversa entre el C Ac Ur y la edad ($y = 17,64 - 0,33x$) ($x =$ meses) (fig. 3). De la observación de las dos ecuaciones se deduce que nuestros valores de C Ac Ur son sensiblemente más elevados. Además hemos establecido también los grupos de edad cuyas medias y DS difieren significativamente (tabla V). La EF % Ac Ur también desciende de forma significativa a lo largo del crecimiento (fig. 3). Este hecho ha sido claramente reflejado en la literatura^{1,2,10,11}.

Coincidiendo con los datos publicados por Vargas¹¹ y otros autores^{1,2,16}, el IACUr/Cr m.a. sufre una disminución muy acusada con la edad ($r = 0,67$), siendo nuestra variación mayor (fig. 4 y tabla VI). Sin embargo, en contraposición a esta autora, el índice no se estabiliza a los 10 años, sino que sigue descendiendo de forma significativa hasta los 14 años. Al correlacionar este índice con las distintas formas de expresión de Ac Ur en orina de 24 horas, en todos los casos la relación fue significativa, obteniendo la máxima con el mismo índice en orina de 24 horas (IACUr/Cr 24 h). Con ello se constata la idoneidad de este índice de micción aislada como parámetro indicativo de la excreción urinaria de Ac Ur.

Tabla VII. Coeficientes de correlación de uricemia y uricosuria en relación con la edad, según distintos autores

Autores	Uricemia	Uricosuria		
		(mg/24 h)	(mg/kg/24 h)	(mg/24 h/1,73 m ²)
Stapleton.....	—	0,63	-0,48 (S)	—
Vázquez	0,39	—	-0,14 (NS)	0,05 (SN)
Vargas.....	—	—	-0,16 (NS)	-0,02 (NS)
Areses	0,19	0,61	-0,58 (S)	-0,29 (S)

S = significativo, $p < 0,001$.
NS = no significativo.

No hemos realizado un estudio comparativo del ácido úrico entre ambos sexos, ya que ha sido reseñada previamente^{1,2,5,15} la no existencia de diferencias significativas.

Nuestro estudio ha sido realizado con una muestra bastante amplia, lo que ha permitido una mayor precisión a la hora de realizar la valoración estadística. Por todo ello, nuestros valores reflejan con más exactitud la variación de la excreción del Ac Ur a lo largo del crecimiento, y si deseamos valorar adecuadamente la excreción de este metabolito en nuestra población pediátrica, hemos de hacer referencia a los grupos de edad que se expresan en las tablas III, IV, V y VI.

Agradecimiento

Este trabajo ha contado con la ayuda de una Beca de Investigación del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco.

Agradecemos la colaboración desinteresada del Servicio de Cirugía Infantil de este Hospital, así como la ayuda prestada por las señoritas Lourdes Liceaga, Inmaculada González y Lucía Montoya.

Bibliografía

- Vázquez Martull M, Sánchez Bayle M, Ecija JL, Montalvo N, Sánchez Medina F y Otero J: Valores normales de uricosuria en la infancia. *Nefrología* 8:250-254, 1988.
- Stapleton FB, Lishan AM, Haassenein K y Gruskin AD: Uric acid excretion in normal children. *J Ped* 92:911-914, 1978.
- Mateos Antón F: Hiperuricosuria como causa de litiasis renal: Exploración funcional del metabolismo del ácido úrico en el laboratorio en la litiasis renal. XXXII Congreso Nacional de la Asociación Española de Biopatología Clínica, pp. 46-61. Principado de Andorra, 1985.
- García Puig, Mateos Antón F, Muñoz Sanz A, Gaspar G, Lesmes A, Ramos T y Ortiz Vázquez J: Renal handling of uric acid in normal subjects by means of pyrazinamide and probenecid test. *Nephron* 35:183-186, 1983.
- Steele HJ y Rieselbach ER: The renal mechanism of urate homeostasis in normal man. *Am J Med* 43:868-875, 1976.
- Barrientos A, Pérez Díaz V, Díaz González R y Rodicio JL: Hypouricemia by defect in the tubular reabsorption. *Arch Intern Med* 139:787-789, 1979.
- Flores OR, Sun L y Vaziri ND: Colorimetric rate method for the determination of creatinine as implemented by the Beckman Creatinine Analyzer 2. *Am J Med Tech* 46:792-798, 1980.
- Fossati P, Prencipe L y Berti C: Use of 3,5 dichloro-2-hydroxybenzenosulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in di-

R. ARESES Y COLS.

- rect enzymic assay of uric in serum and urine. *Clin Chem* 26:227, 1980.
9. Kleinbaum, Kupper y Muller: Applied regression analysis and other multivariable methods. PWS-KENT. Publishing Company, p. 61, Boston, 1988.
 10. Paswell JH, Modam M, Brih M y Boichus H: Fractional excretion of uric acid in infancy and childhood-index of tubular maturation. *Arch Dis Child* 48:878, 1974.
 11. Vargas C, Díez V, Gómez P, Muley R, Liras G, Coca C y Martínez A: Estudio de la excreción urinaria de ácido úrico en una población infantil. *Rev Diag Biol* 37:139-144, 1988.
 12. Pitts RF: *Physiology of the kidney and body fluids*. Year Book Medical Publishers. Inc., p. 87, Chicago, 1974.
 13. Horster M y Valtin H: Postnatal development of renal function; micropuncture and clearance studies in the dog. *J Clin Invest* 50:779, 1971.
 14. Hernández Marco R, Núñez Gómez F, Martínez Costa C, Fons Moreno J, Peris Vidal A y Brines Solanes J: Excreción urinaria de calcio, magnesio, ácido úrico y ácido oxálico en niños normales. *An Esp Pediatr* 29:99-110, 1988.
 15. Fakner F: *Normal growth patterns of the newborn and preadolescents in endocrine and genetic diseases of childhood and adolescent*. WB Saunders Co, p. 115. Philadelphia, 1975.
 16. Kaufman JM, Green MI y Segmiller JE: Urine uric acid to creatinine ratio a screening test for inherited disorder of purine metabolism. *J Ped* 73:583, 1968.