



EDITORIAL

## Las pruebas básicas de función renal revisadas. ¿En el ocaso de la recogida de orina de 24 h en pediatría?



### Basic renal function tests reviewed. Is the 24 hour urine collection on the decline in paediatrics?

V.M. García Nieto\*, M.I. Luis Yanes y P. Arango Sancho

Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

*“Algunos alimentos y otras sustancias modifican el olor de la orina: los espárragos le comunican un olor desagradable... Yo he comprobado en un enfermo afecto de una cistitis crónica y de un agrandamiento de la próstata que los espárragos no le dieron a la orina el olor que ellos producen habitualmente” (P Royer. Traité des maladies des reins et des alterations de la secretion urinaire. Paris 1840)*

La disponibilidad de las pruebas de función renal ha variado mucho a lo largo de la historia. Durante siglos, los médicos solo pudieron disponer del uso de los órganos de los sentidos para intentar conocer el estado funcional de los riñones de sus pacientes. Así, durante siglos se empleó el sentido de la vista en las célebres uroscopias que ha inmortalizado la historia del arte, en la visión del flóculo que se forma al calentar la orina en los casos de proteinuria (diabetes, escarlatina, uso de mercuriales) o en la observación de la modificación del color de la orina tras el uso de colorantes como el azul de metileno o la fenolsulfoneftaleína. Asimismo, se usó el sentido del gusto para comprobar el dulzor en la orina de los pacientes con diabetes mellitus y el del olfato para probar la respuesta a la ingestión de espárragos o de otras sustancias odoríferas como la tremen-

tina. De estas pruebas sensoriales, la que más pervivió por su aparente fiabilidad fue la del calentamiento de la orina, después de que Richard Bright (1789-1858) comprobó que, en las necropsias de los pacientes edematosos en los que se había observado una orina coagulable en vida, siempre existían lesiones parenquimatosas renales<sup>1</sup>.

En 1928, Möller et al. emplearon por primera vez el término «aclaramiento máximo de la urea sanguínea»<sup>2</sup>. Por esa época empezó a utilizarse, también, el aclaramiento de creatinina definido por los mililitros de sangre que quedan desprovistos de esa sustancia en la unidad de tiempo. Al creerse que la creatinina no se modificaba en los túbulos renales, empezó a utilizarse como expresión del filtrado glomerular renal (FGR), concepto clave para identificar a los pacientes afectados de insuficiencia renal. Más tarde, al conocerse que la creatinina se secreta en los túbulos proximales, se demostró que el aclaramiento de creatinina sobreestima el FGR, especialmente, en los casos de insuficiencia renal. No obstante, durante decenios no existieron dudas acerca de que para calcular el FGR en la práctica diaria era necesaria la recogida de orina de 24 h. Los aclaramientos más fiables basados en la administración de marcadores exógenos como la inulina, iotalamato o iohexol estuvieron disponibles en muy pocos centros.

La supremacía del aclaramiento de creatinina calculado con la ayuda de la orina de 24 h empezó a ponerse en duda a principios de los años 70 cuando empezaron a utilizarse las primeras fórmulas. En 1976, Schwartz et al. crearon una fórmula fiable para calcular el FGR en niños a partir,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

vgarcianieto@gmail.com (V.M. García Nieto).

únicamente, de los niveles de creatinina y de la talla<sup>3</sup>. El razonamiento que condujo a la creación de la fórmula es ingenioso. En la fórmula clásica, en el numerador figura la creatinina que se elimina por la orina en la unidad de tiempo. Como la creatinina está en relación con la masa muscular y esta se relaciona con la talla, el numerador de la fórmula clásica podía ser sustituido por el valor de la talla y una constante que variaba según la edad.

La aparición de nuevas fórmulas (ecuaciones de estimación) vino condicionada por dos hechos. El primero, la inexactitud del método original de determinación de la creatinina, el método colorimétrico de Jaffé. Este defecto ha sido reducido con la introducción de la técnica enzimática de la creatininasas. El segundo factor que ha permitido conocer mejor el valor del FGR, sobre todo en la insuficiencia renal crónica precoz, es la demostración de la eficacia de la determinación de los niveles de la cistatina C. Varias fórmulas de uso frecuente en pediatría se basan en la determinación de la cistatina C sola o combinada con la creatinina medida por la técnica enzimática<sup>4</sup>.

El trabajo que se publica en este número de ANALES DE PEDIATRÍA sobre el tema es un documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular y la Asociación Española de Nefrología Pediátrica<sup>4</sup>. Los autores han revisado de forma concienzuda los conocimientos actuales destinados a calcular el FGR estimado a partir de un axioma convincente aceptado por la comunidad médica en la actualidad, es decir, que «la medida del aclaramiento de creatinina no mejora la valoración del filtrado glomerular obtenido mediante ecuaciones de estimación».

Por supuesto que este documento de consenso es, únicamente, un paso más en el conocimiento del tema. Por ejemplo, la nueva fórmula de Schwartz basada en el método enzimático de determinación de la creatinina no dispone aún de los valores de la constante en lactantes y en adolescentes de los dos sexos, como la fórmula primigenia. Otra cuestión es que algunas de las nuevas fórmulas están validadas solo en niños con insuficiencia renal crónica.

La orina de 24 h se ha utilizado durante mucho tiempo para expresar la excreción de cualquier sustancia eliminable por la orina, especialmente, en los estudios metabólicos destinados a estudiar a los pacientes con litiasis renal y en los casos de tubulopatías.

En 1959, Nordin publicó el primer cociente urinario, el que se calcula dividiendo las concentraciones de calcio y de creatinina<sup>5</sup>. Se dispone de los valores de normalidad en niños de los cocientes urinarios de las sustancias que se determinan más habitualmente, incluidas las 6 causas de cálculos más importantes, a saber, calcio, oxalato, ácido úrico, cistina, citrato y magnesio<sup>6</sup>.

En un estudio previo, observamos que los cocientes urinarios calcio/creatinina, citrato/creatinina y calcio/citrato eran distintos en dos momentos del día. En muchos casos observamos cómo en las muestras recogidas por la noche, el cociente calcio/citrato que determina el riesgo de cristalización era normal y, en cambio, estaba elevado en la primera orina del día de tal modo que las orinas más litógenas son las que se forman por la noche<sup>7</sup>. La consecuencia de todo ello es que estos datos tan sensibles no se pueden observar en la orina de 24 h a la que podríamos considerar un *totum revolutum*, puesto que la concentración de algunas

sustancias, al menos calcio y citrato, puede variar a lo largo del día como ocurre con otras medidas corporales, presión arterial incluida.

Otros parámetros funcionales algo más complejos son los índices de excreción (se calculan multiplicando el cociente urinario por la creatinina plasmática y el resultado se expresa en mg/100 ml de FGR) y las excreciones fraccionales. Asimismo, se conocen los valores de normalidad en edad pediátrica de los índices de excreción y las excreciones fraccionales de las sustancias de uso más habitual<sup>6</sup>.

En resumen, creemos que el estudio de la etiología de la urolitiasis y de los trastornos tubulares, así como su seguimiento, puede realizarse adecuadamente con orinas aisladas no minutadas. Podría argüirse que es primordial conocer el volumen de la orina de 24 h para saber si los pacientes litiasicos son cumplidores con respecto a la ingesta de agua. Es fácil deducir que la orina de un solo día no es un marcador de la ingesta de agua durante el resto de los días que transcurren entre una y otra revisión en la consulta. La cuestión es que, también, disponemos de una fórmula para calcular el volumen urinario, el correspondiente a 100 ml de GFR (V/GFR). Basado en la fórmula clásica del aclaramiento de creatinina, representa los mililitros de orina que se forman por cada 100 ml de filtrado glomerular. Cuando está elevado, es una forma muy simple para sospechar poliuria. Para su cálculo, solo se necesita conocer las concentraciones plasmáticas y urinarias de creatinina (Cr):  $v/GFR = ([Cr]_p \times 100) / [Cr]_u$ .

Para terminar, existe otra forma de confusión que se produce cuando se recolecta la orina de 24 h para cuantificar la proteinuria. En la práctica diaria no es raro que se remitan a las consultas de nefrología pediátrica con cierta urgencia a pacientes con una proteinuria leve o moderada cuantificada en la orina de 24 h. En algunos de esos pacientes, cuando se calcula el cociente albúmina/creatinina en primera orina del día, es normal. Estos niños tienen una proteinuria ortostática o postural. Afecta sobre todo a niños y adolescentes, y tiende a desaparecer al llegar a la edad adulta. Salvo cuando se trata de los raros casos de hipertensión de la vena renal izquierda (síndrome «nutcracker»)<sup>8</sup>, es un proceso benigno que se diagnostica confirmando que el cociente albúmina/creatinina es normal en la primera orina del día.

En resumen, al menos en medicina pediátrica, la recogida de orina de 24 h tiene cada vez menos indicaciones evidentes. Creemos que los esfuerzos futuros de los autores dedicados a estudiar la función renal en pediatría deberían concentrarse en conocer los valores de normalidad de los cocientes urinarios, índices de excreción y excreciones fraccionales de las distintas sustancias en distintos momentos del día y, sobre todo, utilizando la creatinina determinada con el método enzimático. Otra cuestión pendiente es averiguar los valores de normalidad de esos parámetros en el periodo neonatal donde las divergencias se incrementan en función de las distintas posibilidades vinculadas con la edad gestacional y la cronológica.

## Bibliografía

1. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp Rep.* 1836;1:338-79.

2. Møller E, McIntosh JF, van Slyke DD. Studies of urea excretion. II. Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults. *J Clin Invest.* 1928;6:427–65.
3. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Jr CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58:259–63.
4. Montañés Bermúdez R, Gràcia Garcia S, Fraga Rodríguez GM, Escibano Subias J, Diez de los Ríos Carrasco MJ, Alonso Melgar A, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *An Pediatr (Barc).* 2014;80:326.e1–326.e13.
5. Nordin BE. Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. *Lancet.* 1959;2:368–71.
6. Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En: García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B, editores. *Nefrología pediátrica.* 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Aula Médica; 2006. p. 39–49.
7. Luis-Yanes MI, Monge-Zamorano M, Hernández-González MJ, Fraga-Bilbao F, González-Cerrato S, García-Nieto V. Determination in two moments of the day of two lithogenic risk factors in the urine of children with prelithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1713.
8. Ekim M, Bakkaloglu SA, Tümer N, Sanlidilek U, Salih M. Orthostatic proteinuria as a result of venous compression (nutcracker phenomenon)-a hypothesis testable with modern imaging techniques. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:826–7.