

Evaluación básica de la función renal en Pediatría

Gloria M.^a Fraga Rodríguez⁽¹⁾, Beatriz Huertes Díaz⁽²⁾

⁽¹⁾Profesor asociado. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

⁽²⁾Profesor colaborador. Facultad de Medicina. Universidad Europea de Madrid. Servicio de Pediatría. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Fraga Rodríguez GM, Huertes Díaz B. Evaluación básica de la función renal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:25-41.



RESUMEN

La evaluación de la función renal glomerular no debe basarse únicamente en la concentración sérica de creatinina, sino que esta debe ir acompañada de una estimación del filtrado glomerular (FG) obtenida a partir de una ecuación. Teniendo en cuenta la realidad de los laboratorios españoles (métodos estandarizados), la ecuación de estimación basada en la creatinina adecuada es la actualizada de Schwartz 2009 y no la ecuación original de Schwartz.

La cistatina C puede ser útil en situaciones en las cuales la concentración sérica de creatinina tiene limitaciones para evaluar la función renal: cuando la función renal no es estable y en aquellos niños con una desviación importante del índice de masa corporal.

El estudio de la función tubular nos permite detectar deterioro de la función renal aún en presencia de FG normal. La capacidad de concentración renal es un parámetro muy sensible ante diferentes trastornos renales, que puede ser de gran utilidad en la práctica clínica.

En este capítulo abordaremos nociones básicas de evaluación de la función renal glomerular y tubular. La tasa de filtración glomerular (GFR) es considerado como el mejor marcador de función renal, si bien es importante tener presente que hay otros marcadores más precoces de daño renal que preceden a la disminución del FG como pueden ser la hipostenuria o la proteinuria. Podemos detectar, por tanto, deterioro de la función renal aún en presencia de un FG normal.

Basic assessment of renal function in Pediatrics

ABSTRACT

The assessment of glomerular renal function should not be based exclusively on serum creatinine concentration, but also should be accompanied by an estimate of glomerular filtration rate (GFR) obtained from an equation. Taking into account the reality of Spanish laboratories (standardised methods), the appropriate creatinine-based estimation equation is the updated Schwartz 2009 equation and not the original Schwartz equation.

Cystatin C may be useful in situations in which serum creatinine concentration has limitations for assessing renal function: when renal function is not stable and in children with a significant deviation in body mass index.

The study of tubular function allows us to detect deterioration of renal function even in the presence of normal GFR. Renal concentrating capacity is a very sensitive parameter for different renal disorders, which can be very useful in clinical practice.

In this chapter we will discuss basic notions of glomerular and tubular renal function assessment. The GFR is considered the best marker of renal function, although it is important to bear in mind that there are other earlier markers of renal damage that precede the decrease in GFR, such as hyposthenuria or proteinuria. We can therefore detect impaired renal function even in the presence of normal GFR

1. FILTRADO GLOMERULAR

El FG se mide mediante la depuración o aclaramiento renal o plasmático de un marcador y corresponde al volumen de plasma del que dicho marcador es eliminado totalmente por el riñón por unidad de tiempo. Las características que debe cumplir esta sustancia son: presentar concentraciones estables en plasma, no unirse a las proteínas plasmáticas, ser filtrada libremente por el glomérulo, no ser reabsorbida ni secretada por el túbulo renal, ser fisiológicamente inactiva y, si es de administración exógena, no ser tóxica.

Para evaluar el FG disponemos de marcadores exógenos y endógenos.

1.1. Marcadores exógenos

Los marcadores exógenos pueden ser sustancias isotópicas y no radioisotópicas

1.1.1. Marcadores radioisótopos

Los más utilizados son el ^{125}I -iotalamato, el ^{51}Cr -ácido etilendiaminotetraacético (^{51}Cr -EDTA) y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ácido dietilentriaminopentaacético ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA). Cada uno de ellos presenta diversas ventajas e inconvenientes, pero el hecho de ser sustancias radiactivas limita su uso en niños.

1.1.2. Sustancias no radioisotópicas

Las sustancias no radioisotópicas más utilizadas son la inulina, el iotalamato y el iohexol. La complejidad técnica y la incomodidad que representa para los pacientes el uso de marcadores exógenos determina que no sean utilizados en la práctica clínica habitual y que sean relegados para aquellas circunstancias en que se requiera una medida exacta del FG, como el ajuste de dosis de fármacos de elevada nefrotoxicidad.

1.2. Marcadores endógenos

Los marcadores endógenos más utilizados son la creatinina y la cistatina C sérica. En este apartado analizamos también el aclaramiento de creatinina.

1.2.1. Creatinina

La determinación de creatinina en suero o plasma es el marcador más utilizado para evaluar la función renal glomerular a pesar de que presenta limitaciones derivadas de sus características biológicas y de los métodos de medida. La creatinina es el producto del metabolismo de la creatina en el músculo. Su producción es proporcional a la masa muscular, lo que explica las diferencias en su concentración sérica en función de la edad, el sexo, el grupo racial y el estado nutricional. Su eliminación se realiza mayoritariamente por filtración glomerular, aunque también existe un componente de secreción en el túbulo proximal que aumenta a medida que disminuye el FG. Todo ello condiciona que la concentración sérica de creatinina presente una elevada variabilidad biológica interindividual y explica la escasa utilidad de los valores de referencia poblacionales. Se precisan descensos importantes del FG para que la con-

centración de creatinina se sitúe por encima de los valores de referencia.

Como consecuencia de todas estas limitaciones, las guías de práctica clínica, publicadas por diferentes sociedades científicas, aconsejan que la evaluación de la función renal no se base únicamente en la concentración sérica de creatinina, sino que esta debe ir acompañada de una estimación del FG obtenido a partir de una ecuación.

Los recién nacidos presentan concentraciones elevadas de creatinina procedente de la madre; a destacar, además, un componente de reabsorción tubular de la creatinina específico del periodo neonatal. La cifra de creatinina sérica desciende rápidamente durante las primeras semanas de vida y se estabiliza entre los 2 meses y los 3 años de edad, momento a partir del cual aumenta progresivamente hasta alcanzar, en la adolescencia, los valores propios del adulto.

1.2.2. Cistatina C sérica

La cistatina C sérica es una proteína de bajo peso molecular sintetizada de forma constante por todas las células nucleadas del organismo. Se filtra a nivel glomerular, es reabsorbida y catabolizada (prácticamente en su totalidad) por las células del túbulo proximal, de tal forma que su concentración en orina es muy baja (en ausencia de trastorno tubular). Al contrario que la creatinina, no atraviesa la placenta (o la atraviesa menos), por lo que es un excelente marcador de FG fetal y neonatal que refleja el FG real desde el primer día de vida. Su concentración sérica es más elevada en el momento del nacimiento y disminuye progresivamente durante los siguientes 12-18 meses, momento a partir del cual permanece estable.

Las principales ventajas de la cistatina C son la no interferencia con proteínas séricas y bilirrubina y que su concentración sérica se ve poco o nada influida por el sexo, la masa muscular o la ingesta de proteínas; sin embargo, últimamente se ha visto que niños muy obesos tendrían valores superiores, aunque no es tan evidente como con la creatinina. Por otra parte, algunos estudios han encontrado valores plasmáticos más elevados en niños que en niñas. Numerosos estudios en diferentes poblaciones, incluyendo 2 metaanálisis, sugieren la superioridad de la cistatina C frente a la creatinina en la estimación del FG.

Los principales inconvenientes de la cistatina C son su mayor coste económico y que el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, el hipertiroidismo, el tratamiento con tiroxina y concentraciones elevadas de proteína C reactiva están asociadas a un incremento en su concentración sérica.

La determinación sérica de la cistatina C puede ser especialmente útil en aquellas circunstancias en las cuales la concentración sérica de creatinina no puede ser utilizada para evaluar la función renal: alteraciones de la masa muscular, espina bífida, enfermedades neuromusculares, anorexia nerviosa y cirrosis hepática, entre otras.

1.2.3. Aclaramiento de creatinina

El aclaramiento de creatinina (Ccr) requiere una precisa recogida de orina en un tiempo conocido y se calcula según la siguiente fórmula:

$$Ccr = (U_{Cr} / P_{Cr}) \times Vm.$$

U_{Cr} y P_{Cr} son las concentraciones de creatinina en orina y plasma respectivamente y Vm , el volumen de orina emitido en un minuto (ml/min). El Ccr se expresa en ml/min y como el tamaño del niño cambia con el crecimiento, para homogeneizar los resultados, los valores resultantes se corrigen para la superficie corporal media del adulto, multiplicando el resultado por $1,73 \text{ m}^2$ y dividiendo por la superficie corporal del niño en m^2 . Así, el aclaramiento se expresará en $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$.

Las principales limitaciones del Ccr son:

- La sobreestimación entre el 10-20% del verdadero valor del FG como consecuencia de la secreción tubular de creatinina, en individuos con función renal normal.
- La dificultad e incomodidad que representa la obtención de orina de 24 horas, especialmente en niños pequeños o con problemas de incontinencia.

La medida del aclaramiento de creatinina no mejora la valoración del filtrado glomerular obtenido mediante ecuaciones de estimación.

1.3. Ecuaciones de estimación del FG

Se han publicado diferentes ecuaciones de estimación basadas en la creatinina, en la cistatina C y en ambos marcadores endógenos.

Estas ecuaciones se generan a partir de una población de niños con unas características determinadas (en cuanto a edad y estadio de enfermedad renal crónica) y a partir de unos procedimientos de medida y calibración de los marcadores endógenos diferentes.

1.3.1. Ecuaciones basadas en la creatinina sérica

La ecuación de estimación basada en la creatinina más utilizada es la de Schwartz (publicada originariamente en el año 1976). La denominamos ecuación original de Schwartz.

Los procedimientos de medida y calibración de la creatinina se han ido modificando con el tiempo: el método de referencia para medir muchas magnitudes del laboratorio, entre ellas la creatinina sérica, es la espectrometría de masas con dilución isotópica isotope dilution mass spectroscopy (IDMS). Este sería el *gold standard*: el procedimiento ideal que nos proporcionaría la verdadera creatinina. Los métodos de referencia son laboriosos y costosos y no se utilizan en la práctica clínica diaria. Los métodos de medida de creatinina más implementados en los laboratorios españoles son los de Jaffe y los enzimáticos. En los últimos años se ha realizado la estandarización de los métodos de medida de creatinina, gracias a la introducción de un material de referencia y del procedimiento de medida de referencia de IDMS.

En el año 2009 se ha actualizado la ecuación original de Schwartz (**Tabla 1**):

$$\text{Estimación del FG [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = \frac{[K \times \text{talla (cm)}]}{\text{Crp (mg/dl)}}$$

Se la conoce como ecuación actualizada o modificada de Schwartz. Otras denominaciones son: “new bedside equation”, “bedside Schwartz equation”, “bedside IDMS-Traceable Schwartz equation”, “modified Schwartz equation”, “updated bedside Schwartz”.

El procedimiento de medida de la creatinina en el laboratorio en esta ecuación es: enzimático con trazabilidad a IDMS (creatinina estandarizada). Es la primera ecuación de estimación pediátrica con creatinina estandarizada.

El valor de la K en la ecuación actualizada es 0,413. No se dispone de valores de K para menores de un año ni tampoco hay valores diferentes en la adolescencia para niños y niñas (a diferencia de la ecuación original).

Tabla 1. Ecuaciones de estimación basadas en creatinina sérica estandarizada

Schwartz actualizada 2009	$0,413 \times (\text{talla}/\text{Cr})$
Schwartz-Lyon 2011	$0,373 \times (\text{talla}/\text{Cr})$ $0,418 \times (\text{talla}/\text{Cr})$ para varones mayores de 13 años
Gao 2013	$0,68 \times (\text{talla}/\text{Cr}) - 0,0008 \times (\text{talla}/\text{Cr})^2 + (0,48 \times \text{edad}) - (21,53 \text{ para niños y } 25,68 \text{ para niñas})$
Pottel 2016 (FAS Crea-Talla)	Para niños y niñas: $107,3/(\text{Cr}/\text{Qcrea talla})$ $\text{Q crea talla} = 3,94 - 13,4 \times (\text{talla}/100) + 17,6 \times (\text{talla}/100)^2 - 9,84 \times \text{talla}/100)^3 + 2,04 \times (\text{talla}/100)^4$

Cr: concentración sérica de creatinina (mg/dl); **talla:** cm; **FAS:** Full Age Spectrum

Ambas ecuaciones de Schwartz (original del año 1976 y actualizada del año 2009) tienen un formato idéntico, pero con un valor de K diferente dado que este depende críticamente del procedimiento de medida de la creatinina en el laboratorio (creatinina no estandarizada en la ecuación original; creatinina estandarizada en la ecuación actualizada).

Algunos autores han cuestionado la idoneidad de un valor único de la constante y han generado ecuaciones con diferentes coeficientes en función de la edad y el sexo (Tabla 1).

La inclusión de la talla es un obstáculo para la implementación de la ecuación Schwartz 2009 de forma generalizada en los informes de laboratorio; por ello, algunos autores han desarrollado ecuaciones independientes de la talla. A destacar la ecuación desarrollada por Pottel *et al.* en el año 2012 que incorpora el concepto de creatinina “normalizada” (creatinina en suero/Q), donde Q es la mediana de la concentración de creatinina en suero específico para cada intervalo de edad y sexo obtenida a partir

de más de 6700 niños de entre 1 mes y 14 años de edad y sin alteración de la función renal. Esta ecuación también usa el valor de 107,3 procedente de los estudios de Piepsz que demuestran que, una vez concluida la maduración renal, el valor del FG en niños sanos se estabiliza e iguala al FG de adultos en un valor cuya mediana es de 107,3 ml/min/1,73 m² (Tablas 1, 2 y 3).

Esta ecuación simple la ampliaron en el año 2014 hasta los 25 años de edad (Hoste *et al.*,

Tabla 2. Ecuaciones de estimación basadas en la cistatina C sérica estandarizada

Grubb 2014 (Ecuación CAPA)	$130 \times \text{CisC}^{-1,069} \times \text{edad}^{-0,117} - 7$
Berg 2015	$91 \times \text{CisC}^{-1,213}$
Pottel 2017 (FAS CisC)	$107,3 / (\text{CisC} / \text{QCisC})$ QCisC: 0,82 mg/l (en mayores de 2 años)

Cis C: concentración sérica de cistatina C (mg/l); **edad:** años; **CAPA:** Caucasian, Asian Pediatric and Adult cohorts; **FAS:** Full Age Spectrum

Tabla 3. Ecuaciones de estimación basadas en creatinina y cistatina C sérica estandarizada

Chehade 2014	Niñas: $0,42 \times (\text{talla}/\text{Cr}) - 0,0004$ $(\text{talla}/\text{Cr})^2 - 14,5 \times$ $\text{CisC} + 0,69 \times \text{edad} + 18,25$ Niños: $0,42 \times (\text{talla}/\text{Cr}) - 0,0004$ $(\text{talla}/\text{Cr})^2 - 14,5 \times$ $\text{CisC} + 0,69 \times \text{edad} + 21,88$
Pottel 2017 (FAS combinada talla)	$107,3 / [(0,5 \times \text{Cr}/\text{Qcrea talla}) + 0,5 \times \text{CisC}/\text{QCisC}]$ Q crea talla = $3,94 - 13,4 \times (\text{talla}/100) + 17,6 \times (\text{talla}/100)^2 - 9,84 \times \text{talla}/100)^3 + 2,04 \times (\text{talla}/100)^4$ QCisC: 0,82 mg/l

Cr: concentración sérica de creatinina (mg/dl); **CisC:** concentración sérica de cistatina C (mg/l); **talla:** cm; **edad:** años; **FAS:** Full Age Spectrum

del grupo de Pottel) de dos maneras posibles: utilizando la edad o utilizando la talla.

Usando este mismo enfoque, estos autores publicaron en el año 2016 la ecuación *full age spectrum* (FAS) a partir de una población de 6870 individuos con función renal disminuida a los que se realizó la medida del FG con diferentes marcadores y creatinina sérica a partir de métodos estandarizados. La ventaja de esta ecuación es su aplicabilidad general tanto para niños, adolescentes, adultos y ancianos sin tener que utilizar diferentes ecuaciones para estimar el FG según edad.

Teniendo en cuenta la realidad de los laboratorios españoles (métodos estandarizados), las ecuaciones adecuadas son la de Schwartz 2009 y posteriores a esta fecha. Las ecuaciones previas se generaron a partir de creatinina no estandarizada y sobreestiman el FG real.

No disponemos de ecuación de estimación con creatinina estandarizada para menores de un año.

Las ecuaciones basadas en la creatinina no deberían utilizarse en aquellas situaciones en las cuales la función renal no es estable (fracaso renal agudo, pacientes críticos) ni tampoco en aquellas circunstancias en las cuales hay una desviación importante del índice de masa corporal (amputaciones, enfermedades musculares o neuromusculares, malnutrición).

1.3.2. Ecuaciones basadas en la cistatina C sérica

Estas ecuaciones son más simples que las elaboradas a partir de la creatinina debido a que no incluyen datos antropométricos (Tabla 2). Previamente a la estandarización, a la hora de seleccionar una ecuación u otra, se debía tener en

cuenta el procedimiento de medida utilizado. La cistatina C puede medirse mediante métodos:

- Nefelométricos, Particle-Enhanced Nephelometric Immuno-Assay (PENIA).
- Turbidimétricos, Particle-Enhanced Turbidimetric Immuno-Assay (PETIA).

Los métodos turbidimétricos producen resultados hasta un 30% más elevados.

En el año 2010 se inició el proceso de estandarización de la medida de cistatina C con la idea de conseguir la armonización de los resultados de cistatina C obtenidos por los distintos laboratorios clínicos.

Pottel y colaboradores incorporan también (igual que con la creatinina) el concepto de cistatina C “normalizada” y generan en el año 2017 una ecuación FAS cistatina C.

1.3.3. Ecuaciones de estimación basadas en la creatinina y cistatina C

Disponemos básicamente de dos ecuaciones que aparecen representadas en la Tabla 3. El resto de las ecuaciones publicadas que combinan ambas magnitudes son inadecuadas dado que no se basan en un método de medida de creatinina estandarizado.

Pottel y colaboradores generan en el año 2017 una ecuación FAS combinada (creatinina y cistatina C).

En las siguientes tablas se describen las principales ecuaciones de estimación basadas en la creatinina sérica (Tabla 1), basadas en la cistatina C sérica (Tabla 2) y basadas en ambos

marcadores endógenos (**Tabla 3**). Incluimos las ecuaciones obtenidas a partir de procedimientos de medida estandarizados. El FGe se expresa en ml/min/1,73 m².

Recientemente, se han publicado nuevos trabajos que abordan la estimación del filtrado glomerular en la edad de transición de pediatría al adulto. Una de estas ecuaciones está publicada por Schwartz y se conoce como *CKiD under 25* porque sería aplicable hasta los 25 años.

Las siglas CKiD se refieren a un estudio que incluye una población de niños con enfermedad renal crónica (Chronic Kidney Disease in Children [CKiD] Study).

Se requiere tiempo para corroborar la implementación de estas nuevas ecuaciones.

2. FUNCIÓN TUBULAR

Un error habitual en los informes de alta de nuestros hospitales es el de poner la etiqueta de “función renal normal” cuando los niveles de creatinina son normales. Sin embargo, pueden existir anomalías en la función tubular (hipostenuria, hipercalciuria, etc.) en presencia de GFR normal.

El túbulo renal juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de los electrolitos, el agua y el equilibrio ácido-base. Por ello, para valorar la función tubular se deben estudiar la reabsorción y excreción de los componentes urinarios y las capacidades de concentración y de acidificación.

Para comenzar partiremos generalmente del análisis de orina de una micción. Resulta la for-

ma más sencilla para estudiar la función renal y es de gran utilidad en la práctica clínica diaria. Todos los solutos serán referidos a la creatinina basándose en que la eliminación urinaria de creatinina, en ausencia de insuficiencia renal, debe ser constante. No debemos olvidar que el riñón varía la composición de la orina de acuerdo con la composición del plasma y de los factores hormonales, de manera que debemos conocer las condiciones en las que se ha recogido la muestra para poder utilizar los valores de referencia publicados previamente. Si no es así, podremos estar diagnosticando erróneamente una hipercalciuria en un niño que ha ingerido lácteos antes de la recogida de la muestra, o de hipostenuria si ha tomado líquidos. Por ello debemos conocer cómo debemos recoger la orina para poder estudiar cada cociente según los valores de referencia.

Existen tres modos o fórmulas para expresar la eliminación urinaria de una sustancia en orina de una micción. Son:

- Índice o cociente urinario. Es el test funcional más simple. Expresan los mg o mEq de la sustancia a estudiar (X) que aparecen en la orina en relación con la creatinina filtrada. Se calcula dividiendo la concentración de ambas en orina (U_x/UCr).
- Excreción fraccional de una sustancia se refiere al volumen de sangre que queda desprovisto de una sustancia por cada 100 ml de filtrado.

$$EF (\%) = (U_x \times PCr / P_x \times UCr) \times 100.$$

- Índice de excreción (mg o mEq/100 ml de FG) relaciona la cantidad eliminada de una sustancia por cada 100 ml de filtrado glomerular.

$$IE = (UX/UCr) \times PCr.$$

UX, PX, UCr y PCr son la concentración del soluto a estudiar y de la creatinina en orina y plasma, respectivamente.

2.1. Eliminación urinaria de sodio

La eliminación de sodio en condiciones normales es igual al de la ingesta. Por tanto, si una persona ingiere 100 mEq de sodio al día, eliminará 100 mEq de sodio ese mismo día. En una situación de contracción de volumen, el túbulo renal reabsorbe sodio en una mayor cantidad, de modo que encontraremos generalmente valores menores de 10-20 mEq/día.

La determinación de sodio en orina nos ayuda al diagnóstico diferencial en algunas situaciones:

a) Orina de una micción:

- Hiponatremia. El valor de sodio en orina, dependiendo del estado de hidratación, nos ayuda a orientar la causa.
- Hipovolemia: En situación de contracción de volumen la respuesta renal esperable es que el túbulo reabsorba mayor cantidad de sodio y agua, por lo que esperamos encontrar valores de sodio <20 mEq/l en niños, <30 mEq/l en neonatos, con EFNa <1% y <2,5% respectivamente. Un sodio elevado en una situación de contracción de volumen sugiere uso de diuréticos, tubulopatía, síndrome pierde sal, diuresis osmótica, o insuficiencia suprarrenal.
- Daño renal agudo (DRA). Una EFNa <1% en niños o <2,5% en neonatos son sugestivas de un adecuado funcionamiento del pa-

rénquima renal en respuesta a situación de hipovolemia efectiva.

- Valoración de la dieta. Un cociente $Na^+/K^+ < 2,5$, en ausencia de patología tubular, puede ser indicativo de una dieta pobre en sal, rica en fruta y verduras. De este modo, dado que el aumento de consumo de sodio en la dieta se asocia con mayor riesgo de hipertensión, y que una mayor ingesta de potasio resulta protectora, un cociente $Na^+/K^+ < \text{igual o superior a } 2,5$ se asocia con cifra de presión arterial sistólica más elevada en comparación con aquellos con $Na^+/K^+ < 2,5$.
- Asimismo, se ha encontrado relación entre la ingesta de sodio y potasio con el riesgo de tensión arterial elevada, de modo que pacientes con índice sodio/potasio igual o superior a 2,5 presentan cifras más elevadas de presión arterial comparados con niños con cociente menor de 2,5.

b) Orina de 24 horas:

Sirve para valorar la ingesta de sal con la dieta. Habitualmente es <5 mEq/kg/día o <3 mEq/kg/día si la dieta es hiposódica.

2.2. Eliminación urinaria de cloro

La eliminación de cloro será, en condiciones normales, similar a la de sodio, tanto en orina de una micción como de 24 horas, de manera que la información que nos proporciona es similar. Tendrá especial interés en el estudio de la alcalosis metabólica. Ante una alcalosis metabólica con hipocloremia, una concentración urinaria de cloro >20 mEq/l sugiere pérdida renal (Bartter, diuréticos, depleción de magnesio) y una concentración <10 mEq/l es propia de una

pérdida extrarrenal (vómitos, diarrea, fibrosis quística). En situación de alcalosis normoclorémica debemos tener en cuenta otras causas, como el hiperaldosteronismo o el aporte externo de álcalis.

2.3. Eliminación urinaria de potasio

La eliminación urinaria de potasio depende, fundamentalmente, de la dieta y de la acción de la aldosterona en el túbulo colector. Como ya se ha dicho previamente, un cociente $\text{Na}^+/\text{K}^+ > 2,5$ indica dieta rica en sal y pobre en fruta y verduras.

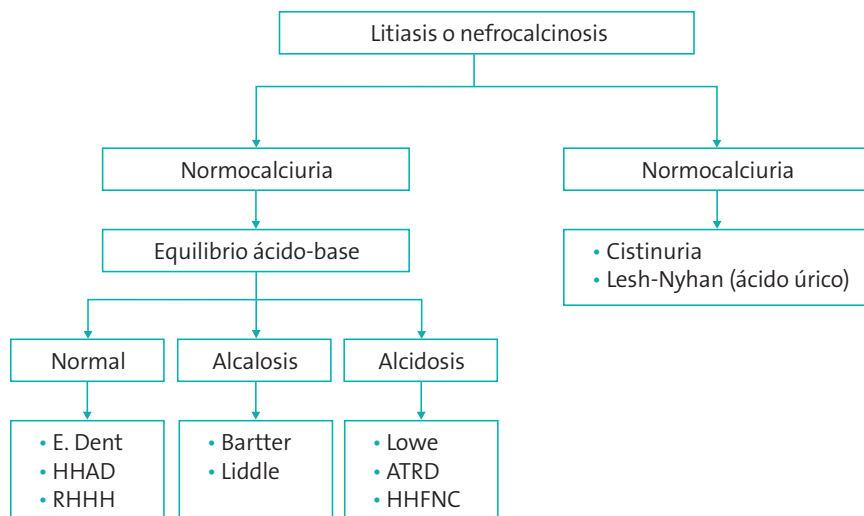
La interpretación de la excreción fraccional de potasio es complicada porque depende del flujo urinario y de la carga distal de sodio. Por ello en lugar de utilizar la excreción fraccional de potasio, se mide el gradiente transtubular de potasio (GTTK), que permite evaluar la respuesta renal ante una alteración en la concentración plasmática de potasio, dependiendo del flujo urinario y de la aldosterona. Su fórmula es: $\text{GTTK} = (\text{UK} \times \text{POsm}) / (\text{PK} \times \text{UOsm})$. Los valores normales oscilan entre 2 y 10.

- a. Ante una hipopotasemia, se podría orientar hacia un “origen renal” si $\text{EFK} > 12\%$ y $\text{U}_\text{K} > 15\text{-}20 \text{ mEq/l}$ y hacia una causa extrarrenal si $\text{EFK} < 5\text{-}8\%$ y $\text{U}_\text{K} < 15\text{-}20 \text{ mEq/l}$. Estos valores pueden servir como orientación inicial en una muestra aislada, pero dado que están muy influenciados por el estado de concentración o dilución de la orina, lo recomendable es determinar el GTTK que corrige el potasio urinario a la reabsorción de agua en el túbulo colector, y permite valorar la existencia y magnitud de la acción mineralcorticoide en el túbulo contorneado distal. Así un valor de GTTK < 2 sería la respuesta

Tabla 4. Valores de referencia urinarios

	Edad	Micción aislada	24 horas
Ca/Cr	0-6 meses	$< 0,80 \text{ mg/mg}$	$> 4 \text{ mg/kg/día}$
	7 a 12 meses	$< 0,6 \text{ mg/mg}$	
	12 a 24 meses	$< 0,5 \text{ mg/mg}$	
	2 años-4 años	$< 0,28 \text{ mg/mg}$	
	Más de 4 años	$< 0,20 \text{ mg/mg}$	
PO_4/Cr	0-2 años	0,80-2	$12,4 \pm 4,6 \text{ mg/kg/día}$
	3-5 años	0,33-2,17	
	5-7 años	0,33-1,49	
	7-10 años	0,32-0,97	
	10-14 años	0,22-0,86	
Citrato/Cr (mg/g)		> 400	$9,62 \pm 4,05 \text{ mg/kg/día}$
Úrico/Cr	3-4 años	$0,88 \pm 0,22$	$520 \pm 147 \text{ mg/día/1,73 m}^2$
	5-6 años	$0,71 \pm 0,21$	
	7-8 años	$0,62 \pm 0,18$	
	9-10 años	$0,56 \pm 0,16$	
	11-12 años	$0,48 \pm 0,13$	
	13-14 años	$0,39 \pm 0,11$	
Mg/Cr	1-2 años	0,09-0,37	$2,1 \pm 1,1 \text{ mg/kg/día}$
	2-3 años	0,07-0,34	
	3-5 años	0,07-0,29	
	5-7 años	0,06-0,21	
	7-10 años	0,05-0,18	
	10-14 años	0,05-0,15	
Oxalato/Cr ($\mu\text{g}/\mu\text{mol}$)	0-6 meses	77-325	$36,9 \pm 13,7 \text{ mg/día/1,73 m}^2$
	7-24 meses	38-132	
	2-4,9 años	18-98	
	5 años	22-70	
	9 años	12-70	
	12 años	16-53	
	14 años	10-64	

renal esperable. Un GTTK > 2 sugiere un origen renal, aunque la alteración involucrada no tiene por qué ser propiamente causada por un problema renal *stricto sensu*, como ocurre en el hiperaldosteronismo.

Figura 1. Algoritmo litiasis o nefrocalcinosis


ATRD: acidosis tubular renal distal; **HHAD:** hipocalcemia hipercalcúrica autosómico dominante; **HHFNC:** hiper calciuria familiar con nefrocalcinosis; **RHHH:** raquitismo hipofosfatémico hereditario con hiper calciuria.

b. En cuanto a la hiperpotasemia, valores de GTTK <5 en lactantes o <4 en mayores de un año de vida sugieren una secreción tubular de potasio disminuida, por ejemplo, en los casos de hipoaldosteronismo o de pseudohipoaldosteronismo. La sospecha de este hecho se puede hacer si los valores absolutos de UK son superiores a los de UNa, dado que, normalmente, la concentración urinaria de UNa es siempre superior a la de UK.

2.4. Eliminación urinaria de calcio

La calciuria dependerá de varias condiciones, como la dieta (calcio, sal y proteínas, fundamentalmente), la edad, la zona geográfica, el metabolismo fosfocálcico, la absorción intestinal, y otros factores, todavía no bien conocidos. Su determinación tiene especial interés en el estudio de la litiasis renal, la detección de la hiper calciuria idiopática (prelitisias), en

Tabla 5. Orientación diagnóstica en anomalías del metabolismo del fosfato

Fosfatemia	TRP	Fosfaturia	PTH	
Normal	Normal o alta	Elevada	Normal	Dieta rica en fosfato
Normal o bajo	Reducida	Elevada	Elevada	Hiperparatiroidismo Tubulopatías con pérdida de fosfato (raquitismo hipofosfatémico)
Elevado	Elevada	Baja	Baja	Hipoparatiroidismo
Elevado	Reducida	Elevada	Elevada	Insuficiencia renal con hiperparatiroidismo secundario

el estudio de las tubulopatías y en el de las infecciones de orina. La frecuencia de hipercalcemia es mucho más elevada en niños que han padecido ese tipo de infecciones que en población control.

Para el estudio de la calciuria se puede recoger la orina de 24 horas o una micción aislada, con buena correlación entre ambas. En la orina minutada se define la hipercalcemia cuando la eliminación urinaria de calcio es superior a 4 mg/kg/día. Si utilizamos el cociente calcio/creatinina en una orina aislada debemos tener en cuenta la edad del paciente, al existir una mayor eliminación de calcio en menores de dos años (véanse valores en [Tabla 4](#)).

Ante la presencia de hipercalcemia y litiasis/nefrocalcinosis, deberíamos investigar el equilibrio ácido-base como se muestra en la [Figura 1](#), para sospechar o no patologías que potencialmente pueden evolucionar a enfermedad renal crónica (ERC).

En el estudio de la litiasis puede ser de gran utilidad el cociente calcio/citrato, proponiéndose por muchos autores como el mejor parámetro en niños para predecir el riesgo de litiasis renal. Valores superiores a 0,33 indican que la orina es potencialmente litogénica, independientemente de la edad, género y el momento de recogida. El cociente urinario calcio/citrato es una herramienta útil para establecer el riesgo de urolitiasis en niños y como objetivo terapéutico.

2. 5. Eliminación urinaria de fosfato

La eliminación renal de fosfato depende, fundamentalmente, del aporte dietético de fósforo y de la acción de la PTH, aunque está influi-

do también por otros factores (hormonas tiroideas, acidosis, corticoides, catecolaminas). Dado que la mayor parte del fósforo se reabsorbe en túbulo proximal, ante una hipofosforemia con pérdida renal de fósforo, debemos sospechar un raquitismo renal hipofosfático, que puede ocurrir aislado o en el contexto de una tubulopatía proximal.

En situaciones de pérdida renal de fosfato, se puede evaluar en una muestra aislada de orina el umbral teórico de reabsorción de este (TP/FG): $TP/FG \text{ (mg/100 ml)} = PP - [(UP/UCr) \times PCr]$. Este parámetro ofrece información del fosfato que se reabsorbe por cada 100 ml de filtrado glomerular. Los valores en niños de 2 a 12 años son $4,6 \pm 0,6$ mg/dl, de los 12 años a los 16 años $4,1 \pm 0,6$ mg/dl y, a partir de esa edad, $3,3 \pm 0,3$ mg/dl ([Tabla 5](#)).

La excreción fraccional de fosfato (EFP) se expresa tradicionalmente por su contraria, es decir, en forma de la tasa de reabsorción de fosfato: $TRP (\%) = 100 - EFP$. Los valores aumentan con la edad. El TRP normal es 85-95%. El valor de la fosfatemia en orina de 24 horas es $12,4 \pm 4,6$ mg/kg/día.

2. 6. Eliminación urinaria de ácido úrico

Niveles reducidos o incrementados de ácido úrico pueden tener un origen renal ([Tabla 6](#)). Para saber si su eliminación está alterada, se puede utilizar la EF o el IE. El valor normal de la EF de ácido úrico en niños es $7,2 \pm 2,8$ ml/100 ml GFR. Se ha descrito que el IE de ácido úrico es más exacto para definir una hiperuricosuria, de tal modo que se consideran elevados los valores superiores a 0,53 mg/100 ml GFR.

Tabla 6. Orientación diagnóstica en anomalías de ácido úrico

	EF úrico	Patología
Hipouricemia	Elevada	Hipouricemia tubular renal Tubulopatía proximal
Hipouricemia	Reducida	Xantínuria
Hiperuricemia	Elevada	Ingesta elevada de purinas Lisis tumoral (inicio)
Hiperuricemia	Reducida	Gota, obesidad, enfermedad renal crónica, contracción de volumen

2.7. Eliminación urinaria de glucosa

Su detección en orina implica dos posibles causas:

- Glucemia >180 mg/dl. En este caso, el umbral es normal.
- Defecto de reabsorción. Puede ser aislado (en ausencia de otras alteraciones, como trastorno aislado de glucosa en el túbulo

proximal, denominado glucosuria renal) o asociado a alteraciones en otros transportadores tubulares proximales (síndrome de De Toni-Debré-Fanconi).

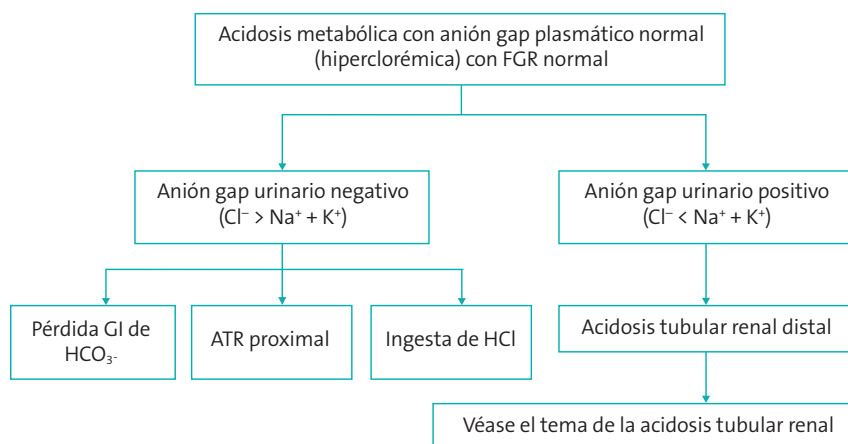
2.8. Eliminación urinaria de citrato

Su determinación es de gran utilidad en el estudio de la litiasis renal. Además, es un marcador fidedigno de acidosis metabólica.

Es un protector endógeno conocido para evitar la formación de cristales de oxalato cálcicos al unirse al calcio urinario, de modo que la hipocitraturia es una alteración metabólica que predispone a la formación de cálculos.

Por otro lado, en presencia de acidosis metabólica se produce un aumento de la reabsorción tubular proximal de citrato por incremento del consumo intracelular del mismo, lo que disminuye su eliminación urinaria. De este modo, la hipocitraturia es un marcador de acidosis metabólica intracelular. En presencia de hipo-

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de acidosis metabólica con anión gap plasmático normal



GI: gastrointestinal.

citraturia e hipercalcemia se debe sospechar una acidosis tubular renal (ATR). Esa asociación puede observarse, asimismo, en algunos casos de hipercalcemia idiopática en ausencia de ATR sin conocerse la causa exacta de la reducción de la eliminación urinaria de citrato.

Se consideran valores normales de citraturia los superiores a 8 mg/kg/día. En cuanto a los valores del cociente citrato/creatinina hay cierta disparidad según las series, porque existe dispersión de su valor en sujetos normales. Se aceptan como normales valores superiores a 400 mg/g creatinina en niños y mayores de 250 mg/g a partir de los 14 años. No obstante, en lactantes y niños pequeños, los valores de referencia de ese cociente deben ser superiores a los referidos en niños más mayores.

2.9. Capacidad de acidificación

a. El **pH urinario**. Debe determinarse en orina recién emitida. En situación de acidosis metabólica debe ser $<5,35$. En la misma circunstancia, un valor superior sugiere una alteración en la capacidad de acidificación renal. Por el contrario, un valor inferior no lo descarta totalmente.

b. **Anión gap plasmático**. Inicialmente, para orientar una acidosis metabólica se calcula el anión gap plasmático (AG) o anión inominado, según la fórmula: $AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$. Valor normal: 8-16 mEq/l.

- AG normal. Indica una pérdida de bicarbonato del espacio extracelular, bien por pérdidas digestivas (diarrea, pérdidas pancreáticas, etc.) o renales (acidosis tubular renal). Se acompaña de hipercloremia.
- AG elevado. Indica la presencia de otros ácidos orgánicos (cetoacidosis por inani-

ción, cetoacidosis diabética, acidosis láctica, insuficiencia renal, etc.). Se acompaña de normocloremia.

c. **Anión gap urinario (AG)**: $Na^+ + K^+ - Cl^-$. La suma de cationes y aniones en orina en condiciones normales tiene un valor cercano a cero. Como la eliminación de aniones no medibles es prácticamente constante, cualquier aumento de la eliminación de amonio (NH_4^+) tiene que acompañarse de un aumento paralelo de la eliminación de cloro. Su cálculo puede ser útil en situación de acidosis metabólica con AG plasmático normal. En la **Figura 2** se muestra una orientación sobre la localización de la ATR según su valor.

d. **Pruebas funcionales destinadas a estudiar la capacidad de acidificación urinaria**. Están indicadas para localizar el defecto tubular ante una sospecha de ATR y, obviamente, para confirmar ese diagnóstico.

- Determinación del umbral de excreción de bicarbonato. Su uso es limitado. Estando el niño en una situación de acidosis metabólica, se infunde bicarbonato sódico y se determina el umbral en el que aparece en la orina. Estará reducido si existe una ATR proximal. Es una prueba muy frágil por lo que para diagnosticar ese último tipo de ATR es mejor calcular la EF de HCO_3^- y confirmar que está elevada.
- Prueba de acidificación con estímulo de furosemina. Si el pH es menor de 5,35, prácticamente se descarta una ATR distal. En esta prueba existen falsos resultados negativos en niños con prelitiasis.
- Determinación de la pCO_2 urinaria máxima. Se alcaliniza la orina con CO_2/HNa

(oral o intravenoso) y se determina la $p\text{CO}_2$ urinaria. Si existe una correcta acidificación distal, es decir, una correcta excreción tubular de H^+ , este reacciona con el HCO_3 presente en la luz tubular y forma H_2CO_3 que se transformará a CO_2 y agua. En condiciones normales la $p\text{CO}_2$ será superior a 70 mmHg. Se puede realizar, asimismo, administrando al tiempo CO_3HNa oral y acetazolamida para inhibir la anhidrasa carbónica y, por ende, reducir la reabsorción tubular proximal de CO_3H^+ .

Para más detalles, véase el capítulo dedicado a la acidosis tubular renal.

2.10. Capacidad de concentración renal

El manejo renal del agua se puede estudiar midiendo el volumen urinario y estimulando la capacidad de concentración urinaria máxima.

a. Volumen urinario. Una alternativa a la medición del volumen urinario correspondiente a 24 horas es el cálculo del volumen urinario correspondiente a 100 ml de GFR (V/GFR). Refleja los mililitros de orina que se forman por cada 100 ml de GFR. Resulta una forma sencilla de sospechar poliuria cuando se encuentra elevado. El valor normal en niños mayores de un año es $0,59 \pm 0,22\%$. Su fórmula es $\text{V/GFR} = (\text{PCr} \times 100) / \text{UCr}$.

b. Capacidad de concentración urinaria máxima. Es una forma sencilla de estudiar la función renal que proporciona una gran información al tratarse de un parámetro muy sensible en diferentes trastornos renales. Así:

- Una osmolalidad urinaria máxima normal excluye prácticamente la existencia de una insuficiencia renal ($\text{GFR} < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$). No obstante, un defecto de concentración alterado no siempre se acompaña de una insuficiencia renal.
- Es útil en el seguimiento de uropatías y de la nefropatía cicatricial.
- Es una de las funciones que se altera de forma más temprana en muchos trastornos renales.
- Se trata de un buen parámetro para localizar una infección urinaria, de modo que un defecto de la capacidad de concentración orienta a infección urinaria de vías altas, mientras que si esta función está conservada orienta hacia una infección de vías urinarias bajas.

El valor normal de la osmolalidad urinaria máxima depende de la edad, aunque una osmolalidad superior a 800 mOsm/kg se puede considerar normal. La capacidad de concentración renal mejora durante el primer año de vida (**Tabla 7**).

Tabla 7. Valores normales de osmolalidad urinaria máxima tras estímulo con desmopresina (DDAVP)

	Edad	Valor normal
Recién nacidos normales	1.ª semana de vida	$543 \pm 50 \text{ mOsm/kg}$
	2.ª y 3.ª semanas de vida	$619 \pm 81 \text{ mOsm/kg}$
Lactantes	1-4 meses	$707 \pm 79 \text{ mOsm/kg}$
	4-8 meses	$781 \pm 132 \text{ mOsm/kg}$
	8-12 meses	$864 \pm 148 \text{ mOsm/kg}$
Niños	1-15 años	$>807 \text{ mOsm/kg}$
	$>15 \text{ años}$	$>846 \text{ mOsm/kg}$

Si en una muestra aislada no hemos conseguido alcanzar una osmolalidad urinaria normal para la edad, podemos recurrir a las siguientes pruebas:

- Test de restricción hídrica: restringimos ingesta de líquidos durante periodo variable según la edad del paciente (habitualmente 12-15 horas) con el objetivo de estimular la ADH endógena. Si persiste alteración de la capacidad de concentración, debemos completar la prueba con el test de desmopresina.
- Test de desmopresina: se realizará tras la fase de restricción hídrica, o incluso podría ser la prueba de elección en lactantes, dada la dificultad para la restricción hídrica.

Para ampliar información sobre el protocolo de realización de ambas pruebas, véase el tema "Poliuria y polidipsia".

BIBLIOGRAFÍA

- Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review *Pediatr Nephrol*. 2009;24:929-941.
- Ariceta G, Aguirre M. Tubulopatías en la infancia que progresan hacia la enfermedad renal crónica. *NefroPlus*. 2011;4:11-8.
- Björk J, Nyman U, Berg U, Delanaye P, Dubourg L, Goffin K, et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:1087-98.
- Björk J, Nyman U, Larsson A, Delanaye P, Pottel H. Estimation of the glomerular filtration rate in children and young adults by means of the CKD-EPI equation with age-adjusted creatinine values. *Kidney Int*. 2021;99:940-7.
- Cerioti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queralto J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem*. 2008;54:559-566.
- Chmielewski J, Carmody JB. Dietary sodium, dietary potassium, and systolic blood pressure in US adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 sep;19(9):904-909.
- García Nieto VM, Yanes MI, Zamorano MM, González MJ, Aros CP, Garin EH. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. *Acta Paediatr*. 2008;97:96-9.
- Hernández Marco R, Núñez Gómez F, Martínez Costa C, Fons Moreno J, Peris Vidal A, Brines Solanes J. Excreción urinaria de calcio, magnesio, ácido úrico y ácido oxálico en niños normales. *An Esp Pediatr*. 1998;29:99-104.
- Höbarth K, Hofbauer J. Value of routine citrate analysis and calcium/citrate ratio in calcium urolithiasis. *Eur Urol*. 1991;19:165-8.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
- Montañés R, Gràcia S, Fraga G, Escribano J, Díez de los Ríos MJ, Alonso A, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *An Pediatr (Bar)*. 2013;80(5):326.e1-e26.e13.

12. Pierce CB, Muñoz A, Ng DK, Warady BA, Furth SL, Schwartz GJ. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99: 948-56.
13. Pottel H, Björk J, Bökenkamp A, Berg U, Åslin-
Monemi K, Selistre L, et al. Estimating glomerular
filtration rate at the transition from pediatric to
adult care. *Kidney Int.* 2019;95:1234-43.
14. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis:
the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:
2160-70.
15. Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En:
García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez
Iturbe B (eds.). *Nefrología Pediátrica*, 2.ª ed. Ma-
drid: Aula Médica; 2006, p. 39-49.
16. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH,
Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to esti-
mate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.*
2009; 20:629-637.
17. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-
Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al.
Improved equations estimating GFR in children
with chronic kidney disease using an immunone-
phelometric determination of cystatin C. *Kidney
Int.* 2012;82:445-453.
18. Srivastava T, Winston MJ, Auran A, Alon US. Urine
calcium/citrate ratio in children with hypercalciu-
ric stones. *Pediatr Res.* 2009;66:85-90.

