

	<p>Navegador temático del conocimiento nefrológico.</p> <p>Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez</p> <p>ISSN: 2659-2606</p> <p>Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.</p>	 <p>Sociedad Española de Nefrología</p>
---	---	--

Pruebas de función renal. Glomerular y tubular

[Pedro Ortega Lopez](#) ^a, [Juan David González Rodríguez](#) ^b, [Víctor García Nieto](#) ^c

a Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

b Nefrología Pediátrica Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena)

c Unidad de Nefrología Pediátrica, HUNSC. Tenerife

Índice

PRUEBAS DE FUNCIÓN GLOMERULAR

1. Valoración del filtrado glomerular
2. Valoración de la albuminuria

ELIMINACIÓN URINARIA DE SOLUTOS

3. Cocientes o índices urinarios
4. Índices de excreción
5. Excreciones fraccionales

LAS CAPACIDADES DE CONCENTRACIÓN Y ACIDIFICACIÓN URINARIAS

6. Evaluación de la capacidad de concentración renal
7. Evaluación de la regulación ácido-base renal

INTRODUCCIÓN

El riñón es uno de los principales órganos encargados del mantenimiento de la homeostasis, cuyas funciones van más allá de la simple excreción de productos de desecho. El túbulo renal juega un papel fundamental en el mantenimiento de los electrolitos, el agua y el equilibrio ácido-base.

Aunque la tasa de filtración glomerular (FGR o Filtrado glomerular renal) es el indicador más utilizado de función renal, en muchas ocasiones el daño tubular precede a la disminución del FGR y en otras, la tubulopatía no siempre se acompaña de lesión glomerular [\[1\]](#).

Por tanto, para valorar la función renal también se deben estudiar la reabsorción y excreción de los componentes urinarios y las capacidades de concentración y de acidificación mediante estudios analíticos y pruebas funcionales tras estímulo, algunas de las cuales pasaremos a detallar en este capítulo.

PRUEBAS DE FUNCIÓN GLOMERULAR

Generalidades

Para mantener la homeostasis del medio interno, el riñón, punto de encuentro entre el medio interno y el medio externo, actúa produciendo 180 litros de orina primitiva al día que es procesada y modificada según las necesidades convirtiéndose en la orina definitiva, un litro al día. Además, es un órgano con funciones endocrinas fundamentales que produce la forma activa de la vitamina D, la eritropoyetina y renina entre otras sustancias.

El lugar donde todo empieza, donde se pone en contacto el sistema circulatorio (endotelio capilar) con el excretor (epitelio de la cápsula de Bowman) es el glomérulo. Así podemos decir que la elaboración de un ultrafiltrado del plasma libre de proteínas, el filtrado glomerular, es la función renal principal.

Actualmente, en la práctica utilizamos dos herramientas para evaluar la función glomerular. La primera de ellas es la valoración del filtrado glomerular definido como la cantidad de ultrafiltrado del plasma que se produce por unidad de tiempo. La segunda es la medida de la cantidad de albúmina que aparece en orina en un periodo de tiempo determinado. Es un marcador de alteración de la permeabilidad en la “barrera hemato-urinaria” o membrana basal glomerular.

La importancia de estas dos determinaciones queda de manifiesto cuando en la elaboración de guías de diagnóstico y manejo de la enfermedad renal crónica (ERC) se consideran fundamentales incluso para la propia definición de ERC.

1. Valoración del filtrado glomerular

Medir o estimar, esa es la cuestión

El FGR se puede medir directamente o se puede estimar por fórmulas a partir de biomarcadores.

En un mundo ideal, todos los pacientes con ERC deberían tener un valor de FGR medido. Hoy día, este proceso es costoso y de difícil aplicación en la práctica clínica por lo que recurrimos a fórmulas elaboradas a partir de la determinación en sangre de biomarcadores (urea, creatinina y cistatina C). El cálculo del FGR de esta forma es fácil de realizar en la práctica clínica habitual.

En la actualidad, se desaconseja inferir directamente el FGR a partir de los biomarcadores sin calcularlo a partir de las fórmulas.

1.1. ¿Cómo se mide el filtrado glomerular?

Se dispone de dos aproximaciones para medir el FGR [\[2\]](#)[\[3\]](#)[\[4\]](#).

La primera es aplicando el conocimiento clásico de aclaramiento renal de una sustancia: la cantidad de plasma que queda libre de dicha sustancia tras su paso por el riñón. Si tenemos una sustancia que cumple unas características determinadas, a saber: presenta concentraciones estables en plasma, no se une a las proteínas plasmáticas, es filtrada libremente por el glomérulo, no es reabsorbida, ni secretada por el túbulo renal, entonces el aclaramiento renal de dicha sustancia equivale al FGR.

La podemos administrar de forma exógena (inulina, iotalamato) o puede ser fabricada por el propio organismo (creatinina).

Aclaramiento renal de inulina. La inulina es un polímero de la fructosa que cumple todas las características de un marcador ideal. Los estudios fisiológicos realizados hasta la fecha apoyan el hecho de que su aclaramiento renal sea considerado como el patrón oro para la medida del FGR. No obstante, en la práctica clínica habitual no se realiza por las dificultades inherentes a la administración y posterior determinación de la sustancia en sangre y en orina.

Aclaramiento renal de creatinina. Es el biomarcador más conocido para evaluar el filtrado glomerular. Aunque no cumple las características que deben exigirse a un marcador ideal, su determinación en sangre y orina es sencilla, barata y fácil de realizar. La creatinina es el producto del metabolismo de la creatina del músculo. Su producción es proporcional a la masa muscular y su eliminación se realiza principalmente por filtración glomerular, aunque existe un componente de secreción en el túbulo proximal que aumenta a medida que disminuye el FGR. Para su realización se recoge la orina emitida en un periodo de tiempo determinado,

generalmente 24 horas y se determina la creatinina en suero y en orina aplicando la fórmula Aclaramiento de creatinina (Ccr) = $(U \times V)/S$, siendo V el volumen de orina minutado (ml/minuto), U la concentración de creatinina en orina y S la concentración en suero de creatinina. La cifra de creatinina debe estar en las mismas unidades en sangre y orina. Posteriormente se normaliza a una superficie corporal de $1,73 \text{ m}^2$, quedando el resultado expresado en $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. El FGR obtenido de esta forma presentan limitaciones importantes que vienen del hecho del componente de secreción tubular de creatinina y la dificultad para recoger la orina de forma correcta en un periodo de tiempo determinado. En la actualidad la estimación del FGR por fórmulas presenta un mejor rendimiento que su medición por este sistema, por lo que no se utiliza de forma habitual. Sí que es recomendable en casos individualizados en los que la generación de creatinina de un paciente no es la habitual bien por exceso (pacientes con gran masa muscular) o por defecto (pacientes con desnutrición o sarcopénicos).

La segunda aproximación es mediante el cálculo del aclaramiento plasmático de una sustancia. Varios elementos se pueden utilizar que pueden estar marcados con radioisótopos o no. Así en el primer grupo tenemos 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). En el grupo de sustancias no radioisotópicas está el iohexol. Administramos por vía parenteral la sustancia elegida y medimos su concentración plasmática con muestras que vamos extrayendo a lo largo del tiempo. Evaluamos posteriormente el ritmo de desaparición de la sustancia en función del tiempo y sabiendo su volumen de distribución y cómo el riñón interviene en su eliminación calculamos el FGR.

La sustancia que se emplea más frecuentemente es el iohexol, preferible a los elementos marcados con radioisótopos. Es un contraste no iónico de baja osmolaridad que se utiliza en radiología, con menos de un 2 % de unión a proteínas plasmáticas, sin secreción ni reabsorción tubular importantes y prácticamente nula eliminación extrarrenal. Hay grupos de trabajo que están estableciendo un protocolo para la simplificación de la técnica y su estandarización, de forma que sea de fácil aplicación en la práctica clínica diaria [5].

El FGR medido se expresa en unidad de volumen (ml) por unidad de tiempo (minuto) y se refiere a la superficie corporal de $1,73 \text{ m}^2$.

1.2. ¿Cómo se estima el filtrado glomerular renal?

Elaboración de las ecuaciones para estimar el filtrado glomerular

Como se ha indicado, lo ideal es medir el filtrado glomerular directamente, pero hasta que no se mejoren los procedimientos para hacerlos más fáciles de aplicar a la práctica clínica diaria el filtrado glomerular se estima mediante fórmulas (FGR_e).

El procedimiento para desarrollar una fórmula tiene los siguientes pasos. En primer lugar, se selecciona una población y de ella una muestra de pacientes. Es importante porque cuando utilicemos la fórmula deberemos tener en cuenta si nuestro paciente estaba bien representado en ella. En segundo lugar, se elige el biomarcador a utilizar, habitualmente creatinina, cistatina C o ambas (hay alguna fórmula que utiliza también urea). Tercero, se utilizan factores de corrección basados en características esenciales del sujeto como puede ser la edad, el sexo y la talla. Las fórmulas que incorporan el factor raza de forma dicotómica no se utilizan en la actualidad como veremos más adelante. Cuarto, se elige un método para medir el FGR que suele ser el aclaramiento plasmático de iohexol, pero se ha utilizado también el aclaramiento renal de iotalamato e incluso el aclaramiento renal de creatinina (Cockcroft y Gault). Quinto, se desarrolla la ecuación matemática. Sexto, se valida en un estudio con una población distinta a la inicial.

Se considera que una fórmula tiene adecuada precisión cuando sus resultados no difieren más de un 30 % del FGR medido (P30) en la mayoría de ocasiones (>80-90 %), lo cual no parece muy exigente para determinados escenarios clínicos [6]. Además, conviene resaltar la variabilidad en la determinación de creatinina mediante el método de Jaffe según el equipo usado en cada laboratorio [7].

Los grupos de nefrología pediátrica y nefrología de adultos por separado han elaborado unas fórmulas que se utilizan en sus correspondientes grupos de edad. Esto daba lugar a situaciones inverosímiles. Así, un niño con su FGR calculado con fórmulas pediátricas en situación de ERC con FGR inferior a $90 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$

podría ser remitido a medicina de adultos y, de repente, en la siguiente consulta tener un FGR normal. Afortunadamente desde hace unos años [8] se está trabajando en fórmulas que abarcan un amplio espectro de edades (full age spectrum) que intentan solucionar este problema.

En los siguientes apartados, se valorarán las principales ecuaciones haciendo una aproximación según el biomarcador y el grupo de edad empleado.

a) Ecuaciones que se basan en la creatinina

Realizadas para población adulta

Hasta la fecha, se han propuesto más de 50 ecuaciones basadas en la creatinina como biomarcador. A continuación, se citan las principales.

Ecuación de Cockcroft y Gault (1976) [9]

Fue la primera ecuación que se utilizó de forma amplia.

Población, marcadores y medición del FGR. Se realizó en una muestra de 249 pacientes con edades entre 18 y 92 años. La determinación de creatinina sérica fue con el método de Jaffe no estandarizado. El FGR fue medido mediante el aclaramiento de creatinina. Se construyó una fórmula con la edad, peso, sexo y creatinina. No usa la raza.

El punto fuerte de esta ecuación es que fue la primera de fácil aplicación. En su contra está que la representación de mujeres en la muestra de la población era muy escasa. Además, se estima el aclaramiento de creatinina con el resultado sin corregir para la superficie corporal. Para acabar, el método de determinación de la creatinina sérica (Scr) ya no se realiza en la actualidad. Por todas estas razones esta fórmula no se debe utilizar para estimar el FGR.

Fórmula: FGR= aclaramiento de creatinina (ml/min) = ([140 – edad] x [peso en kg])/72 x Scr (mg/dl) (15 % menor en mujeres)

Ecuación MDRD, Modification of Diet in Renal Disease study (1999) [10]

Población, marcadores y medición del FGR. Se llevó a cabo en una muestra de 1.628 pacientes afectados de ERC con FGR medio de 40 ml/min/1,73 m², edad media 51 años (± 13) de la cohorte del Modification of Diet in Renal Disease Study. Los autores utilizaron como marcadores urea y creatinina determinada con el método de Jaffe no estandarizado. El FGR se midió mediante el aclaramiento renal de iotalamato. Construyeron una fórmula con la edad, sexo, raza, creatinina, urea y albúmina.

Su punto fuerte es que por primera vez el FGR podría aparecer de forma automática en los informes de laboratorio debajo de la creatinina sérica. Sus puntos débiles son la tendencia a infraestimar el FGR y consecuentemente sobrestimar la prevalencia de ERC en la población. De la misma forma que la ecuación de Cockcroft y Gault, el método de determinación de creatinina era el Jaffe clásico. No es aconsejable por todo ello su utilización en la actualidad.

Fórmula: FGR (ml/min/1,73 m²) = 170 x [Scr]^{-0.999} x [edad]^{-0.176} x [0,762 si mujer] x [1,180 si raza negra] x [BUN]^{-0.170} x [Alb]^{0.318}

Ecuación CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology (2009) [11]

Población, marcadores y medición del FGR. La muestra reclutada fue a partir de muchas cohortes incluyendo individuos sanos. Estaba constituida por 8254 individuos >18 años, mucho mayor que las dos anteriores (Cockcroft-Gault y MDRD). La creatinina se midió con el método de Jaffé modificado estandarizado (trazabilidad a IDMS). El FGR se midió por aclaramiento urinario de iotalamato en la mayor parte de casos. Se construyó una fórmula con la edad, sexo y raza y creatinina como biomarcador.

Limitaciones de esta ecuación:

Edad. Restringida a adultos mayores de 18 años. La ecuación no refleja de forma adecuada como varía el FGR con la edad. Esto resulta en una sobreestimación de FGR en individuos entre 18 y 30 años.

Raza. Plantea los siguientes problemas. En primer lugar, la raza es un constructo social y no biológico. Segundo, hay muchos problemas a la hora de aplicar la raza a algoritmos clínicos y por último existe la necesidad de promover la equidad en salud y la justicia social [12].

Fue la ecuación más utilizada hasta el año 2021, momento en el que se puso en duda por el factor raza. Fue la recomendada por la guía Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) del año 2012 [13]. La nueva versión de la guía publicada en 2024 la desaconseja [14].

$$\text{Fórmula: FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0,993^{\text{Edad}} \times 1,018 [\text{si mujer}] \times 1,159 [\text{si raza negra}]$$

(Scr = creatinina sérica; kappa es 0,7 para mujeres y 0,9 para hombres, alfa es -0,329 para mujeres y -0,411 para varones; min indica el mínimo de Scr/kappa o 1, y max indica el máximo de Scr/kappa o 1)

Accesible en:

<https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate-calculators/historical>

Ecuación CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology (2021) [15]

En el año 2020 en el seno de la National Kidney Association y la American Society of Nephrology se creó un grupo de trabajo con el objetivo de reevaluar la inclusión de la raza en la estimación del FGR en los Estados Unidos y sus implicaciones para el diagnóstico y el manejo de pacientes con enfermedades renales o en riesgo de padecerlas. Los autores trabajaron durante diez meses revisando la evidencia científica y con las aportaciones de la comunidad recomendaron que no se utilice la raza como factor en las ecuaciones de estimación del FGR [12].

De esta forma se desarrolló la nueva ecuación en el año 2021 y se publica en el New England Journal of Medicine, siendo inmediatamente respaldada por la American Society of Nephrology, la National Kidney Foundation y la American Association of Clinical Chemistry y acabando con la polémica en Estados Unidos. Población, marcadores y medición del FGR. Los mismos que la ecuación CKD-EPI 2009. Desde el punto de vista europeo, datos recientes han demostrado que la nueva ecuación CKD-EPI 2021 funcionó peor que la ecuación CKD-EPI 2009 en poblaciones europeas blancas, sin ninguna o solo con unas pocas mejoras de rendimiento en poblaciones europeas negras y africanas negras.

Estos resultados llevaron a la European Renal Association y a la European Federation of Laboratory Medicine a recomendar no implementar la ecuación del Consorcio de Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) libre de raza en los laboratorios europeos y mantener la versión de 2009 de la ecuación CKD-EPI, sin aplicar un factor de corrección por raza [16] [17].

$$\text{Fórmula: FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 142 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.200} \times 0,9938^{\text{Edad}} \times 1,012 [\text{si mujer}]$$

(Scr= creatinina sérica; kappa es 0,7 para mujeres y 0,9 para hombres, alfa es -0,329 para mujeres y -0,411 para varones; min indica el mínimo de Scr/kappa o 1, y max indica el máximo de Scr/kappa o 1)

Accesible en: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator

Realizadas para población pediátrica

Ecuación de Schwartz (1976) [18]

Población, marcadores y medición del FGR. La muestra estuvo constituida por 186 pacientes con edades entre 6 meses y 20 años. La mayoría tenían un FGR normal, aunque incluía 38 pacientes con FGR menor a 90 ml/min/1,73 m². La determinación de la creatinina sérica fue realizada con el método de Jaffe no

estandarizado. El FGR fue medido mediante el aclaramiento de creatinina. Se construyó una fórmula con la talla y creatinina.

Es la ecuación más ampliamente conocida y utilizada a nivel pediátrico. Muy sencilla de utilizar, adoptando la forma de un cociente en el que en el numerador está la talla, en el denominador, la creatinina en suero y se multiplica por una constante.

Cuando llega el cambio en los métodos de determinación de la creatinina, esta ecuación se adapta a los nuevos tiempos, modificando la constante, pero siguiendo en su estructura fácil de recordar y utilizar a pie de cama.

$$\text{Fórmula: FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (0,55 \times \text{talla en cm})/\text{Scr (mg/dl)}$$

Ecuación de Schwartz (2009) [19]

Población, marcadores y medición del FGR. La cohorte estuvo formada por 349 niños de 1 a 16 años con enfermedad renal crónica (FGR entre 15 y 75 ml/min/1,73 m², cohorte del estudio Chronic Kidney Disease in Children, CKiD) a los que se valoró el FGR medido por aclaramiento plasmático de iohexol y determinación de creatinina mediante el método enzimático con trazabilidad a IDMS. La constante K es de 0,413 cuando la talla está expresada en cm y la creatinina en mg/dl.

$$\text{Fórmula: FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (0,413 \times \text{Talla en cm})/\text{Scr (mg/dl)}$$

Accesible en: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed

Ecuación de Pottel et al. (2012) [20]

Población, marcadores y medición del FGR. Para simplificar la ecuación de tal forma que el parámetro talla no estuviera en la ecuación y se pudieran obtener informes de laboratorio en los que, automáticamente, a la vez que se informa la creatinina se expresara el FGR, Pottel et al. desarrollaron una estrategia. Tras analizar la creatinina sérica en una muestra muy amplia (n = 6700) de niños sanos entre 1 mes y 14 años con FGR normal elaboraron el concepto de creatinina corregida o normalizada para la creatinina de la población de esa misma edad. Se expresa como creatinina en suero/Q, donde Q es la mediana de creatinina para cada intervalo de edad y sexo.

A partir de ahí y sabiendo que el FGR normal de esta población es 107,3 ml/min/1,73 m² medido con aclaramiento plasmático de 51Cr-EDTA se construyó esta fórmula.

$$\text{Fórmula: FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (107,3 \times \text{Scr})/Q, \text{ siendo } Q = 0,027 \times \text{Edad} + 0,2329$$

Realizadas para un rango de edades que incluye población pediátrica y adulta

Ecuación de Pottel et al. (2016) [21]

Usando el mismo enfoque que el comentado en el punto anterior, los autores decidieron confeccionar una ecuación que fuera válida para un amplio grupo de edades. Así analizaron una población de 6870 individuos que comprende 735 niños menores de 18 años, 4371 adultos entre 18 y 70 años y 1764 mayores de 70 años. Se realizó una medida de FGR con aclaramiento renal de inulina o de iotalamato o aclaramiento plasmático de iohexol, siendo la creatinina sérica medida a partir de métodos estandarizados. Esta ecuación se llama ecuación FAS o Full Age Spectrum.

$$\text{Fórmula: Para edad } \geq 2 \text{ años y } \geq 40 \text{ años: FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (107,3 \times \text{SCr})/Q$$

$$\text{Para edad } > 40 \text{ años: FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (107,3 \times \text{Scr})/(Q \times 0,988^{(\text{Edad}-40)})$$

Accesible en: https://kulak.kuleuven.be/egfr_calculator/

Ecuación CKiD under 25 (2021) [22]

Población, marcadores y medición del FGR. Se efectuó en una cohorte de 928 niños de 1 a 25 años con enfermedad renal crónica (cohorte del estudio Chronic Kidney Disease in Children, CKiD) a los que se valoró el FGR medido por aclaramiento plasmático de iohexol y determinación de creatinina mediante método enzimático con trazabilidad a IDMS.

Los modelos U25 dependientes de la edad propuestos están unificados en todas las edades para calcular estimaciones del FGR a lo largo de la infancia, adolescencia y el adulto joven, evitando también los problemas de otras ecuaciones en edades de transición. Además, el resultado incluye el rango de dispersión, lo que nos ayuda en la estimación de la precisión.

Es una de las ecuaciones recomendada por la guía KDIGO de 2024, aunque se ha evidenciado su menor precisión para situaciones con FG normal o levemente disminuido [23].

Fórmula: sigue la estructura clásica de las fórmulas de Schwartz: $\text{FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = (\text{K} \times \text{Talla en cm}) / \text{Scr (mg/dl)}$, siendo K calculable para cada franja de edad.

Accesible en: <https://ckid-gfrcalculator.shinyapps.io/eGFR/#>

Ecuación del European Kidney Function Consortium (EKFC) (2021) [24]

Esta ecuación es una evolución de la Full Age Spectrum de 2016 de Pottel et al.

Población: 19 629 individuos europeos con FGR medido con diferentes métodos, la mayoría con aclaramiento plasmático de iohexol y con determinación de creatinina por ensayos IDMS trazables.

La variable edad se modeló de forma totalmente diferente para garantizar la continuidad en la transición entre la atención de nefrología pediátrica y de adultos y para encajar mejor con el conocido descenso del FGR a partir de los 40 años, siendo otra de las ecuaciones recomendadas por la guía KDIGO de 2024 [14].

En la ecuación EKFC la variable Q creatinina es clave. Una vez establecida la ecuación EKFC es fácil de usar y los laboratorios pueden determinar el FGR de forma automática y sistemática, sin necesidad de desarrollar una nueva ecuación. Qcreat es el valor normal medio de la creatinina sérica en una población determinada.

b) Ecuaciones que se basan en la cistatina C sola o en cistatina C combinada con creatinina

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular sintetizada por todas las células nucleadas, que se filtra a nivel glomerular y es reabsorbida y metabolizada por las células del túbulo proximal. A diferencia de la creatinina no está influenciada por la masa muscular o la ingesta proteica, aunque el tratamiento con dosis altas de corticoides, el hipertiroidismo, el tratamiento con tiroxina y concentraciones elevadas de PCR están asociadas a un incremento en su concentración sérica.

Hay ventajas de la cistatina C por las cuales se debe promover su uso en la práctica diaria. En la actualidad tiene dos limitaciones. La primera es el proceso de estandarización de las medidas de cistatina C entre laboratorios y la segunda el coste.

Se han desarrollado ecuaciones que utilizan este biomarcador. En general, estas fórmulas pueden ser preferibles en ciertos grupos de pacientes con desnutrición, reducción de la masa muscular, como el grupo de pacientes oncológicos, ya que en estos casos se produce una sobreestimación importante del FGR a partir de la creatinina. Está demostrado que las fórmulas combinadas que utilizan de forma conjunta creatinina y cistatina C superan a las que utilizan de forma aislada uno de los dos marcadores.

Realizadas para población adulta

Ecuación CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology (2012) [25]

Población, marcadores y medición del FGR. La muestra reclutada fue de 5352 personas, de varias edades incluyendo individuos sanos y con ERC. La creatinina se midió con el método enzimático estandarizado. La cistatina C se cuantificó por nefelometría estandarizada. Se validaron en 1119 participantes a los que se les

midió el FGR. Se construyeron dos fórmulas de estimación, la primera con cistatina C aislada y la segunda asociada a creatinina.

La fórmula combinada con creatinina y cistatina C se comportó mejor que las ecuaciones basadas en cada uno de estos biomarcadores por separado, y puede ser utilizado como un test confirmatorio para el diagnóstico de ERC.

Fórmula CKD-EPI cistatina 2012: $\text{FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 133 \times \min(\text{Scis}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{Scis}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Edad}} \times 0,932$ [si mujer]

Fórmula CKD-EPI creatinina-cistatina 2012: $\text{FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 135 \times \min(\text{Scr}/?, 1)^? \times \max(\text{Scr}/?, 1)^? \times 0,601 \times \min(\text{Scis}/0,8, 1)^? \times 0,375 \times \max(\text{Scis}/0,8, 1)^? \times 0,711 \times 0,995^{\text{Edad}} [\times 0,969 \text{ si mujer}] [\times 1,08 \text{ si raza negra}]$

Accesible en: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator

Ecuación CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology (2021) [15]

Esta ecuación incluye ambos marcadores, pero no contiene un término para la raza negra. Conduce a una precisión mejorada en ambos grupos raciales, con menos diferencias entre los grupos raciales en todas las métricas.

Accesible en: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator

Ecuación del European Kidney Function Consortium (EKFC) (2023) [26]

De la misma forma que se valora la creatinina normalizada a los parámetros de la población que interese, como la edad, se puede normalizar la cistatina C.

Recientemente, el EKFC estudió el rendimiento de una ecuación basada en cistatina C en una gran cohorte de poblaciones diversas, principalmente de Europa (n = 11.231), pero también con datos de EE. UU. (población blanca, n = 1093) y África (n = 508). Se estableció por primera vez un valor Q para cistatina C (QCC) para adultos a partir de una gran base de datos (n = 227 643) de Suecia, el único país donde actualmente se mide la cistatina C rutinariamente.

En este estudio se conoció que:

La concentración de cistatina C es sólo ligeramente diferente entre hombres y mujeres.

La concentración de cistatina C no es diferente entre individuos europeos negros y no negros, lo que confirma que la concentración de cistatina C no es discordante entre poblaciones, a diferencia de la creatinina sérica.

Así pues, la cistatina corregida es igual (o muy similar) en todas las poblaciones (0,83 mg/L), sea cual sea el continente e independiente del sexo y la raza. De forma similar, por consecuencia, la ecuación EKFC basada en cistatina C se puede utilizar independientemente del sexo y la raza. Tiene un mejor rendimiento global que la fórmula CKD-EPI 2012 calculada con cistatina C.

Como también es el caso de las ecuaciones CKD-EPI, la ecuación EKFC que combina cistatina C y creatinina (en realidad, el valor medio de EKFC creatinina y EKFC cistatina C) presenta un rendimiento significativamente mejor para estimar el FGR.

Accesible en: <https://ekfccalculator.pages.dev/?value=13&value=1&value=1&value=#results>

Realizadas para población pediátrica

Ecuación de Schwartz 2009 [19]

Población, marcadores y medición del FGR. La cohorte estuvo formada por 349 niños de 1 a 16 años con enfermedad renal crónica (FGR entre 15 y 75 ml/min/1,73 m², incluida en el estudio Chronic Kidney Disease in Children, CKiD), a los que se les valoró el FGR medido por aclaramiento plasmático de iohexol y

determinación de creatinina mediante el método enzimático con trazabilidad a IDMS. La determinación de cistatina C se realizó mediante un Inmunoensayo Turbidimétrico Mejorado con Partículas (PETIA) no estandarizado.

$$\text{Fórmula: FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 39,1 [\text{talla (m)/Scr (mg/dl)}]^{0.516} \times [1,8/\text{cistatina C (mg/L)}]^{0.294} [30/\text{BUN (mg/dl)}]^{0.169} [1,099]^{\text{varón}} [\text{talla (m)/1,4}]^{0.188}.$$

Ecuación de Schwartz 2012 [27]

Mejora la anterior. La cistatina C fue determinada con un Inmunoensayo Nefelométrico Potenciado con Partículas (PENIA) no estandarizado y la creatinina mediante un método enzimático estandarizado.

$$\text{Fórmula CKiD cistatina: FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 40,6 (1,8/\text{cistatina C})^{0.93}$$

$$\text{Fórmula CKiD creatinina y cistatina: FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 39,8 [\text{talla (m)/Scr (mg/dl)}]^{0.456} \times [1,8/\text{cistatina C (mg/L)}]^{0.418} [30/\text{BUN (mg/dl)}]^{0.079} [1,099]^{\text{varón}} [\text{talla (m)/1,4}]^{0.179}$$

Tras la estandarización de la cistatina C en los laboratorios de USA, los autores recomiendan dividir el valor de la cistatina C estandarizada por 1,17, aplicando este resultado en sus ecuaciones originales para poder seguir utilizándolas [28].

Accesible en: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed

1.3. Consideraciones actuales para la práctica diaria

Adultos

En Europa a día de hoy existen dos opciones:

Utilizar CKD-EPI creatinina 2009, sin el factor raza. No utilizar CKD-EPI creatinina 2021.

Utilizar más las ecuaciones europeas, en concreto las del grupo EKFC. Se ajusta más a nuestra población. Obtiene mejores resultados que las fórmulas estadounidenses CKD-EPI.

Niños

Utilizar “a pie de cama” la fórmula Schwartz creatinina 2009.

Emplear más las fórmulas FAS de Pottel y su versión mejorada EKFC. Sin duda, es una excelente opción en la atención al paciente adolescente con ERC, haciendo un continuo con su transición a adultos. La CKiD U25 podría ser una opción en los pacientes con FG menor de 60-75 ml/min/1,73 m².

En ambos grupos

Utilizar más la cistatina C y las fórmulas con creatinina y cistatina C combinadas, que son las que mejor resultado dan.

No se debe olvidar que todas las ecuaciones son una estimación y que existen poblaciones en las cuales una medida precisa del FGR es necesaria.

Por este motivo el desarrollo de estas ecuaciones no debe entorpecer el uso o el desarrollo de nuevas técnicas de medidas directas del filtrado glomerular.

2. Valoración de la albuminuria

Entendemos por albuminuria la presencia de albúmina en orina. Esta proteína plasmática se encuentra normalmente en la orina en bajas cantidades, menos de 30 mg en 24 horas. Si lo expresamos en forma de cociente albúmina/creatinina se considera normal la presencia de menos de 30 mg por cada gramo de

creatinina en orina (o menos de 3 mg por cada milimol de creatinina). Esta equivalencia se basa en el hecho de que la excreción de creatinina en un día es alrededor de 1 gramo (10 milimoles). De ninguna manera se debe evaluar la presencia de albúmina en orina como valor absoluto, pues se necesita un factor de corrección o normalización para el grado de concentración o dilución de la muestra de orina [14].

Desde la Guía de Práctica Clínica KDIGO para la Evaluación y Manejo de la Enfermedad Renal Crónica del año 2012 se tiene en cuenta la albuminuria, más que la proteinuria, como marcador de enfermedad glomerular, pérdida de la capacidad de barrera de la membrana basal glomerular. La albúmina es el componente principal de la proteína urinaria y su determinación es más sensible y específica que la proteinuria para evaluar los cambios en la permeabilidad glomerular.

Hay una relación entre la albuminuria y el riesgo de enfermedad renal y enfermedad cardiovascular, demostrable incluso en rangos muy bajos.

La utilización del índice albúmina/creatinina (IAC) es lo recomendable hoy día, mejorando a la albuminuria por recogida de orina de 24 horas. La medición en la primera orina de la mañana es la que mejor se correlaciona con la excreción de albúmina y proteínas en 24 horas, tiene relativamente baja variación intraindividual y evita el factor ortostático. Si no es posible, la determinación en una muestra de orina al azar a su llegada a consultas también es válida. En el caso de que necesitemos estimar la albuminuria en pacientes desnutridos o con masa muscular disminuida se podría considerar la colección de orina minutada. Otra posibilidad es la utilización de fórmulas que estiman la generación de creatinina a partir de ecuaciones de predicción y con ese valor valorar si la albuminuria es patológica o no.

Cuando se utiliza la albuminuria en vez de la proteinuria puede que pasemos por alto la presencia de proteinuria no albúmina en rango patológico (proteinuria tubular y por sobreproducción). Esto es de poca importancia en adultos.

Consideraciones pediátricas

En niños se recomienda para el cribado y manejo de la ERC el cociente proteína/creatinina. El motivo es que la mayoría de niños tienen anomalías del desarrollo (CAKUT) como causa de su ERC. De igual forma es más frecuente la tubulopatía en niños que en adultos, y una determinación albúmina/creatinina puede pasar por alto la proteinuria tubular.

Asimismo, se recomienda que el cociente proteína/creatinina se acompañe siempre de una determinación albúmina/creatinina para una mejor caracterización de la proteinuria.

En el caso particular de cribado de niños con diabetes se sigue utilizando el estándar del adulto, el IAC. En niños de seis meses a dos años, se considera normal un cociente proteína/creatinina 0,5 mg/mg o proteinuria 150 mg/m²/día. En niños mayores de dos años, se considera normal un cociente proteína/creatinina 0,2 mg/mg o proteinuria 150 mg/m²/día o un cociente albúmina/creatinina en 1ª orina de la mañana 30 mg/g.

ELIMINACIÓN URINARIA DE SOLUTOS

Generalidades

Existe una norma básica en nefrología que en la actualidad se está olvidando en algunas ocasiones, incluso, en revistas de ámbito internacional. Nos referimos a que las sustancias que se cuantifican en la orina no se deben ni se pueden expresar en valores absolutos. La explicación es obvia. La orina puede estar diluida o concentrada en función de las necesidades corporales y de la ingesta hídrica, por lo que cualquier sustancia de la que determinemos su concentración estará igualmente diluida o concentrada. Por tanto, la excreción de solutos debe expresarse de algún modo que esquive ese problema. Para ello, existen dos formas. La primera, es exponer esa eliminación en función del tiempo como, por ejemplo, con la recogida de orina de 24 horas. La otra y la más razonable en pediatría, es mediante el uso de unas fórmulas que se expondrán a continuación y que permiten que la recogida de orina de 24 horas se requiera con una frecuencia mínima.

3. Cocientes o índices urinarios

3.1. Cocientes en los que interviene la creatinina urinaria (normalización por la creatinina)

Hasta 1959, la eliminación urinaria de calcio o de cualquier otro parámetro se expresaba exclusivamente en mg/24 horas [29]. Nordin ideó el primer cociente que se utilizó en clínica, el que relaciona las concentraciones urinarias de calcio y de creatinina [30]. Observó que esa fracción mostraba una buena correlación con la calciuria cuantificada en orina de 24 horas (Figura 1). Nordin explicó en su artículo pionero que utilizaba “la creatinina como un estándar de referencia en virtud de su tasa de excreción relativamente constante relacionada con la masa magra corporal y, tal vez, con la masa esquelética”. Al dividir las concentraciones de ambas sustancias, se obviaba el problema de la dilución y la concentración urinarias. Este parámetro se basa en la circunstancia de que la eliminación de creatinina, en ausencia de insuficiencia renal, debe ser constante. Nordin situó los valores de normalidad del cociente calcio/creatinina entre 0,03 y 0,28 (mg/mg).

Los cocientes urinarios son la prueba funcional más simple. Expresan los mg o mEq de la sustancia a estudiar que aparecen en la orina en relación con la creatinina filtrada (mg). Se calculan dividiendo la concentración de ambas, teniendo siempre en cuenta que la unidad de volumen sea similar.

Cuando se utilizan valores de referencia publicados previamente, deben conocerse las condiciones en las que se recogió la orina. Así, para el caso del cociente calcio/creatinina pueden ser distintos los valores si las muestras se recogen o no en ayunas.

Es preciso recordar que los valores para un mismo parámetro suelen modificarse con la edad y ser más elevados en lactantes y niños pequeños, seguramente, debido a las bajas concentraciones de creatinina urinaria existentes en esas edades [31] (Tabla 2). Otras situaciones de posible error son el daño renal agudo [32] y la enfermedad renal crónica en estadios moderados o graves, debido a la menor excreción de creatinina urinaria que ocurre en esas circunstancias.

Los cocientes urinarios son de gran utilidad en la edad pediátrica dada la dificultad de recoger muestras de orina minutas y al no precisar, además, una extracción sanguínea simultánea. Otra utilidad de los cocientes es la del despistaje familiar dirigido a detectar determinadas anomalías funcionales en el manejo renal de solutos. Finalmente, en la práctica diaria son utilísimos cuando la recogida de orina de 24 horas se supone que es errónea. En los últimos años, el término “cociente urinario” se suele sustituir por el de “normalización por la creatinina” [31].

En la (Tabla 2) aparecen los valores de referencia de los cocientes urinarios más habituales en adultos y en la edad pediátrica [3]. Obsérvese que no figuran los cocientes fosfato/creatinina y ácido úrico/creatinina porque varían mucho con la edad y porque la excreción de esas sustancias se expresa habitualmente mediante otras fórmulas (véase más adelante).

3.2. Cociente calcio/citrato

Es difícil ajustar los valores de normalidad del cociente citrato/creatinina porque, en niños sanos, muestra mucha dispersión. Autores de prestigio como Stapleton y Kroovand [33] han descrito como límite inferior de la normalidad un valor de 400 mg/g, que coincide con el de nuestra población control histórica [34]. No obstante, en otros trabajos el límite inferior se ha ubicado en 176 mg/g [35]. En la (Tabla 2) se han expuesto los valores publicados por Hoppe et al. en 2010 [36].

En 1964, Hodgkinson, observó que había grandes diferencias en los valores del cociente citrato/calcio al comparar los valores de los adultos controles con respecto a los de aquellos que habían formado cálculos renales [37]. Pasaron años hasta que se consolidara su uso, aunque con sus componentes ubicados a la inversa, es decir, como cociente calcio/citrato. Esta fracción estudia de un modo sencillo el desbalance entre una de las sustancias favorecedoras de litiasis (calcio) y la más importante inhibidora (citrato). Cuanta más elevada sea la concentración de calcio (numerador) y más baja la de citrato (denominador) mayor será el valor del cociente y, por ende, el riesgo litiásico. Además, ofrece la gran ventaja de que no está influenciado

por la edad, el sexo ni por el momento del día de recogida de la muestra [38].

Valores de ese cociente superiores a 0,33 indican que la orina es potencialmente litógena [39]. En un estudio que realizamos en niños con sospecha de prelitiasis, el cociente calcio/citrato correspondiente a la orina de la noche estaba incrementado en el 33,3 por ciento de las muestras y, en cambio, el mismo cociente, en la primera orina del día y en los mismos pacientes, estaba elevado en el 70,8 por ciento. Además, este último fue el único parámetro calculado que se relacionaba con la existencia de antecedentes familiares de litiasis renal [40].

4. Índices de excreción

Esta forma de expresar la eliminación urinaria de una sustancia en unidad de masa (mg o mEq, generalmente) corregida por 100 ml de FGR se usa, especialmente, en pediatría para el caso del ácido úrico, pero puede emplearse para el cálculo de otros parámetros, como se verá más adelante (TP/FGR).

Los índices de excreción (IE) representan la relación entre la cantidad de sustancia excretada y el filtrado glomerular y se determinan multiplicando el valor del cociente urinario calculado entre la sustancia a estudiar (Us) y la creatinina urinaria (Ucr) por la concentración de la creatinina plasmática. Por tanto, la fórmula es la siguiente: $(Us \times Scr)/Ucr$. La unidad de volumen tiene que ser la misma para los tres parámetros.

En el caso del IE de ácido úrico fue utilizado por primera vez en adultos por Simkin et al. en 1979 (controles: $0,4 \pm 0,1$ mg/100 ml FGR) [41]. Stapleton et al. publicaron los valores de normalidad en niños en primera orina del día ($0,31 \pm 0,11$ mg/100 ml FGR) y confirmaron la gran ventaja de que no se modifica por la edad [42]. Estos valores son muy parecidos a los descritos por Hernández Marco et al. en nuestro país ($0,30 \pm 0,08$ mg/100 ml FGR) [43]. Este último grupo, informó sobre los valores en niños sanos tanto del índice de excreción de calcio ($0,06 \pm 0,03$ mg/100 ml FGR) como del de magnesio ($0,04 \pm 0,02$ mg/100 ml FGR) [43].

5. Excreciones fraccionales

Las excreciones fraccionales (EF) constituyen un parámetro funcional más completo que los descritos anteriormente puesto que en su fórmula intervienen las concentraciones urinarias y plasmáticas de la sustancia a estudiar y de creatinina.

Conceptualmente, las EF expresan la fracción que se excreta de una sustancia con respecto a la que se ha filtrado [44][45].

En la (Figura 2) aparece el desarrollo de la fórmula aplicada para calcular, por ejemplo, la EF de sodio (EFNa). El razonamiento debe seguirse en esa figura de arriba hacia abajo y de izquierda a derecha.

La fórmula queda como sigue: $EFNa = ([UNa \times Scr] \times 100)/(SNa \times Ucr)$, donde $Scr \times 100/Ucr$ es el volumen corregido por 100 ml de FGR (V/FGR) (véase la Sección 6.1.a. de este capítulo) [45].

Por tanto, la fórmula final es la siguiente: $EFNa = (UNa \times V/FGR)/SNa$. El resultado puede expresarse como porcentaje o como ml/100 ml FGR. Naturalmente, esta fórmula es aplicable a cualquier otra sustancia filtrable y medible tanta en sangre como en orina. Las EF expresan, en fin, el volumen de sangre (ml) que queda desprovisto de la sustancia estudiada por cada 100 ml de FGR o como se ha dicho más arriba, el porcentaje que se excreta de un soluto con respecto al que se ha filtrado.

En la (Tabla 3) aparecen los valores de referencia de uso más habitual en la práctica diaria. Obsérvese como los valores de EFNa y EFCl son similares a los de V/FGR, es decir, en condiciones fisiológicas se reabsorben el agua, Na⁺ y Cl⁻ contenidos en alrededor de 99 ml de cada 100 ml de ultrafiltrado. La EFNa se utiliza con frecuencia en clínica para distinguir el daño renal agudo funcional (menos de 1 ml/100 ml FGR) del de causa renal (más de 2 ml/100 ml FGR) [46][47].

Adviértase que en la (Tabla 3) no aparecen las EF de oxalato, citrato y ?2-microglobulina porque sus concentraciones plasmáticas no suelen determinarse habitualmente en la práctica diaria pediátrica. Tampoco se muestran los valores de referencia de las EF de calcio y magnesio. La razón es que para su cálculo es preciso conocer los valores iónicos del calcio y el magnesio que son los realmente ultrafiltrables. De una forma aproximada, si se quieren calcular las EF de ambos, deben multiplicarse las concentraciones

plasmáticas totales de calcio por 0,56 [48] y las de magnesio por 0,7-0,8 [49][50].

En la (Tabla 4) puede observarse la utilidad de la EF de ácido úrico a la hora de orientar el diagnóstico de diversas anomalías de su metabolismo [3].

5.1. La eliminación urinaria de fosfato.

El caso “especial” de la reabsorción tubular de fosfato: El TP/FGR

En el ejemplo de la (Figura 2) puede observarse que si EFNa es 1 ml/100 ml FGR, por ejemplo, el sodio recuperado una vez filtrado es 99 ml/100 ml FGR, es decir la tasa de reabsorción de sodio (TRNa) sería igual a 100 - EFNa. Lo que ocurre es que en la práctica diaria no se utiliza la TRNa sino la EFNa.

No obstante, con el fosfato (PO₄) es a la inversa. De este modo, se utiliza habitualmente la reabsorción tubular de PO₄ (TRP: tubular reabsorption of phosphate) en vez de la EFPO₄ (TRP = 100 - EFPO₄). La razón, seguramente, es que la TRP fue la primera excreción fraccional que se utilizó [51][52][53] con el objetivo de precisar el diagnóstico de hiperparatiroidismo. La costumbre y el uso frecuente han mantenido la TRP como tal, aunque en algunos trabajos se ha utilizado la EFPO₄ [54].

En la (Tabla 3) figuran los valores de normalidad de la TRP y en la (Tabla 5) se muestra la utilidad de la TRP para orientar el diagnóstico de diversos trastornos del metabolismo del PO₄ [3].

Los niveles de fosfatemia dependen principalmente de su reabsorción tubular. El transporte de PO₄ a través de la membrana luminal de las células del túbulo proximal renal es un transporte activo secundario acoplado al flujo pasivo de sodio, que se realiza por medio de los cotransportadores Na⁺-PO₄⁻. Como otras sustancias con difusión facilitada y transporte activo, la reabsorción tubular de PO₄ es saturable. El transporte tubular máximo de PO₄ (TmPO₄) es la cantidad máxima reabsorbida calculada por la unidad de tiempo o por 100 ml de FGR. A partir de ese punto, el transporte se hace constante de tal modo que concentraciones superiores conllevan la eliminación del exceso por la orina. El procedimiento del cálculo del TmPO₄ es complejo ya que se necesita realizar una sobrecarga de fosfato (oral o por infusión endovenosa) recolectando muestras de sangre y de orina cronometradas [55][56]. La aparición de pequeñas cantidades en la orina marca el umbral de reabsorción hasta que se llega a un valor máximo de reabsorción o Tm. No obstante, las técnicas necesarias para su cálculo no son adecuadas para propósitos clínicos rutinarios.

Dada la complejidad del procedimiento, en 1975 Walton y Bijvoet elaboraron un nomograma para estimar el TmPO₄ relacionado con el FGR (TmPO₄/FGR) en adultos con un FGR mayor de 40 ml/min; se calcula con los niveles de fosfatemia y los de la TRP [57] (Figura 3). En niños no puede aplicarse en los casos con niveles de fosfatemia superiores a 5 mg/dl. Además, su exactitud es menor cuando el TRP es mayor de 80-85 %, por una relación no lineal hasta TmPO₄ [58].

Una década después, Stark et al. demostraron que el TmPO₄/FGR se correlacionaba estrechamente con un nuevo parámetro, el TP/FGR o tubular PO₄ reabsorption per dl FGR [59]. El TP/FGR, por definición, corresponde al fosfato filtrado menos el excretado por 100 ml de FGR, es decir, la fosfatemia menos el índice de excreción de fosfato (IEPO₄). En realidad, TP/FGR es TP/Ccr [60]. La fórmula es la siguiente: TP/FGR = SPO₄ - ([UPO₄ x Scr]/Ucr). Los valores en niños de 2 a 12 años son de 4,6 ± 0,6 mg/dl, en los de 12 a 16 años de 4,1 ± 0,6 mg/dl y por encima de esa edad de 3,3 ± 0,3 mg/dl [59]. En los últimos años, se ha recomendado en algunos artículos y guías sobre X-linked hypophosphatemia (XLH) el uso del TP/FGR en sustitución del TRP para cuantificar la pérdida renal de fosfato [61]. Esta recomendación es llamativa puesto que en ambas fórmulas intervienen los mismos cuatro parámetros.

Recientemente, dos de los autores de este capítulo publicamos un artículo cuyo objetivo fue intentar demostrar que TRP y TP/FGR son parámetros absolutamente equivalentes [62]. Se recogieron los datos del metabolismo del fosfato correspondientes a un grupo de niños sanos sin hipofosfatemia (n = 47), a un grupo de pacientes con hipercalcemia idiopática (n = 27) y a diez pacientes diagnosticados de XLH. Todos los pacientes con XLH tenían valores de TRP inferiores a 90-95 ml/dl FGR y de TP/FGR iguales o inferiores a 2,8 mg/dl FGR. Dado que en sus respectivas ecuaciones intervienen los mismos parámetros, es razonable que en nuestro estudio se observara una correlación directa entre TRP and TP/FGR (r = 0,65; p = 0,01). Puesto que TRP indica reabsorción tubular como porcentaje y TP/FGR es un marcador de excreción en unidades de masa, se calculó el porcentaje de reabsorción tubular de fosfato a partir de los valores de la fosfatemia y del TP/FGR. Así, la fórmula del percent tubular reabsorption of phosphate es (TP/FGR x 100)/SPO₄. En este

caso la correlación entre TRP y el porcentaje de reabsorción tubular de fosfato era lineal ($r=1$; $p=0,01$) (Figura 4), lo que apoya nuestra hipótesis de que ambos parámetros, TRP y TP/FGR expresan lo mismo [62].

Nuestro estudio ratifica el concepto de que, en ocasiones, se han ideado nuevos parámetros de cuantificación que no mejoran los ya existentes. Es cierto que algunos pacientes con XLH tienen valores de TRP aparentemente dentro de los límites de la normalidad los cuales, hay que recordar están calculados para niños con niveles de fosfatemia normales. Por ello, se ha escrito que el TRP no es sensible para diagnosticar una pérdida renal de fosfato. Esto es una falacia porque la clave estriba en que ante una hipofosfatemia de origen renal, unos valores “normales” de TRP son inadecuadamente normales. Así, en los casos de hipofosfatemia de origen renal (XLH por ejemplo), la EFPO4 es superior a 5 por ciento (TRP menor de 95 por ciento) y en los casos de fosfatemia reducida y función tubular proximal renal normal (déficit de fosfato, por ejemplo), la EFPO4 es menor de 5 por ciento (TRP mayor de 95 por ciento) [63][64]. Esta última situación, denota una ventaja diagnóstica del TRP que no tiene TP/FGR. Así, al calcular el TP/FGR y situar en el minuendo el valor de los niveles plasmáticos de PO₄, se pueden crear errores en los casos de hipofosfatemia de origen no renal y aparentar una pérdida renal de fosfato [61].

La orina de 24 horas

La recogida de orina de 24 horas puede requerirse para varios estudios como el conocimiento de la diuresis, la obtención de un diario miccional y la cuantificación de la excreción de determinadas sustancias por la orina [65] (Tabla 6). En nuestra opinión no existe una indicación clara en pediatría y menos en el caso en el que se precise un sondaje vesical [66].

Para comprobar si la recogida de orina ha sido adecuada, se calcula la eliminación de creatinina en mg/kg/día. Los valores normales son 15 a 20 mg/kg/día en niños mayores de tres años, entre 12 y 14 en lactantes y $10,9 \pm 3,4$ en el recién nacido a término. Además, los valores obtenidos de los cocientes urinarios deben ser equiparables a los obtenidos con las orinas minutadas. Por ejemplo, en el caso de una hipercalcemia debe obtenerse un cociente calcio/creatinina mayor de 0,2 mg/mg cuando la calciuria es superior a 4 mg/kg/día. En el caso de no coincidir, se toma como válida la información aportada por el cociente. Otra forma de asegurar una buena recogida es calcular el aclaramiento de creatinina y el FGRe. Cuando la recogida de orina es correcta, los valores de ambos resultados no deben diferir más de un 20 por ciento [66].

LAS CAPACIDADES DE CONCENTRACIÓN Y ACIDIFICACIÓN URINARIAS

6. Evaluación de la capacidad de concentración renal

Generalidades

El manejo renal del agua es el trasunto de uno de los mecanismos evolutivos que permitió el paso de los organismos vivos primigenios del mar a tierra firme. El estudio de esta capacidad perdura desde hace más de siglo y medio [67]. El concepto funcional de insuficiencia renal se introdujo pronto al observarse que en pacientes con uremia terminal la presión osmótica de la orina casi no se modificaba y se acercaba al valor del plasma, situación que se denominó isostenuria. El profesor Joaquín Albarrán, urólogo de origen cubano, creó a principios del siglo XX una de las primeras pruebas funcionales de estímulo, la “poliuria experimental” mediante la que observó que el riñón sano se adaptaba al estímulo y el enfermo no [68]. Posteriormente, Ambard y Papin precisaron el concepto de “concentración máxima” y pronto se diseñaron pruebas destinadas a estimular la capacidad de concentración urinaria máxima mediante la restricción de líquidos y la determinación de la densidad urinaria. A continuación, se empezaron a utilizar extractos de hipófisis para determinar la osmolalidad urinaria máxima y, desde 1968, la disponibilidad de la desmopresina permitió realizar la prueba de concentración en un corto período de tiempo, al tener un efecto antidiurético superior al

de la hormona natural [1][67][68].

Aunque queda fuera del objeto de este capítulo exponer la complejidad anatómica y funcional del mecanismo de concentración de la orina por parte del riñón [69][70], conviene recordar que la capacidad de concentración renal es dependiente de la médula renal y precisa de una adecuada entrega del ultrafiltrado glomerular a los túbulos, de un intersticio medular hipertónico, de un mecanismo medular contracorriente estructuralmente intacto y de una permeabilidad normal de los túbulos al agua en respuesta a la vasopresina (Figura 5).

6.1. Pruebas y valores de referencia

Para el estudio del manejo renal de agua existen dos tipos básicos de pruebas funcionales, las basales y las de estímulo, en las que se observa la respuesta del riñón tras el mismo.

a) Volumen urinario correspondiente a 100 ml de filtrado glomerular (V/FGR)

Representa los ml de orina que se forman por cada 100 ml de FGR. La fórmula es: $(\text{Scr} \times 100)/\text{Ucr}$. Es una forma muy simple de sospechar poliuria cuando está elevado. El valor normal es de $0,73 \pm 0,26$ ml/100 ml FGR en adultos y de $0,59 \pm 0,22$ ml/100 ml FGR en niños [71].

b) Prueba de la “dieta seca”

Persigue estimular la producción de ADH endógena y se realiza restringiendo la toma de líquidos durante 12-15 horas a partir de la cena. La cena debe tener el menor contenido de líquidos posible y el paciente debe vaciar la vejiga dos o tres horas antes de despertar, momento en el que debe orinar de nuevo para recoger la muestra en la que se determinará la osmolalidad.

En la práctica, se considera que la orina recogida en la última hora de la prueba debe tener una osmolalidad superior a 800-850 mOsm/Kg en mayores de dos años. Cualquier valor inferior es sugestivo de defecto de concentración, precisando de una confirmación con un estímulo más intenso [68][71].

También puede valorarse la densidad, dada su correlación de forma directa con la osmolalidad. Addis y Schevsky observaron que los valores normales de densidad urinaria en sujetos adultos después de una restricción de líquidos eran de $1032 \pm 0,00281$. El 95 % de los pacientes mostró valores de 1028 o más [67][68].

c) Prueba de estímulo con desmopresina

Es la prueba de referencia y se realiza para confirmar la alteración en otros estudios o en aquellos pacientes donde no sea factible la realización de una restricción hídrica adecuada, como en lactantes, así como en los casos donde se pretenda realizar un control evolutivo ante un mismo estímulo. La prueba está contraindicada en pacientes con cardiopatías graves y en aquellos que reciben fluidoterapia intravenosa, debiendo tener precaución en lactantes que reciben lactancia materna exclusiva, ante la dificultad para controlar la restricción de líquidos que es necesaria para su realización [68][71].

Para su realización se administran por vía sublingual 120 µg de desmopresina (Minurin Flas®) o 0,2 mg por vía oral, previo vaciado de la vejiga. Se recogen las tres orinas siguientes, separadas por intervalos de 90 minutos, y se da como resultado de la prueba el valor mayor de osmolalidad de las muestras estudiadas durante cuatro horas y media. Durante la prueba se pueden ingerir alimentos, aunque se restringe la ingesta de líquidos. En lactantes por debajo de un año, la dosis de desmopresina es de 10 µg vía nasal y se restringen las tomas a la mitad, por existir riesgo de intoxicación acuosa, desde 3 horas antes hasta 8-10 horas después, siendo preciso, en ocasiones, prolongar la prueba hasta 6-8 horas tras la administración de la desmopresina para una adecuada recogida de las muestras e interpretación de los resultados [68][71].

En el primer año de vida, los valores de normalidad varían según la edad. A partir del año, la capacidad de concentración es muy similar en niños y adultos (Tabla 7).

Además de la prueba convencional, se ha descrito la realización de la prueba en niños entre 3 y 15 años con la administración de desmopresina al acostarse y la recogida de una única muestra de orina en la mañana siguiente, con resultados equiparables a la prueba clásica. Se obtienen valores algo superiores de media (60 mOsm/Kg), aunque se precisa establecer unos adecuados valores de referencia en nuevos estudios [72].

d) Pruebas con estímulo combinado

Son de utilidad para el estudio etiológico de una polidipsia o poliuria graves, cuando el valor de osmolalidad urinaria (UOsm) basal es menor que el correspondiente a la osmolalidad plasmática (SOsm) o cuando V/FGR es superior a 3 ml/100 ml FGR, en pacientes que pueden estar afectados de diabetes insípida nefrogénica o hipofisaria. Consisten en estimular en primer lugar la secreción de la ADH endógena con la restricción hídrica y, posteriormente, administrar ADH exógena o un análogo como la desmopresina [71].

A los pacientes se les suprime la ingesta de líquidos durante siete horas, no debiendo alcanzarse pérdidas de peso superiores al 5 %. Al cabo de este tiempo, se recoge una muestra de orina (U1) y otra de sangre (S1) para medir la osmolalidad, de tal modo que el cociente entre U1Osm y S1Osm debe ser inferior a 1,5 si existe el defecto de concentración grave sospechado. A continuación, se administran 20 µg de desmopresina por vía nasal y se recogen nuevas muestras de orina (U2) y de sangre (S2) cuatro horas después o antes si en algún momento, en las recogidas horarias, se alcanza una densidad de 1014 o mayor. En los casos de diabetes insípida central, el cociente entre los valores de osmolalidad de U2 con respecto a S2 se eleva por encima de 1,5, lo que no ocurre en los pacientes con diabetes insípida nefrogénica.

Existe una prueba similar para casos moderados, en los que el valor de la UOsm basal es mayor que la SOsm o el V/FGR es menor de 3 ml/100 ml FGR, donde se prolonga la restricción hídrica a 15 horas antes de administrar desmopresina y se calcula el porcentaje de incremento de la UOsm con respecto al valor basal. La media de incremento en personas sanas y en casos de enfermedad renal es de alrededor del 10 %, mientras que en el déficit parcial de ADH y en la polidipsia primaria, la media del incremento es de alrededor del 40%. No obstante, algunos casos pueden resultar confusos y precisar nuevos estudios evolutivos.

e) Otras pruebas de estímulo

Aunque no suelen utilizarse en la actualidad, también se puede valorar la concentración renal mediante la administración de una dieta rica en proteínas dada la mayor formación de urea y, por ende, un aumento de la tonicidad de la médula renal. Otra prueba consiste en la medición del aclaramiento negativo de agua libre por medio de una infusión de manitol hipertónico en situación de anti diuresis [68].

6.2. Utilidad clínica

La capacidad de concentración renal es la primera de las funciones renales que se altera y la última que se normaliza en muchos trastornos nefrológicos, aunque defectos leves pueden pasar inadvertidos (Tabla 8). A continuación, se analizan algunos escenarios clínicos frecuentes y de utilidad práctica.

a) Como marcador precoz de enfermedad renal y de la tasa de filtración glomerular

La capacidad de concentración renal también puede servir como marcador indirecto de la tasa de filtración glomerular renal, de tal modo que una capacidad de concentración normal garantiza que la filtración glomerular es, asimismo, normal (Figura 6). En 1934, Alving y Van Slyke evidenciaron una relación directa entre el aclaramiento de urea y la densidad urinaria máxima obtenida con «dieta seca», concluyendo que cuando en una prueba de concentración se obtiene una orina con una densidad de 1026 o más, se puede asumir que la función glomerular renal es normal y que el cálculo del aclaramiento de urea, el disponible en aquella época, podía ser omitido [1][67][68]. En estudios recientes, se ha demostrado que la disminución de la UOsm máxima en relación con la disminución del FGR se acompaña de una disminución de AMP cíclico y acuaporina 2 (AQP2) en orina, incluso en estadios iniciales de enfermedad renal crónica (ERC), aunque se evidencia un aumento de vasopresina (AVP) como mecanismo compensador [73].

En un estudio publicado el año 2015, la alteración más frecuentemente observada en niños con ERC estadio 1 fue el defecto de capacidad de concentración urinaria, superior a la frecuencia de casos con albuminuria incrementada [74]. También se han publicado estudios que analizan la excreción urinaria de AQP como marcador no invasivo de nefropatía diabética [75].

Igualmente resulta de utilidad la valoración del manejo renal del agua en la poliquistosis renal autosómica dominante, donde ya es conocido que la afectación del FGR se produce de forma tardía y que la AVP interfiere en el desarrollo y progresión de los quistes. En población pediátrica, se ha evidenciado una

alteración precoz de la capacidad de concentración renal en un alto porcentaje de pacientes (58 %), que se asocia con la presencia de HTA [76]. Estudios en población adulta, también muestran el hallazgo de una UOsm máxima menor tras estímulo con dieta seca y con desmopresina, una disminución del cociente urea orina/urea plasma, así como unos niveles elevados de vasopresina y su precursor (copeptina), en asociación con un mayor riesgo de progresión [77][78]. De manera similar, en la poliquistosis renal autosómica recesiva y otras ciliopatías como el síndrome de Bardet-Biedl es frecuente el defecto de concentración urinaria y su asociación con una disminución del FGR [79][80].

b) Como marcador de hipertensión de la vía urinaria

La preocupación por la lesión funcional existente en los casos de CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) procede de antiguo. Ya en estudios clásicos se evidenció la reducción de la UOsm máxima, tanto en niños como en adultos, en pacientes con uropatía obstructiva y reflujo vesicoureteral (RVU), así como su normalización progresiva tras la cirugía o la resolución del RVU en muchos casos. En los últimos años, se ha podido comprobar una reducción en la actividad de algunos transportadores tubulares del sodio, en la expresión de los transportadores de urea y en la actividad de las acuaporinas que se expresan en el ducto colector, lo que se traduce en poliuria y pérdida salina [81].

Además, tanto en el RVU como en la uropatía obstructiva puede existir una pérdida asociada de parénquima (displasia renal o cicatrices) que mantenga las alteraciones funcionales renales [82]. No obstante, en medicina pediátrica se observan casos de dilatación de la vía urinaria (DVU) no asociados a pérdida nefronal ni a hipertensión sobre el parénquima renal, es decir, casos no asociados a obstrucción ni a RVU, lo que se conoce como «hidronefrosis primaria» o «megauréter no obstructivo», según la parte de la vía urinaria dilatada. Si bien un pequeño porcentaje de este grupo presenta inicialmente una UOsm máxima reducida, ésta se normaliza progresivamente con la edad en los casos en los que no existe una uropatía o pérdida de parénquima significativa asociadas [1][67][68].

Por ello, aunque el objetivo de la detección prenatal de la DVU es adelantarnos al desarrollo de complicaciones, dada la alta prevalencia de este hallazgo en las ecografías del embarazo (1-4,5 %) y que una minoría de DVU son debidas a procesos con riesgo de deterioro de la función renal, es importante buscar un equilibrio entre realizar un estudio adecuado y provocar las menores molestias posibles al paciente (Figura 7).

c) Como ayuda en el estudio de la localización de la infección urinaria

La localización de la infección (pielonefritis o infección de vías bajas) tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. Aunque los síntomas de enfermedad general y las alteraciones analíticas son más frecuentes en pielonefritis aguda (PNA), también pueden encontrarse en ausencia de lesiones parenquimatosas. Se han realizado estudios con diferentes biomarcadores con resultados controvertidos, por lo que la gammagrafía renal continúa considerándose la prueba aurea para el diagnóstico de PNA en población pediátrica [83].

Desde finales de los años 50, se conoce que las PNA cursan con poliuria de modo transitorio, hallazgos confirmados a nivel experimental y ratificados tanto en adultos como en niños, evidenciando en estudios recientes una UOsm máxima reducida en el 71-87 % de los pacientes pediátricos con PNA confirmada mediante gammagrafía [68]. Aunque el mecanismo exacto es desconocido, se piensa que podría estar localizado en el mecanismo contracorrente por un descenso de la permeabilidad a la urea en el asa de Henle. Además, el uso combinado de la alteración de la UOsm máxima junto a marcadores en suero, como la procalcitonina y la proteína C reactiva, aumenta la rentabilidad diagnóstica para PNA. Por otro lado, la presencia de una UOsm máxima normal es el parámetro más sensible para descartar PNA en pacientes pediátricos con infección urinaria febril [84].

No obstante, existen pacientes con características clínicas y analíticas de PNA, alteración de la concentración urinaria y gammagrafía renal en fase aguda normal, lo que puede deberse a que la inflamación se encuentre localizada exclusivamente en la médula renal [85].

Por otro lado, la elección de las pruebas de imagen en el seguimiento de la población pediátrica con antecedentes de infección urinaria es una de las decisiones más controvertidas que existen. Un protocolo agresivo tiene una alta sensibilidad para diagnosticar RVU y cicatrices, pero conlleva alto coste económico y de radiación con un beneficio cuestionable, ya que el pronóstico depende de la extensión o gravedad de las

cicatrices y de la presencia de hipodisplasia renal, que son más frecuentes en los RVU de alto grado [83][86]. Resulta interesante destacar que aquellos casos con RVU grave presentan un valor de UOsm máxima menor que los pacientes con RVU grado I-III y aquellos con cistografía normal, al igual que se encontraron diferencias en los valores del cociente NAG/Cr en estos tres grupos de pacientes [87]. Por tanto, las pruebas básicas de función renal también suponen una ayuda en la toma de decisiones en la evaluación inicial y seguimiento de los pacientes con infección urinaria por su sensibilidad y no invasividad, accesibilidad y bajo coste [88] (Figura 7).

7. Evaluación de la regulación ácido-base renal

Generalidades

En condiciones normales, el metabolismo genera diariamente ácidos orgánicos volátiles, cuya oxidación produce CO₂ que debe eliminarse por el pulmón, y otros ácidos provenientes principalmente del catabolismo proteico que deben ser eliminados por el riñón. Se estima una carga ácida diaria entre 0,5 y 1 mEq/Kg en adultos y de 1-3 mEq/Kg en niños, debido al crecimiento [89]. El conocimiento de los mecanismos que regulan la homeostasis ácido-base resulta imprescindible para la orientación diagnóstica de los diferentes trastornos, aunque su explicación escapa a los objetivos de este capítulo [90]. No obstante, conviene recordar que la regulación renal se realiza principalmente a través de tres procesos: 1) la reabsorción del bicarbonato (HCO₃⁻) filtrado, 2) la excreción de ácido (o de álcali) y 3) la regeneración de nuevo HCO₃⁻ en el túbulo proximal (síntesis de NH₃) y distal (excreción de NH₄⁺ y acidez titulable), para reemplazar el bicarbonato consumido en el metabolismo [91].

La mayoría del bicarbonato filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal. La regulación final del metabolismo ácido-base se realiza en los túbulos colectores mediante la secreción de hidrogeniones y la regeneración del HCO₃⁻ consumido. Aproximadamente un tercio de los H⁺ secretados van a ser excretados como fosfato monobásico y el resto en forma de amonio (NH₄⁺), siendo por tanto mínima la cantidad de ácido libre que se elimina por la orina y determina su pH (Figura 8) y (Figura 9).

La acidosis tubular renal (ATR) comprende un grupo de enfermedades causadas por la incapacidad del túbulo renal para la reabsorción del HCO₃⁻, la excreción de H⁺ o de ambas, en presencia de un FGR normal o moderadamente disminuido, siendo las formas secundarias más frecuentes en adultos, asociadas a fármacos y tóxicos o a enfermedades hematológicas e inmunológicas [92].

7.1. Pruebas diagnósticas basales

La sospecha de ATR se basa en la presentación clínica y se corrobora con datos bioquímicos en presencia de acidosis metabólica hiperclorémica y ausencia de pérdida extrarrenal de bicarbonato [93].

a) Diagnóstico de la acidosis metabólica hiperclorémica

La acidosis metabólica se define por la reducción primaria de la concentración plasmática de HCO₃⁻ (20-22 mEq/L en lactantes, 22-24 mEq/L en niños y 24-26 mEq/L en adultos), el descenso secundario de la pCO₂ y la tendencia al aumento de la concentración de H⁺ en la sangre [91]. Conviene recordar que la toma de la muestra en sangre venosa es menos exacta y carece de utilidad.

El cálculo del anión gap (AG) en plasma ayuda a estudiar el origen de la acidosis metabólica. Los valores normales oscilan entre 8 y 16 mEq/L, aunque debe tenerse en cuenta que el valor real puede ser infraestimado en pacientes con hipoalbuminemia o hipofosfatemia. Un AG normal se acompaña de hipercloremia e indica una pérdida de bicarbonato del espacio extracelular, bien por pérdidas digestivas o debido a una ATR (Figura 10) y (Figura 11).

b) Determinación del pH urinario. Anión gap, gap osmolal y amonio en orina

Una respuesta fisiológica renal normal a cualquier tipo de acidosis implica una disminución del pH en orina (pH 5,5) y un aumento de la producción y eliminación de amonio, siendo precisa su valoración conjunta para una adecuada interpretación [94].

Respecto a la medida del pH es importante su determinación con un pH metro y en orina recién emitida o refrigerada. No obstante, sin existir un defecto intrínseco de acidificación, es posible observar un pH en orina inapropiadamente elevado en presencia de gérmenes o ante una elevada excreción de amonio, como respuesta adaptativa a la acidosis crónica, así como en orinas diluidas o con baja concentración de sodio (10-20 mEq/L). Por el contrario, es posible observar una adecuada disminución del pH urinario ante situaciones con amoniogénesis disminuida (ATR tipo 4) [95].

Por otro lado, la determinación directa del NH_4^+ en orina no suele realizarse en la mayoría de laboratorios por lo que se puede recurrir a marcadores indirectos de su excreción, como el cálculo del anión gap urinario ($[\text{Na}^+ + \text{K}^+] - \text{Cl}^-$). En caso de pH urinario $>6,5$, el HCO_3^- debe ser incluido en la ecuación: $([\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-])$. En un contexto de acidosis metabólica, la excreción de amonio (y de cloro, para mantener la electroneutralidad) debe aumentar marcadamente si la acidificación renal permanece intacta, resultando en un valor negativo del AG en orina, que varía desde -20 a más de -50 mEq/L. Un AG positivo indica excreción inapropiada de amonio, como ocurre en la ERC, la ATR distal (tipo 1) y en el hipoaldosteronismo (ATR tipo 4) [96] (Figura 11). No obstante, el AG en orina proporciona resultados inexactos de la excreción de NH_4^+ en determinadas situaciones, como en lactantes y recién nacidos, pacientes con cetonuria donde el anión predominante no es el Cl^- y en situaciones de hipovolemia [95][97]. En estos casos puede calcularse el gap osmolal en orina (Osmolalidad - $[2\text{Na}^+ + 2\text{K}^+ + \text{glucosa}/18 + \text{urea}/6]$), que se considera un indicador más fiable de la excreción urinaria de NH_4^+ . Se estima que la excreción de amonio representa la mitad de dicha diferencia entre la osmolalidad medida y calculada, por lo que un gap osmolal en orina menor de 100-150 mOsm/Kg en un paciente con acidosis metabólica establecida sugiere un defecto en la excreción de NH_4^+ [94]. Sin embargo, el gap osmolal en orina parece sobrestimar la cantidad de NH_4^+ excretado y, además, es menos preciso ante la presencia de otros osmoles en orina (etanol, etilenglicol...), por lo que muchos autores recomiendan la medida directa del amonio en orina [95][98]. Actualmente, su determinación resulta sencilla y fiable mediante adaptación del método rutinario de determinación del amonio en plasma; se han publicado valores de referencia en orina de 24 horas en adultos y del cociente urinario $\text{NH}_4^+/\text{creatinina}$ en niños entre 5-17 años [99][100].

La determinación del NH_4^+ resulta de utilidad en la identificación de la ATR distal incompleta, descrita en población pediátrica con CAKUT y retraso de crecimiento y más frecuentemente en adultos asociada a litiasis, nefrocalcinosis, osteopenia/osteoporosis, nefropatías intersticiales y enfermedades autoinmunes; se han descrito variantes patogénicas en heterocigosis de genes asociados a ATR distal en algunos casos [99][101]. Por último, estudios recientes resaltan la importancia de la medida del NH_4^+ en pacientes con ERC y su relación con la progresión del daño renal aún en fase de eubicarbonatemia [100][102].

c) Otras determinaciones en sangre y orina

La frecuencia de hipercalcemia y, sobre todo, de hipocitratemia en casos de ATR distal es muy elevada. Ambos trastornos favorecen la aparición de nefrocalcinosis y la formación de litiasis [91][92]. La hipercalcemia se produce por el efecto de la acidosis metabólica crónica sobre el hueso y la inhibición de la reabsorción distal de Ca^{2+} por parte del canal TRPV5. La hipocitratemia, no siempre evaluada, es consecuencia de la reabsorción proximal de citrato por la disminución del pH de la célula tubular proximal (Figura 12).

En cambio, en la ATR proximal existe un descenso en la reabsorción proximal de citrato, frecuentemente asociado a una disfunción tubular múltiple (síndrome de De Toni-Debré-Fanconi), que debe evaluarse, postulándose igualmente un posible defecto en la amoniogénesis, aunque en menor grado que en la ATR tipo 4 [103].

La ATR tipo 4 se caracteriza por un defecto conjunto en la secreción tubular distal tanto de H^+ como de K^+ , por lo que los pacientes tienen hiperpotasemia como en la ATR distal por defecto de voltaje, siendo de utilidad el cálculo del gradiente transtubular de K^+ (GTTK), que estará disminuido o inapropiadamente normal [91][92] (Tabla 9).

7.2. Pruebas funcionales tubulares proximales

Aunque la integración de los hallazgos analíticos previos junto a la valoración clínica y de los estudios de imagen sugiera el diagnóstico de una ATR, idealmente se recomienda la confirmación molecular para sustentar el consejo genético al paciente y su familia [96]. Además, en ocasiones será preciso la realización de otras pruebas funcionales destinadas a estudiar adecuadamente a nuestros pacientes, entender la fisiopatología y disminuir la incertidumbre, especialmente cuando no se cumplen todas las características de la enfermedad, y/o en espera de los resultados del estudio genético [94][104]. Debe tenerse presente que las ATR primarias son trastornos permanentes que no pueden ser diagnosticados sobre la base de un episodio transitorio de acidosis metabólica y un pH en orina inadecuadamente alcalino, incluso, asociado a talla baja [105].

Reabsorción tubular proximal del bicarbonato

La determinación del umbral renal de reabsorción de bicarbonato es el modo más preciso y elegante de identificar la ATR proximal [94][104]. La prueba requiere la infusión i.v. de HCO_3^- sódico con una concentración de 0,33 mEq/ml, partiendo de una situación de acidosis metabólica o inducida, para producir un incremento progresivo del bicarbonato sérico (2-3 mEq/L por hora) mientras se mide en muestras seriadas, en intervalos de media hora, el HCO_3^- plasmático y urinario, identificando la concentración sérica en la que se inicia la excreción urinaria de bicarbonato lo que coincide con un pH de 6,5-7 en orina. Se considera que existe un defecto en el umbral de reabsorción del bicarbonato cuando es inferior al esperado para la edad [106].

Actualmente, por tanto, debido a la complejidad del procedimiento anterior y para minimizar molestias al paciente, para el estudio de la reabsorción proximal de HCO_3^- se acepta la determinación de la excreción fraccional (véase la sección 5 de este capítulo), que no precisa sondaje vesical [94][104]. En situación de acidosis metabólica, se administra bicarbonato oral o i.v. (3 ml/min/1,73 m²) en función del déficit de bases ($[30 - HCO_3^- \text{ plasmático}] \times \text{peso [kg]} \times 0,3$). Se vacía la vejiga en intervalos de tiempo y cuando la orina tiene un pH superior a 6,5-7, se envía al laboratorio para determinar la creatinina y el HCO_3^- . Se recoge una muestra de sangre para cuantificar la creatininemia y se realiza una gasometría (arterial o capilar) para conocer la bicarbonatemia. Con estos datos, se determina la EF de HCO_3^- : ($[HCO_3^- \text{ orina} \times \text{Scr}] \times 100 / [HCO_3^- \text{ sangre} \times \text{Ucr}]$). En situación de bicarbonatemia normal, no está indicada la realización de una sobrecarga de HCO_3^- .

La EF HCO_3^- normalmente es menor del 3 %. Cuando existe un defecto de acidificación proximal, es mayor del 5 % y, habitualmente, superior al 10-15 % (Tabla 9). Cabe recordar, que este método subestima la posible presencia de dicho defecto, ya que la reabsorción de bicarbonato puede proseguir en zonas distales funcionalmente intactas [92] y que se han descrito casos de disfunción proximal transitoria en lactantes y niños pequeños con ATR distal [107].

Por último, debe indicarse que la determinación de HCO_3^- en orina cuando supera los rangos habituales de la mayoría de equipos de gasometría, puede realizarse mediante un cálculo matemático derivado de la ecuación de Henderson-Hasselbach: ($HCO_3^- = 0,03 \times pCO_2 \text{ orina} \times \text{antilogaritmo [pH orina - pK orina]}$), siendo la constante de ionización (pk) = 6,33 - 0,5 ($Na^+ \text{ orina [mEq/L]} + K^+ \text{ orina [mEq/L]}$) [106].

7.3. Pruebas de acidificación

Las pruebas de acidificación evalúan la capacidad de secreción de H^+ por el túbulo colector mediante estímulos fisiológicos diferentes. Suelen indicarse en pacientes con acidosis metabólica hiperclorémica y

sospecha de ATR y en los pacientes con sospecha de ATR distal incompleta para descartar defectos de acidificación ocultos. Básicamente, existen dos tipos de pruebas, las basadas en una sobrecarga de H^+ y las que estimulan la secreción de H^+ mediante un gradiente eléctrico negativo tubular, lo que se consigue alcanzando concentraciones tubulares elevadas de cloro, HCO_3^- o fosfato [91][104].

Entre las primeras, destaca la prueba clásica de acidificación con cloruro amónico ($CINH_4$), en la que se recogen muestras de orina seriadas durante 4-6 horas tras la administración oral o i.v. de $CINH_4$ y se mide el descenso de pH y el incremento de la excreción de amonio y de acidez titulable [106][108].

Actualmente, debido a la mala tolerancia del $CINH_4$, para el diagnóstico de la ATR se recomiendan la prueba de la furosemida, con o sin estímulo adicional de fludrocortisona, y la sobrecarga oral de bicarbonato más acetazolamida [91][104]. La primera estimula la secreción de H^+ en orina ácida y la segunda en orina alcalina (prueba de la pCO_2 urinaria). Otras pruebas utilizadas para estimular la secreción de H^+ mediante voltaje, son la sobrecarga de cloruro cálcico en orina ácida [109] y la sobrecarga de fosfato en orina alcalina [110].

a) Prueba de acidificación con furosemida

La furosemida reduce la reabsorción de sodio, potasio y cloro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle al inhibir el cotransportador $Na^+-K^+-2Cl^-$ (NKCC2). La contracción de volumen que favorece el diurético estimula la reabsorción de sodio en el ducto colector que se intercambia por H^+ . La secreción de H^+ se estimula, además, por el incremento de la electronegatividad de la luz del túbulo colector a expensas del cloro.

En algunos casos, se observan mareos por hipotensión arterial, por lo que la prueba está contraindicada en situaciones que cursan con contracción del volumen. Previo vaciado de la vejiga, se administra 1 mg/kg de furosemida (40 mg en adultos) por vía oral. El tiempo de duración de la prueba es de cuatro horas, con intervalos horarios para la recogida de las muestras. El menor pH, suele alcanzarse al cabo de la tercera o la cuarta horas, que es cuando se debe producir la contracción de volumen antes citada, debiendo ser inferior a 5,35 [91][104].

La prueba se altera en los pacientes con ATR distal por defecto secretor y en aquellos con defecto de voltaje por la alteración del transporte tubular de sodio. En cambio, la prueba es normal en los pacientes con ATR tipo 4 (Tabla 9). El estímulo para la secreción de H^+ que produce la furosemida es inferior al del $CINH_4$, por lo que los valores de acidez titulable y de amonio son menores que los conseguidos con ese estímulo. Por ello, la valoración de la amoniuria con esta prueba es de difícil interpretación [104].

Con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos en la prueba de acidificación con furosemida e incrementar la secreción de iones H^+ en el ducto colector cortical, se sugiere la utilización combinada con fludrocortisona (1 mg/1,73 m^2). En adultos controles, la amoniuria alcanzada fue de $85 \pm 23 \text{ } \mu\text{mol/min}$ y la acidez titulable $42 \pm 5 \text{ } \mu\text{mol/min}$, reduciéndose el pH urinario a $4,92 \pm 0,1028$ a las tres horas del estímulo [111]. El mineralcorticoide mimetiza la acción de la aldosterona y produce una mayor densidad de los canales epiteliales de sodio (ENaC) en las membranas lumbinales de las células principales, con lo que se incrementa la reabsorción de sodio favorecida por la contracción de volumen y la secreción de amonio por parte de las células intercaladas-alfa con lo que se facilita la secreción de iones H^+ . La acción de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ basolateral, también se incrementa después de la administración del mineralcorticoide, al igual que la de la bomba $H^+ATPasa$, en las células alfa intercaladas [104].

En la práctica diaria, la prueba de furosemida con o sin fludrocortisona posee una alta sensibilidad y podría utilizarse como prueba de cribado inicial de la ATR, pero un resultado anormal debería confirmarse con otra prueba funcional más específica [112][113].

b) Prueba de la pCO_2 urinaria máxima

En situación normal, si existe una suficiente concentración de HCO_3^- urinario en el ducto colector, se induce un gradiente negativo en la luz tubular y se estimula la secreción de iones H^+ con lo que se forma ácido carbónico (H_2CO_3). Puesto que a nivel distal no existe anhidrasa carbónica luminal, al contrario que en el

túbulo proximal, el H_2CO_3 formado se disocia muy lentamente en agua y CO_2 (Figura 13). Si la secreción de iones H^+ es adecuada, la formación de CO_2 , que se mide en forma de pCO_2 en un gasómetro se elevará. Inicialmente, para que la prueba fuera clasificada como normal, la diferencia de gradiente entre la pCO_2 urinaria y la de la sangre debía ser superior a 20-30 mmHg [91][94]. En la actualidad, se considera que basta con que la pCO_2 sea superior a 70 mmHg. Además, para que la prueba sea válida para su interpretación, la bicarbonaturia alcanzada debe ser superior a 80 mEq/L, lo que suele coincidir con un pH urinario superior a 7,4-7,8 [91][104]. Si la prueba no es válida debido a una bicarbonaturia diluida por un defecto en la capacidad de concentración o por un estímulo reducido, se puede repetir la prueba administrando desmopresina de forma simultánea.

La elevada bicarbonaturia necesaria para realizar esta prueba se puede conseguir con diferentes estímulos como bicarbonato sódico oral (4 mEq/Kg) o i.v. (3 ml/min/1,73 m²) o tras administración de acetazolamida (1 g/1,73 m² o 15-20 mg/Kg) para inhibir la anhidrasa carbónica luminal y disminuir así la reabsorción proximal del HCO_3^- (Figura 13). Mediante la asociación de ambos estímulos (bicarbonato + acetazolamida) a mitad de dosis, se consigue una mayor tasa de pruebas válidas y una menor proporción de efectos secundarios, como cefalea, parestesias, vómitos o dolor abdominal [91][104]. Además, en caso de alcanzar una bicarbonaturia >200 mEq/L, se propone aumentar a 40 mmHg la diferencia del gradiente de la pCO_2 para descartar un defecto de acidificación, es decir, que la pCO_2 urinaria sea superior a 80 mmHg [114].

Para las tres modalidades de esta prueba, el procedimiento es el mismo, recomendándose un ayuno de varias horas y una restricción de líquidos a la mitad antes del estímulo. Posteriormente, ayunas hasta finalizar la prueba. Tras el vaciado vesical, se administra el estímulo. Una hora después, los pacientes deben orinar de nuevo. En esta muestra se puede medir la pCO_2 urinaria, aunque, generalmente, se obtienen mejores resultados con la muestra recogida media hora después, es decir, a los 90 minutos de la administración del estímulo [91][104]. Cuando se recogen las muestras, el paciente debe estar lo más cerca posible del laboratorio en el que se encuentra ubicado el gasómetro. Inmediatamente, se extrae parte de la orina mediante una jeringa sin que quede ninguna burbuja de aire en su parte superior. Se sella con un tapón (jeringa de gases) o una aguja que se dobla para impedir la salida de gas. La orina se introduce en un gasómetro del mismo modo como se hace con las muestras de sangre, aunque debe configurarse para tal fin, siendo recomendable igualmente una calibración reciente para una mayor exactitud en la medición de la pCO_2 . El resto de la muestra urinaria debe destinarse a determinar la concentración de Na^+ y K^+ para calcular el HCO_3^- en orina, según se ha indicado anteriormente y si el gasómetro no la oferta. El pH urinario se indica en la gasometría, pero también, se puede medir con un pH metro.

La prueba tiene una alta especificidad y sensibilidad para detectar un defecto en la secreción de protones en los pacientes con ATR distal, aunque la prueba es normal en los casos de ATR por defecto de permeabilidad (retrodifusión de hidrogeniones) observado tras la administración de anfotericina B y en pacientes con ATR distal autosómica dominante [115], si bien, en estos casos existirán probablemente otros marcadores sensibles de acidosis, como la hipocitraturia. Por otro lado, se han notificado algunos casos en los que la pCO_2 en la orina es baja pero la excreción de NH_4^+ se incrementa adecuadamente, pudiendo requerir la realización de otras pruebas como la sobrecarga de fosfato [91][94] (Tabla 9).

Tablas

Tabla 1. Ecuaciones utilizadas para el cálculo del Filtrado Glomerular estimado

Ecuación	Edad	Biomarcador	Recomendación	Accessible en
Cockcroft y Gault (1976)	Adultos	Creatinina	No utilizar	
MDRD (1999)	Adultos	Creatinina	No utilizar	https://qxmd.com/calculate/calculator_872/egfr-using-updated-mdrd-equation-2006
CKD-EPI (2009)	Adultos	Creatinina	Utilizar sin el factor raza	https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate-calculators/historical
CKD-EPI (2021)	Adultos	Creatinina, Cistatina C	No utilizar	https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
Schwartz (1976)	Niños	Creatinina	No utilizar	
Schwartz (2009)	Niños	Creatinina, Cistatina C	Más sencilla de utilizar “a pie de cama”	https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed
Schwartz (2012)	Niños	Creatinina, Cistatina C	Utilizar ajustando la Cistatina C	https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed
Pottel (2012)	Niños	Creatinina	Utilizar	
Pottel FAS (2016)	Adultos y niños	Creatinina	Especialmente en adolescente	https://kulak.kuleuven.be/egfr_calculator/
CKiD U25 (2021)	Adultos y niños	Creatinina	Especialmente en adolescentes con ERC no leve	https://ckid-gfrcalculator.shinyapps.io/eGFR/#
EKFC (2021)	Adultos y niños	Creatinina	Especialmente en adolescentes	https://ekfccalculator.pages.dev/?value=13&value=1&value=1&value=#results
CKD-EPI (2012)	Adultos	Creatinina, Cistatina C	Utilizar para cálculos basados en Cistatina C	https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
EKFC (2023)	Adultos y niños	Creatinina, Cistatina C	Especialmente en adolescentes	https://ekfccalculator.pages.dev/?value=13&value=1&value=1&value=#results

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease study. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology. FAS: Full Age Spectrum. CKiD U25: Chronic Kidney Disease in Children under 25. EKFC: European Kidney Function Consortium.

Tabla 1.

Tabla 2. Valores de referencia más usualmente utilizados de los cocientes urinarios [3]

	Adultos	Edad (niños)	Niños
Calcio/creatinina	<0,21 mg/mg	0-6 meses 7-12 meses 12-24 meses 2-4 años >4 años	<0,8 mg/mg <0,6 mg/mg <0,5 mg/mg <0,28 mg/mg <0,20 mg/mg
Magnesio/creatinina	0,07 ± 0,02 mg/mg	> 1 año	0,21 ± 0,1 mg/mg
Citrato/creatinina	>250 mg/g	0-5 años >5 años	>420 mg/g >250 mg/g
Oxalato/creatinina*	3-39 mmol/mol	0-6 meses 7-24 meses 2-4,9 años 5 años 9 años 12 años 14 años	77-325 mmol/mol 38-132 mmol/mol 18-98 mmol/mol 22-70 mmol/mol 12-70 mmol/mol 16-53 mmol/mol 10-64 mmol/mol
NAG/creatinina	2,32 ± 1,24 U/g	0-3 meses 3-6 meses 6m-2años 2-6 años >6 años	<46 U/g <20 U/g <11 U/g <9,8 U/g <6,3 U/g
β ₂ -microglobulina/ creatinina	62,9 ± 30,3 µg/g	<2 años 2-6 años >6 años	280 ± 187 µg/g 156 ± 77 µg/g 126 ± 107 µg/g
Albúmina/ creatinina**	<3 µg/µmol	Recién nacido 1-3 meses 4-6 meses 7-23 meses 2-4 años >4 años	<24,95 µg/µmol <17,16 µg/µmol <10,98 µg/µmol <4,14 µg/µmol <3,29 µg/µmol <3 µg/µmol

NAG: N-acetilglucosaminidasa.

*Para obtener el resultado en mmol/mol se usa la siguiente fórmula: (UOx (mg/l) x 128,4)/Ucr (mg/dl).

**Para obtener el resultado en µg/µmol se usa la siguiente fórmula: [UAlbúmina (mg/dl) x 1000] / [Ucr (mg/dl) x 8,84]; 3 µg/µmol equivalen aproximadamente a 30 mg/g.

*Tabla 2.***Tabla 3.** Valores de referencia de los aclaramientos o excreciones fraccionales (EF) más comúnmente utilizados [3]

	Adultos	Niños
EFNa (%)	0,73 ± 0,27	0,63 ± 0,21
EFK (%)	10,14 ± 0,27	8,43 ± 3,24
EFCl (%)	0,90 ± 0,34	0,84 ± 0,27
EFÚrico (%)	7,25 ± 2,98	1-7 años 11-17 >5 años 7,22 ± 2,77
TRP (%)	87,33 ± 4,33	0-1 meses 74,71 ± 6,72 4-6 meses 80,84 ± 7,85 6-12 meses 84,85 ± 2,44 1-2 años 85,63 ± 4,45 3-4 años 91,05 ± 4,71 >5 años 92,56 ± 2,30

TRP: Reabsorción tubular de fosfato.

Tabla 3.

Tabla 4. Orientación diagnóstica de diversas anomalías del metabolismo del ácido úrico a partir de los valores de la uricemia y de su excreción fraccional [3]

	Excreción fraccional	Diagnóstico probable
Hipouricemia	Reducida	Xantinuria
Hipouricemia	Elevada	Hipouricemia de origen tubular renal
Hiperuricemia	Reducida	Gota
Hiperuricemia	Elevada	Aumento en la ingesta o en la producción de purinas

Tabla 4.

Tabla 5. Orientación diagnóstica de diversas anomalías del metabolismo del fosfato a partir de los valores de la fosfatemia y de su reabsorción tubular (TRP) [3]

	Eliminación de fosfato	Diagnóstico probable
Hipofosfatemia	Reducida (TRP elevada)	Déficit de fosfato
Hipofosfatemia	Elevada (TRP reducida)	Tubulopatía con pérdida renal de fosfato Hiperparatiroidismo primario
Hiperfosfatemia	Reducida (TRP elevada)	Hipoparatiroidismo
Hiperfosfatemia	Elevada (TRP reducida)	Enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo secundario

Tabla 5.

Tabla 6. Valores de referencia de la eliminación urinaria de solutos en orina de 24 horas [3]

	Adultos	Niños
Calcio	$2,4 \pm 0,8$ mg/Kg/día	$2,38 \pm 0,7$ mg/Kg/día
Hipercalciuria	>4 mg/Kg/día	>4 mg/Kg/día
Magnesio	>50 mg/día	$2,10 \pm 1,1$ mg/Kg/día
Ácido Úrico	620 ± 75 mg/día	520 ± 147 mg/día/1,73m ²
Oxalato	<44 mg/día	$36,9 \pm 13,7$ mg/día/1,73m ²
Citrato	>320 mg/día	$9,62 \pm 4,05$ mg/día/1,73m ²
Cistina	<200 mg/día	

Tabla 6.

Tabla 7. Valores de normalidad de osmolalidad urinaria máxima según la edad [68][71]

Edad	N	Media \pm DS	Rango	Percentil 5
0-7 días	17	542,8 \pm 49,7	-	
8-30 días	11	619,5 \pm 80,6	-	
1-3 meses	17	698,8 \pm 99,3	532-882	532
3-6 meses	31	722,9 \pm 100,1	600-933	616
6-9 meses	32	805,2 \pm 105,2	635-1048	645
9-12 meses	17	894,8 \pm 131,3	740-1178	740
>12 meses	-	> 800	-	

*Tabla 7.***Tabla 8.** Causas asociadas a alteración de la capacidad de concentración renal [68]

Tubulopatías
ERC y trasplante renal
Nefropatías quísticas y hereditarias: poliquistosis, nefronoptosis, NTIAD...
Pielonefritis aguda
Pérdida de parénquima renal funcional: displasia renal, nefropatía cicatricial
Hipertensión de la vía urinaria: RVU, uropatía obstructiva
Otras malformaciones urinarias: megacaliosis
Nefrocalcinosis e hipercalcemia idiopática
Anomalías metabólicas: hipercalcemia, déficit de potasio
Fármacos: litio, anfotericina B, glucocorticoides
Enfermedades no renales: drepanocitosis, leishmaniasis, hipertiroidismo

* ERC: Enfermedad renal crónica. NTIAD: Nefropatía túbulo intersticial autosómico dominante.

RVU: reflujo vesicoureteral

Tabla 8.

Tabla 9. Diagnóstico diferencial de la ATR según pruebas de laboratorio [91][94]

	ATR (tipo 1)	ATR (tipo 2)	ATR tipo 3 [§]	ATR tipo 4
Con acidosis metabólica				
AG plasma	Normal	Normal	Normal	Normal
Potasio plasma	Normal/bajo [†]	Normal/bajo	Normal/bajo	Alto
pH orina mínimo [*]	>5,5	<5,5	>5,5	<5,5
AG orina [*]	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
NH ₄ ⁺ orina	Bajo	Normal [§]	Bajo	Bajo
Respuesta a pruebas funcionales				
EF bicarbonato	<5 % [#]	>10-15 %	>5 %	>5-10 %
pH orina mínimo (F+F)	>5,5	<5,3	>5,5	<5,3
pCO ₂ orina – pCO ₂ sangre	<20-30 [^]	>20-30	<20-30 ^{^^}	>20-30

AG: Anión gap. EF: Excreción fraccional. F+F: Prueba de furosemida con o sin fludrocortisona.

[§]Forma mixta de ATR asociada a defectos del gen *CAII*, que codifica la anhidrasa carbónica intracelular y se asocia a osteopetrosis, calcificaciones cerebrales y retraso mental. [†]Hay formas de ATR distal con hiperpotasemia. ^{*}Limitaciones diagnósticas en determinadas situaciones fisiológicas (ver texto). [§]También se postula un posible defecto en la aminogénesis. [#]En algunos casos de ATR distal, la EFHCO₃⁻ puede estar elevada. Si HCO₃⁻ orina >200 mEq/L, la diferencia de la pCO₂ (orina – sangre) debe ser >40 mmHg para descartar un defecto de acidificación distal. [^]Puede ser normal en la ATR por defecto de permeabilidad y en pacientes con ATR distal autosómica dominante. ^{^^}Hay casos publicados con respuesta normal tras estímulo con bicarbonato y acetazolamida.

Tabla 9.

Figuras

Figura 1. Correlación entre la calciuria expresada en mg/kg/día y el cociente calcio/creatinina, tal y como se reveló en el artículo original de Nordin [30]

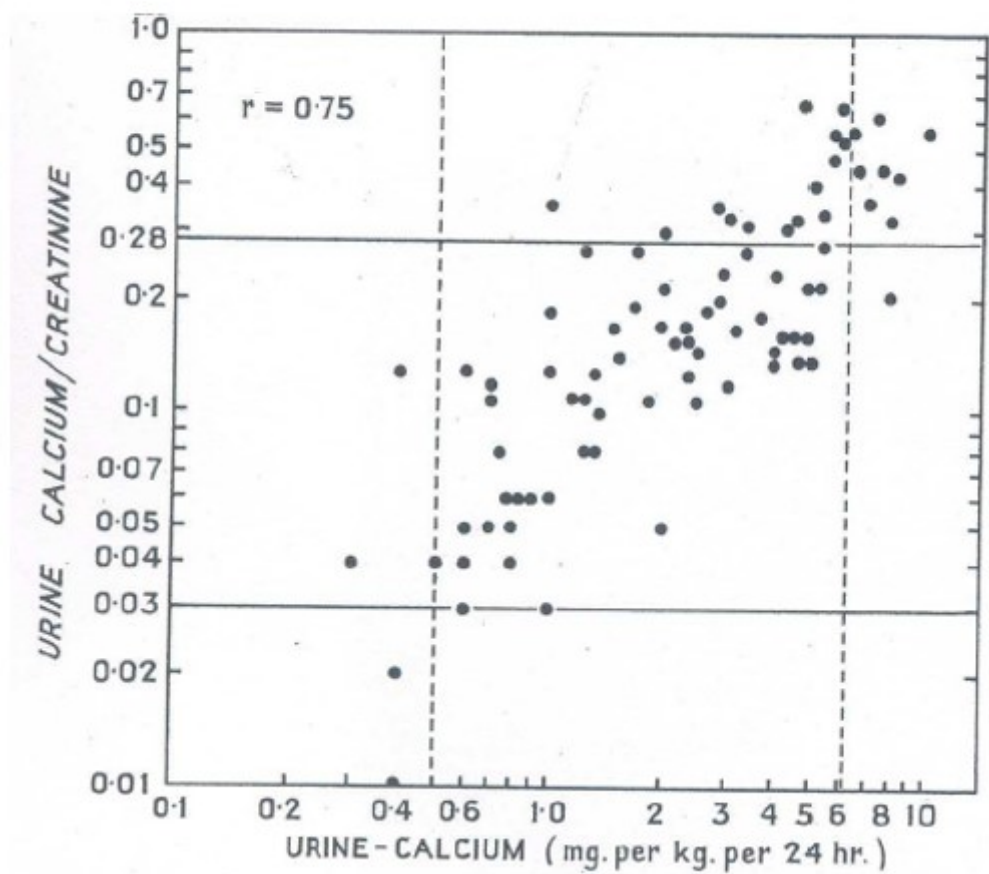


Figura 1.

Figura 2. Desarrollo de una fórmula de excreción fraccional (en este caso, la de Na⁺)



Figura 2.

Figura 3. Nomograma de Walton y Bijvoet destinado a estimar el TmPO_4 relacionado con el FGR (TmPO_4/FGR) en adultos con un FGR mayor de 40 ml/min [57]

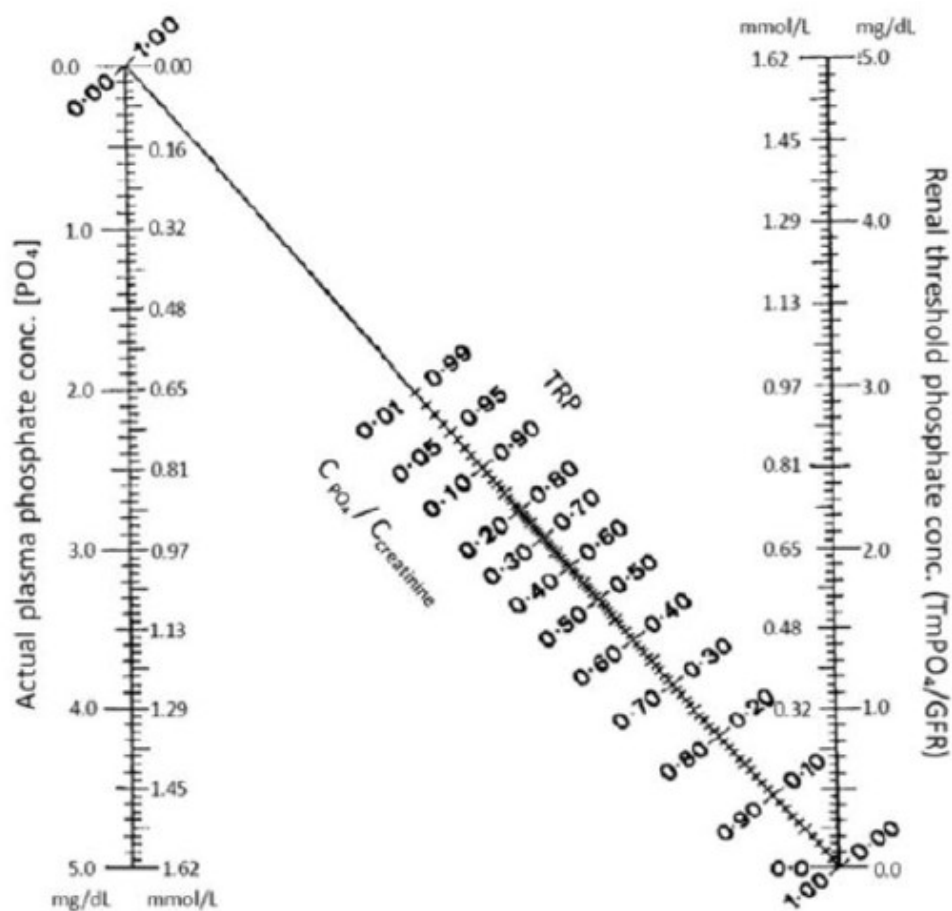


Figura 3.

Figura 4. El coeficiente de correlación (r) entre los valores del TRP y del *percent tubular reabsorption of phosphate* (calculado a partir de los valores de fosfatemia y del TP/FGR) es lineal ($p = 0,01$; $n = 84$) [62]

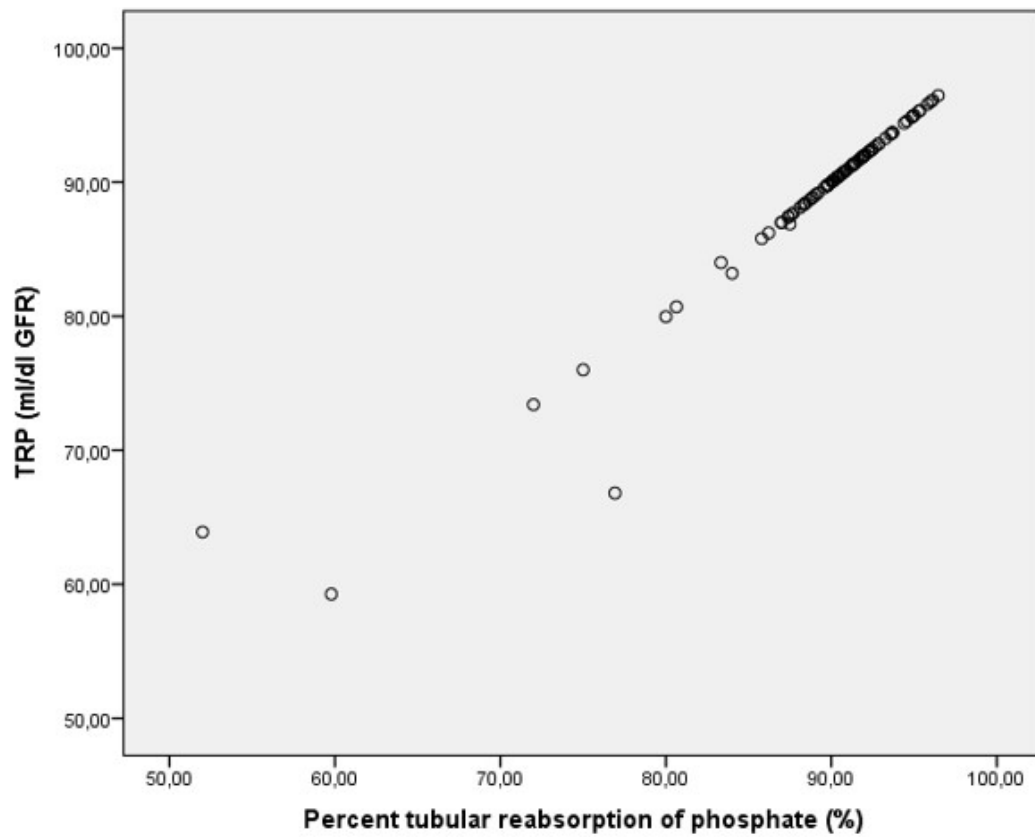


Figura 4.

Figura 5. Modelo simplificado del mecanismo de concentración urinaria [1][68]

Para crear un intersticio medular hipertónico es necesaria una adecuada función de todos los transportadores tubulares de sodio como, por ejemplo, NHE3 (type 3 Na^+/H^+ exchanger), NaPi-2 , (type 2 Na-Pi cotransporter), BSC-1 (type 1 bumetanide-sensitive Na-K-2Cl cotransporter) o TSC (thiazide-sensitive cotransporter) en el lado luminal tubular. Un defecto en su función produciría una pérdida salina con pérdida acompañada de agua que originaría un intersticio medular menos hipertónico. Además, es necesaria una adecuada función de los transportadores de urea (UT-A1, UT-A2, UT-A3) para incrementar la osmolalidad del intersticio medular. En presencia de ese intersticio hipertónico, la vasopresina puede concentrar la orina gracias al estímulo que ejerce en las acuaporinas (AQP), lo que permite que el contenido de la luz tubular se equilibre con el intersticio medular hipertónico.

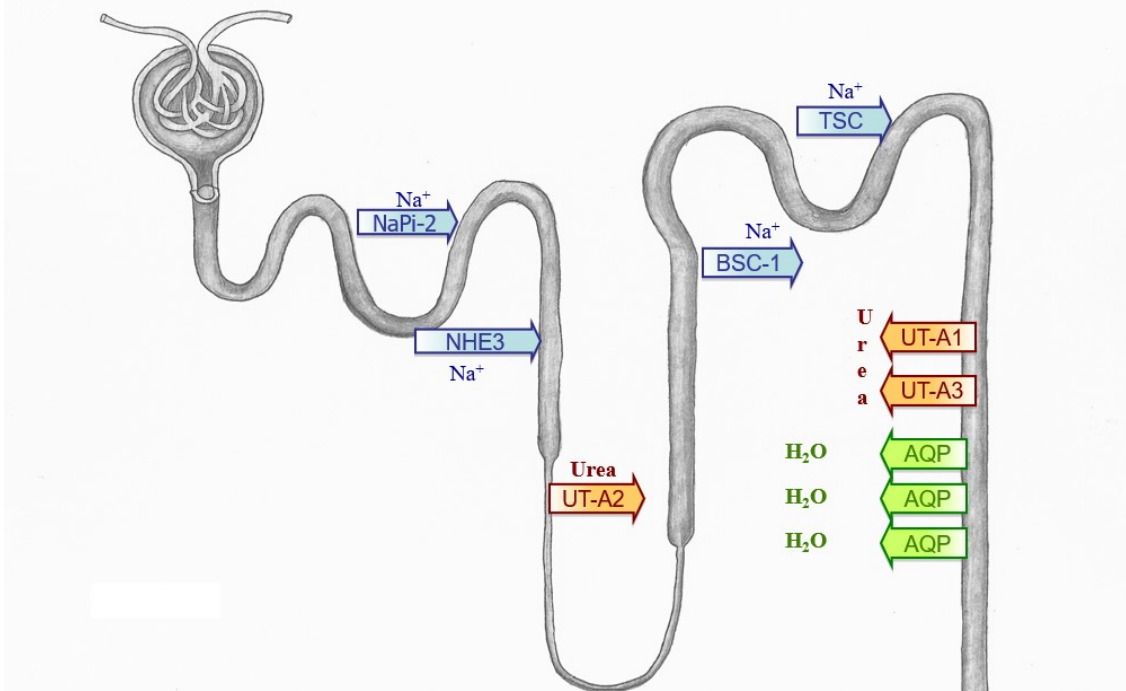


Figura 5.

Figura 6. Correlación directa entre el FGRe y la osmolalidad urinaria máxima tras estímulo con desmopresina ($r: 0,63$; $p < 0,001$). Obsérvese que la dispersión de los valores es mayor cuando el FGR es normal que cuando está reducido [1][68]

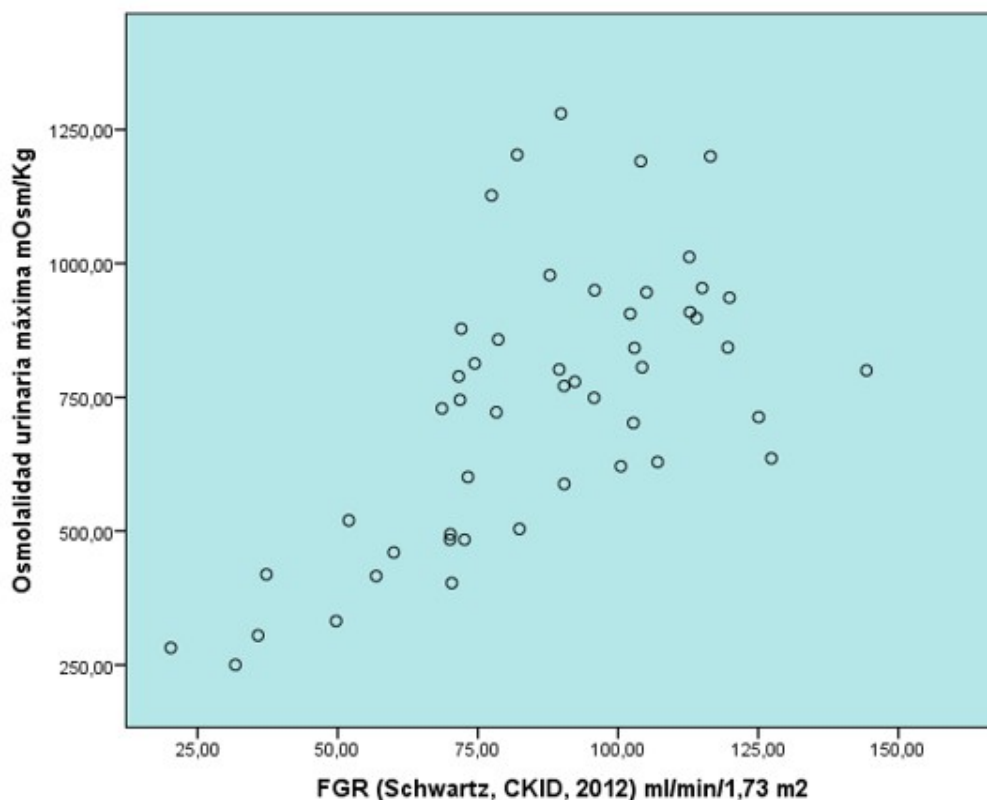
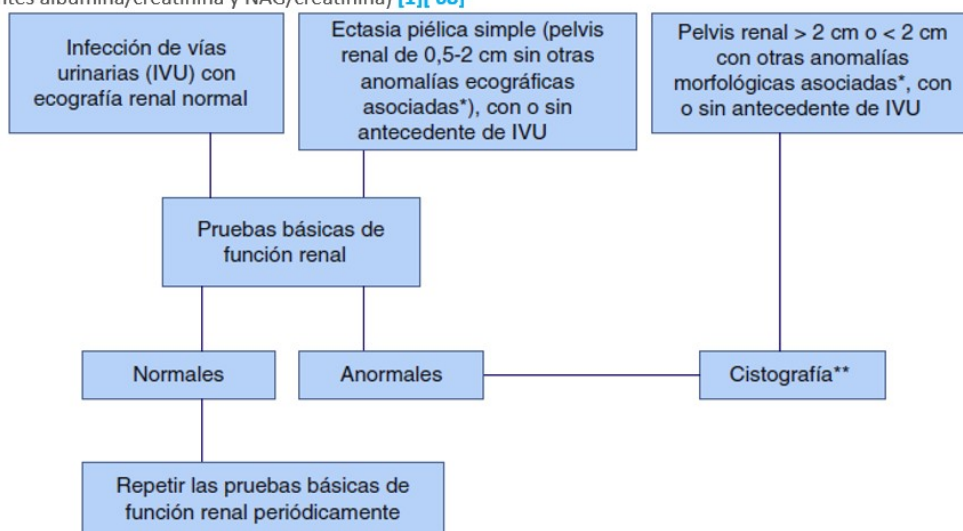


Figura 6.

Figura 7. Propuesta de un algoritmo destinado a solicitar una cistografía en niños con infección urinaria y/o CAKUT a partir de ciertos datos morfológicos ecográficos y de las pruebas básicas de estudio de la función renal (UOsm máxima y cocientes albúmina/creatinina y NAG/creatinina) [1][68]



* Cicatrices renales, riñones atróficos o hipodisplásicos, dilatación ureteral o ureteroceles

** Preferentemente, cistosonografía

Figura 7.

Reabsorción proximal de HCO_3^- y secreción de H^+ . En el túbulo proximal se produce la reabsorción del 80-90 % del bicarbonato filtrado a través de unos mecanismos de transporte que incluyen la función de un intercambiador Na^+/H^+ en la membrana luminal (NHE3) y de un cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ en la membrana basolateral (NBCe-1). La anhidrasa carbónica de acción luminal (AC IV) es fundamental para el funcionamiento paralelo de estos dos transportadores. Esta anhidrasa carbónica es genética y estructuralmente diferente de la anhidrasa carbónica intracelular (AC II). Gracias a la acción de AC IV, $\text{CO}_2/\text{H}_2\text{O}$ se disocia rápidamente en H_2O y CO_2 . Éste, entra en la célula y debido a la acción de AC II vuelve a formar H_2CO_3 que se disocia en H^+ (vuelve a secretarse hacia la luz tubular) y HCO_3^- (pasa a los capilares peritubulares debido a la acción de NBCe1).

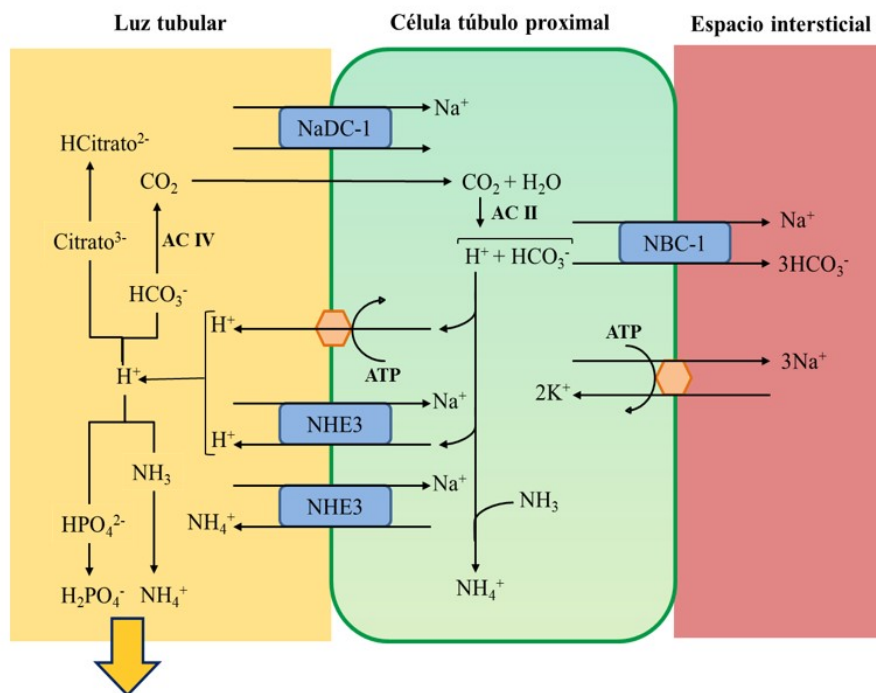


Figura 9. Esquema de acidificación en la célula α -intercalada del túbulo colector cortical.

Las células secretoras de ácido o células intercaladas alfa excretan H^+ por medio de la ATPasa vacuolar (H^+ -ATPasa) y la H^+ - K^+ -ATPasa. Ésta última sirve, también, para la preservación del ion durante la deficiencia de potasio. A partir de CO_2 y H_2O , reacción catalizada por la anhidrasa carbónica intracelular tipo II, se provee H^+ para la H^+ -ATPasa y HCO_3^- para el intercambiador basolateral Cl^- - HCO_3^- (AE1). La excreción de NH_4^+ en el ducto colector requiere de, al menos, dos pasos, a saber, ingreso basolateral y excreción luminal. El ingreso de amonio hacia la célula en el lado basolateral se produce mediante el cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC1) y la Na^+ - K^+ -ATPasa. En ambos casos, el NH_4^+ puede ser transportado en lugar de potasio. La membrana luminal tiene una alta permeabilidad para NH_3 . Las proteínas RhCG presentes en la membrana luminal y en la membrana basolateral participan en el transporte de NH_4^+/NH_3 .

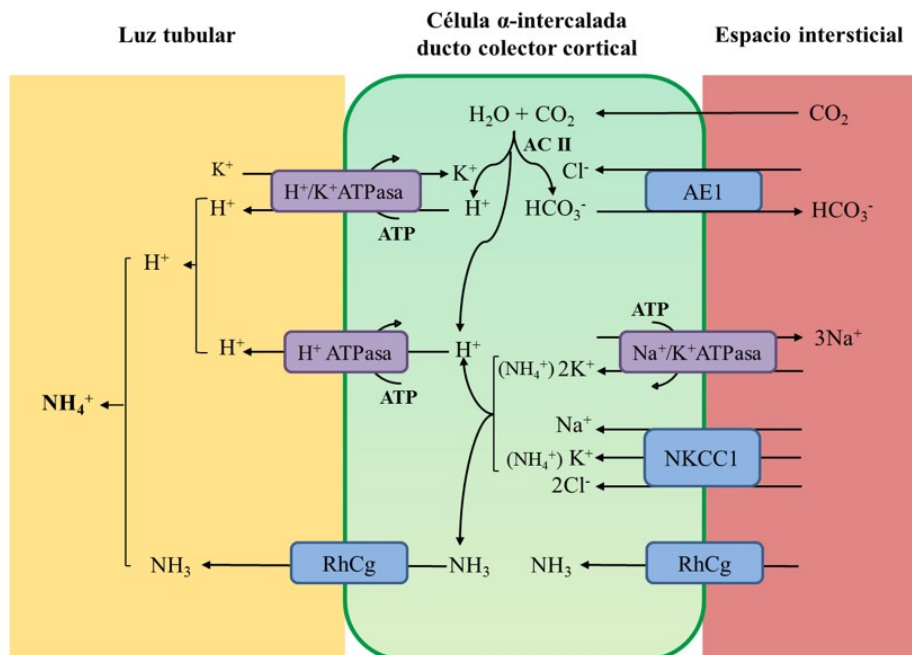


Figura 9.

Normal

Normal

ATR

Anión Gap (hiato aniónico): $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$

Figura 11. Algoritmo diagnóstico de la acidosis metabólica [91]

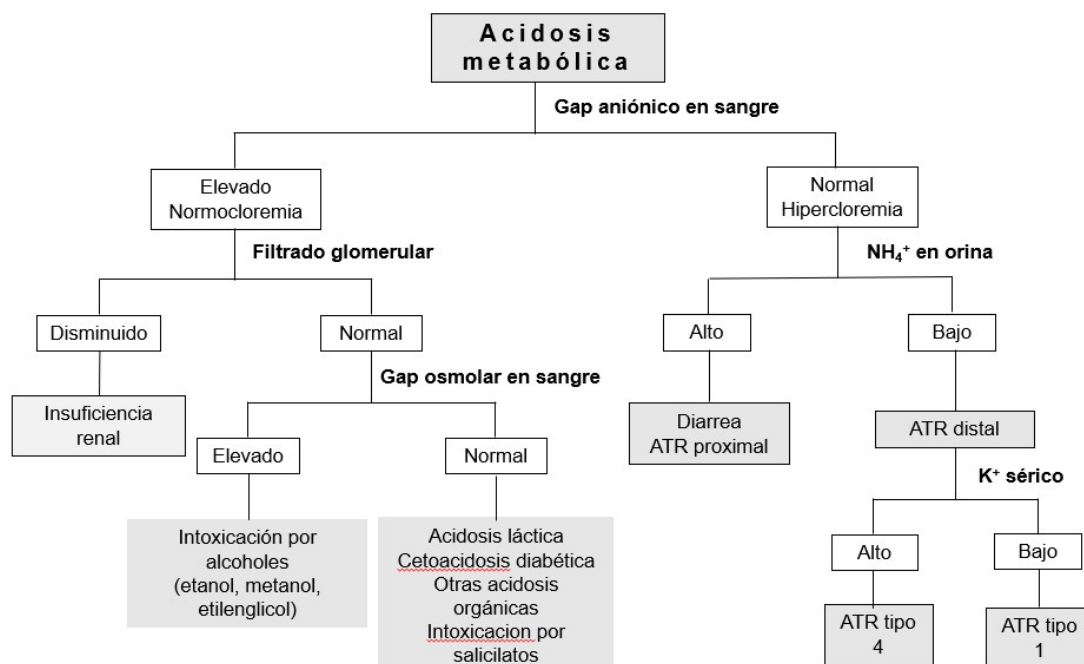


Figura 11.

Figura 12. La hipocitraturia como marcador de acidosis metabólica.

El citrato es un marcador muy sensible de acidosis metabólica. Cuando el pH de la célula tubular proximal se reduce, se estimula la actividad del cotransportador de dicarboxilatos NADC1 (*sodium-dicarboxylate cotransporter 1*), localizado en la membrana apical del túbulo proximal. El NADC1 es un transportador electrogénico acoplado a la reabsorción de Na^+ . La consecuencia de una mayor reabsorción tubular es la hipocitraturia. Gran parte del metabolismo del citrato y, secundariamente su reabsorción tubular, depende de la acción de la ATP citrato liasa y de la aconitasa mitocondrial, cuya actividad está aumentada en situaciones de sobrecarga ácida, que lo transforman en isocitrato para entrar en el ciclo de Krebs, con lo que se produce una mayor cantidad de CO_2 que pasa al citoplasma celular

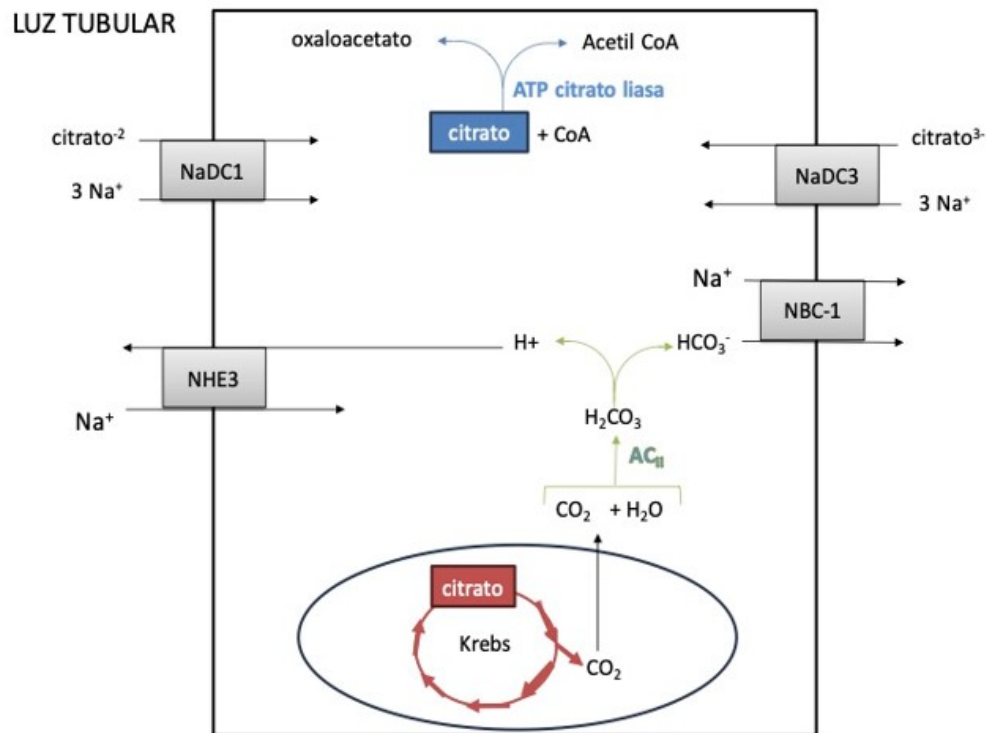


Figura 12.

Figura 13. Mecanismo de formación de CO₂ en el ducto colector en la prueba de la pCO₂ urinaria máxima tras sobrecarga oral de bicarbonato más acetazolamida

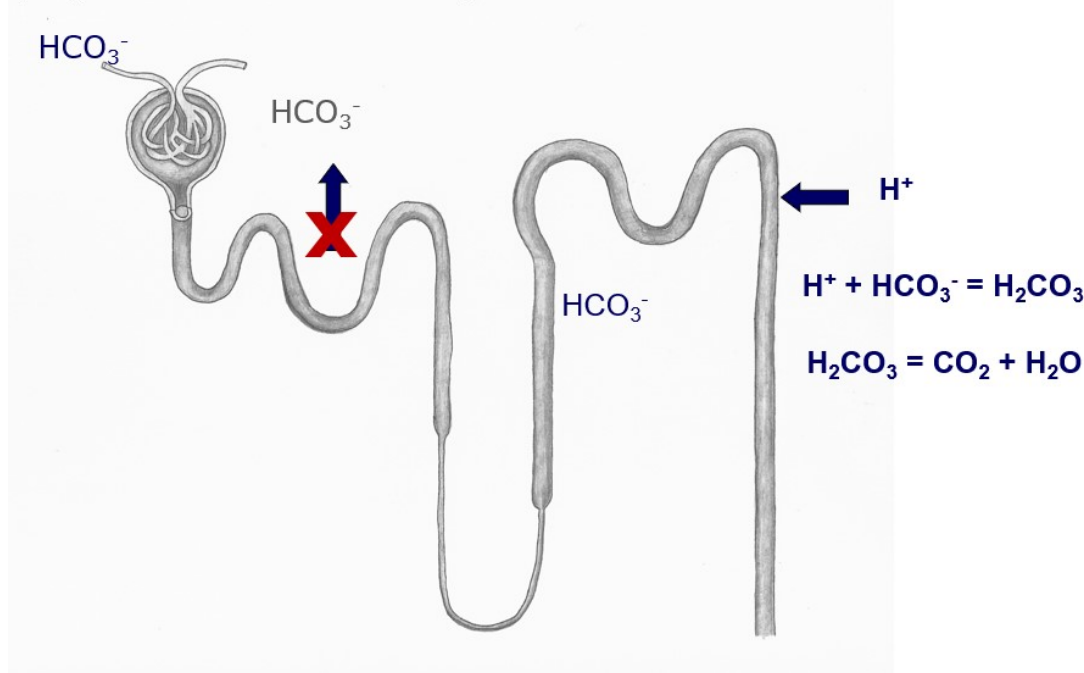


Figura 13.

Referencias bibliográficas

- 1 . García Nieto VM, Luis Yanes MI, Arango Sancho P, Sotoca Fernández JV. Usefulness of basic renal function tests in decision-making in children with loss of renal parenchyma and/or dilation of the urinary tract. *Nefrología* 2016; 36:222-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nefrolog%C3%ADa+2016%3B+36%3A222-31>
- 2 . Fraga GM, Montañés R, Gracia S. Evaluación de la función glomerular renal. En: Exeni R, García-Nieto V, Medeiros M, Santos F, eds. *Nefrología Pediátrica*. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo 2021, pp. 105-116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=105-116>
- 3 . Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En: *Nefrología Pediátrica*, 2ª ed. García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B, eds. Madrid: Aula Médica 2006, pp. 39-49
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=39-49>
- 4 . Ferrando Monleón S. Cuantificación del filtrado glomerular renal. En: Hernández Marco R, García-Nieto V, Fons Moreno J, eds. *Evaluación de la Función Renal y Tubulopatías*. Madrid: Comunicación y Ediciones Sanitarias 2021, pp. 15-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15-32>
- 5 . Luis-Lima S, Gaspari F, Negrín-Mena N, Carrara F, Díaz-Martín L, Jiménez-Sosa A et al. Iohexol plasma clearance simplified by dried blood spot testing. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Sep 1;33:1597-1603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2018+Sep+1%3B33%3A1597-1603>
- 6 . Inker LA, Levey AS. New GFR-estimating equations for children and young adults in North America and Europe. *Kidney Int*. 2021 Apr;99:808-811.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2021+Apr%3B99%3A808-811>
- 7 . Lao K, Sykes E, van Wijk XMR, Li J, Williams J, Gherasim C, et al. Large inter-assay difference of serum creatinine in pediatric population: a threat to accurate staging of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2022 Mar;37:677-681. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0>

- 8 .** Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen B et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:798-806.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2016%3B+31%3A798-806>
- 9 .** Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephron+1976%3B+16%3A31-41>
- 10 .** Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ann+Intern+Med+1999%3B+130%3A461>
- 11 .** Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro A, Feldman H et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ann+Intern+Med+2009%3B+150%3A604>
- 12 .** Delgado C, Baweja M, Crews DC Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA et al. A unifying approach for GFR estimation: recommendations of the NKF-ASN task force on reassessing the inclusion of race in diagnosing kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32:2994-3015.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2021%3B+32%3A2994-3015>
- 13 .** KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1;150
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+Suppl+2013%3B+3%3A1%E2%80%93150>
- 14 .** KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024; 105:S117-S314.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2024%3B+105%3AS117-S314>
- 15 .** Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 2021; 385:1737;1749.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N+Engl+J+Med+2021%3B+385%3A1737%E2%80%931749>
- 16 .** Delanaye P, Schaeffner E, Cozzolino M, Langlois M, Plebani M, Ozben T et al. The new, race-free, Chronic Kidney Disease Epidemiology Consortium (CKD-EPI) equation to estimate glomerular filtration rate: is it applicable in Europe? A position statement by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chem Lab Med* 2023; 61:44-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+Chem+Lab+Med+2023%3B+61%3A44-47>
- 17 .** Gansevoort RT, Anders H-J, Cozzolino M, Fliser D, Fouque D, Ortiz A et al. What should European nephrology do with the new CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant* 2022; 38:1-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=What+should+European+nephrology+do+with+the+new+CKD-EPI+equation%3F+Nephrol+Dial+Transplant+2022%3B+38%3A1-6>
- 18 .** Schwartz G, Haycock G, Edelmann C, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259-263.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pediatrics+1976%3B+58%3A259-263>
- 19 .** Schwartz G, Muñoz A, Schneider M, Mak R, Kaskel, Warady B et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:629-637.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2009%3B+20%3A629-637>
- 20 .** Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatric Nephrol* 2012; 27:973-979.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pediatric+Nephrol+2012%3B+27%3A973-979>
- 21 .** Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen B et al.. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:798-806.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephrol+Dial+Transplant+2016%3B+31%3A798-806>

- 22** . 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; 99:948-956.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2021%3B+99%3A948-956>
- 23** . Nyman U, Björk J, Berg U, Bökenkamp A, Dubourg L, Goffin K et al. The Modified CKiD Study Estimated GFR Equations for Children and Young Adults Under 25 Years of Age: Performance in a European Multicenter Cohort. *Am J Kidney Dis*. 2022 Dec;80:807-810.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2022+Dec%3B80%3A807-810>
- 24** . Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, et al. Development and validation of a modified full age spectrum creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate: a cross-sectional analysis of pooled data. *Ann Intern Med* 2021; 174:183;191.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ann+Intern+Med+2021%3B+174%3A183%E2%80%93191>
- 25** . Inker L, Schmid C, Tighiouart H, Eckfeldt J, Feldman H, Greene T et al.. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *New England Journal of Medicine* 2012;367:20-29.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=New+England+Journal+of+Medicine+2012%3B367%3A20-29>
- 26** . Pottel H, Björk J, Rule AD, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L et al. Cystatin C-based equation to estimate GFR without the inclusion of race and sex. *N Engl J Med* 2023; 388:333;43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N+Engl+J+Med+2023%3B+388%3A333%E2%80%9343>
- 27** . Schwartz G, Schneider M, Maier P, Moxey-Mims M, Dharnidharka V, Warady B et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int* 2012; 82:445-453.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2012%3B+82%3A445-453>
- 28** . Schwartz GJ, Cox C, Seegmiller JC, Maier PS, DiManno D, Furth SL et al. Recalibration of cystatin C using standardized material in Siemens nephelometers. *Pediatr Nephrol*. 2020 Feb;35:279-285.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=2020+Feb%3B35%3A279-285>
- 29** . Hodgkinson A, Pyrah LN. The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Br J Surg* 1958; 46:10-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Br+J+Surg+1958%3B+46%3A10-18>
- 30** . Nordin BEC. Assessment of calcium excretion from the urinary creatinine ratio. *Lancet* 1959; 2:368-371.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+1959%3B+2%3A368-371>
- 31** . Waikar SS, Sabbiseti VS, Bonventre JV. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2010; 78:486-494.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2010%3B+78%3A486-494>
- 32** . Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1543-1546.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N+Engl+J+Med+1983%3B+309%3A1543-1546>
- 33** . Stapleton FB, Kroovand RL. Stones in childhood. En: *Kidney stones. Medical and surgical management*. Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996, pp. 1065-1080. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1065-1080>
- 34** . Monge M, García-Nieto VM, Domenech E, Barac-Nieto M, Muros M, Pérez-González E. Study of renal metabolic disturbances related to renal lithiasis at school age in very-low-birth-weight children. *Nephron* 1998; 79:269-273. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephron+1998%3B+79%3A269-273>
- 35** . Srivastava T, Winston MJ, Auran A, Alon US. Urine calcium/citrate ratio in children with hypercalciuric stones. *Pediatr Res* 2009; 66:85-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pediatr+Res+2009%3B+66%3A85-90>

- 36** . Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:403-413.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pediatr+Nephrol+2010%3B+25%3A403-413>
- 37** . Hodgkinson A. The aetiology and treatment of urinary calculus. *Postgrad Med J* 1964; 40:130-135.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Postgrad+Med+J+1964%3B+40%3A130-135>
- 38** . Höbarth K, Hofbauer J. Value of routine citrate analysis and calcium/citrate ratio in calcium urolithiasis. *Eur Urol* 1991; 19:165-168. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+1991%3B+19%3A165-168>
- 39** . Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. Simple test to evaluate the risk of urinary calcium stone formation. *Clin Chim Acta* 1997; 263:43-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+Chim+Acta+1997%3B+263%3A43-55>
- 40** . García Nieto VM, Pérez Bastida XI, Salvador Cañibano M, García Rodríguez VE, Monge Zamorano M, Luis Yanes MI. Quantification of the risk of urinary calcium stone formation in the urine collected at 2 times of the day in a group of children studied to rule out prelitiasis. *Nefrologia* 2018; 38:267-272.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0>
- 41** . Simkin PA, Hoover PL, Paxson CS, Wilson WF. Uric acid excretion: Quantitative assessment from spot, midmorning serum and urine samples. *Ann Intern Med* 1979; 91:44-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ann+Intern+Med+1979%3B+91%3A44-47>
- 42** . Stapleton FB, Nash DA. A screening test for hyperuricosuria. *J Pediatr* 1983; 102:88-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Pediatr+1983%3B+102%3A88-90>
- 43** . 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* 1988; 29:99-104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=An+Esp+Pediatr+1988%3B+29%3A99-104>
- 44** . Gaudio KM, Devarajan P, Boydstun II, Van Why SK, Siegel NJ. Acute renal failure. Clinical aspects. En: *Pediatric Nephrology*, 3ª ed. Holliday MA, Martin Barratt T, Avner ED, eds. Baltimore: Williams & Wilkins 1994, pp. 1186-1203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1186-1203>
- 45** . Nguyen MT, Maynard SE, Kimmel PL. Misapplications of commonly used kidney equations: renal physiology in practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:528-534.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+J+Am+Soc+Nephrol+2009%3B+4%3A528-534>
- 46** . Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995; 346:1533-1540.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+1995%3B+346%3A1533-1540>
- 47** . Espino Hernández M, Granados A. Fallo renal agudo. Diagnóstico. En: *Nefrología Pediátrica*, 2ª ed. García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B, eds. Madrid: Aula Médica 2006, pp. 633-643.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=633-643>
- 48** . Nordin BEC. Diagnostic procedures. En: *Calcium, phosphate and magnesium metabolism: Clinical physiology and diagnostic procedures*. New York: Churchill Livingstone 1976, pp. 469-489.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=469-489>
- 49** . Gal B, López M, Martín AI, Prieto J. Bases de la fisiología, 2ª ed. Madrid: Ed. Tébar 2007, p. 461.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=461>
- 50** . Elisaf M, Panteli K, Theodorou J, Siamopoulos KC. Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia. *Magnes Res* 1997; 10:315-320.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Magnes+Res+1997%3B+10%3A315-320>
- 51** . Crawford JD, Osborne MM Jr, Talbot NB, Terry ML, Morrill MF. The parathyroid glands and phosphorus homeostasis. *J Clin Invest* 1950; 29:1448-1461.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Invest+1950%3B+29%3A1448-1461>

52 . Schaaf M, Kyle LH. Measurement of per cent renal phosphorus reabsorption in the diagnosis of hyperparathyroidism. *Am J Med Sci* 1954; 228:262-268.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Med+Sci+1954%3B+228%3A262-268>

53 . Chambers EL Jr, Goldman L, Gordan GS, Reifstein EC Jr. Tests for hyperparathyroidism: tubular reabsorption of phosphate, phosphate deprivation, and calcium infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 1956; 16:1507-1521.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Endocrinol+Metab+1956%3B+16%3A1507-1521>

54 . Thompson DD, Hiatt HH. Renal reabsorption of phosphate in normal human subjects and in patients with parathyroid disease. *J Clin Invest* 1957; 36:550-556.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Invest+1957%3B+36%3A550-556>

55 . Ollayos RW, Winkler AW. Urinary excretion and serum concentration of inorganic phosphate in man. *J Clin Invest* 1943; 22:147-154.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Invest+1943%3B+22%3A147-154>

56 . Anderson J. A method for estimating Tm for phosphate in man. *J Physiol* 1955, 130:268-277.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Physiol+1955%2C+130%3A268-277>

57 . Walton RJ, Bijvoet OLM. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975; 2:309-310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+1975%3B+2%3A309-310>

58 . Kenny AP, Glen AC (1973) Tests of phosphate reabsorption. *Lancet* 2:158.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lancet+2%3A158>

59 . Stark H, Eisenstein B, Tieder M, Rachmel A, Alpert G. Direct measurement of TP/GFR: A simple and reliable parameter of renal phosphate handling. *Nephron* 1986; 44:125-128.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nephron+1986%3B+44%3A125-128>

60 . Alon U, Hellerstein S. Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:250-251.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0Pediatr+Nephrol+1994%3B+8%3A250-251>

61 . Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15:435-455.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0Nat+Rev+Nephrol%C2%A02019%3B+15%3A435-455>

62 . García-Nieto VM, González-Rodríguez JD, Cabrera-Sevilla JE, Martín-Fernández de Basoa MC, Luis-Yanes MI. Reflections on TRP and TP/GFR in the definition of renal phosphate loss: conceptual review. *Pediatr Nephrol* 2023; 38:3845-3848.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pediatr+Nephrol+2023%3B+38%3A3845-3848>

63 . Lotz M, Zisman E, Bartter FC. Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man. *N Engl J Med* 1968; 278:409-415. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=N+Engl+J+Med+1968%3B+278%3A409-415>

64 . Uday S, Sakka S, Davies JH, Randell T, Arya V, Brain C et al. Elemental formula associated hypophosphataemic rickets. *Clin Nutr* 2019; 38:2246-2250.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0Clin+Nutr%C2%A02019%3B+38%3A2246-2250>

65 . Ibars Valverde Z, Ferrando Monleoꝑn S. Marcadores cliꝑnicos de enfermedad renal. Indicacioꝑn e interpretacioꝑn de las pruebas complementarias. Recogida de muestras y anaꝑlisis sistemaꝑtico de la orina. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:1-23. Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/protocolos->

- 66** . García Nieto VM, Luis Yanes MI, Arango Sancho P. Las pruebas básicas de función renal revisadas. ¿En el ocaso de la recogida de orina de 24 horas en pediatría? *An Pediatr (Barc)* 2014; 80:275-277. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%BFEn+el+ocaso+de+la+recogida+de+orina+de+24+horas+en+p> 277
- 67** . García Nieto VM, Monge Zamorano M, Luis Yanes MI. On the centenary of the first renal concentration tests (Thomas Addis and Marian C. Shevky, 1922). *An Pediatr* 2023; 98:81-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=An+Pediatr+2023%3B+98%3A81-82>
- 68** . González Rodríguez JD, García Nieto VM. Evaluación de la capacidad de concentración renal. En: Hernández Marco R, García Nieto VM, Fons Moreno J, eds. *Evaluación de la Función renal y Tubulopatías. Comunicación y Ediciones Sanitarias*. Madrid, 2021: pp 49-68 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Madrid%2C+2021%3A+pp+49-68>
- 69** . Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10:852-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0>
- 70** . Dantzler WH, Layton AT, Layton HE, Pannabecker TL. Urine-concentrating mechanism in the inner medulla: function of the thin limbs of the loops of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:1781-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+J+Am+Soc+Nephrol+2014%3B+9%3A1781-9>
- 71** . Sotoca Fernández J, Arango Sancho P, Pérez Etchepare E. Pruebas funcionales renales destinadas al estudio del metabolismo hidroelectrolítico. Estudio de las poliurias. En: Exeni R, García Nieto V, Medeiros M, Santos Rodríguez F, eds. *Nefrología Pediátrica*. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo 2021, pp. 127-132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=127-132>
- 72** . Mårild S, Rembratt A, Jodal U, Nørgaard JP. Renal concentrating capacity test using desmopressin at bedtime. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:439-442. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0Pediatr+Nephrol+2001%3B+16%3A439-442>
- 73** . Pedersen EB, Thomsen IM, Lauridsen TG. Abnormal function of the vasopressin-cyclic-AMP-aquaporin2 axis during urine concentrating and diluting in patients with reduced renal function. A case control study. *BMC Nephrol* 2010; 11:26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0BMC+Nephrol+2010%3B+11%3A26>
- 74** . García-Nieto VM, Fortich F, Luis-Yanes MI, Tripodi C, Arango-Sancho P. Water renal management is altered more frequently than albuminuria in children in the G1 stage of the 2012 KDIGO Guideline. *Nefrología* 2015; 35:66-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0Nefrolog%3%ADa+2015%3B+35%3A66-71>
- 75** . Rossi L, Nicoletti MC, Carmosino M, Mastrofrancesco L, Di Franco A, Indrio F et al. Urinary excretion of kidney aquaporins as possible diagnostic biomarker of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res* 2017;2017:4360357. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0J+Diabetes+Res+2017%3B2017%3A4360357>
- 76** . Seeman T, Dusek J, Vondrak K, Blahova K, Simkova E, Kreisinger J et al. Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Physiol Res* 2004; 53:629-634. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0Physiol+Res+2004%3B+53%3A629-634>
- 77** . Zittema D, Boertien WE, van Beek AP, Dullaart RPF, Franssen CFM, de Jong PE et al. Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:906-913.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0Clin+J+Am+Soc+Nephrol+2012%3B+7%3A906-913>

78 . Heida JE, Gansevoort RT, Messchendorp AL, Meijer E, Casteleijn NF, Boertien WE et al; DIPAK Consortium. Use of the urine-to-plasma urea ratio to predict ADPKD progression. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16:204-212.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+J+Am+Soc+Nephrol+2021%3B+16%3A204-212>

79 . Seeman T, Bláhová K, Fencí F, Klaus R, Lange-Sperandio B, Hřčková G et al. Kidney concentrating capacity in children with autosomal recessive polycystic kidney disease is linked to glomerular filtration and hypertension. *Pediatr Nephrol* 2023; 38:2093-2100.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pediatr+Nephrol+2023%3B+38%3A2093-2100>

80 . Zacchia M, Blanco FDV, Torella A, Raucci R, Blasio G, Onore ME et al. Urine concentrating defect as presenting sign of progressive renal failure in Bardet-Biedl syndrome patients. *Clin Kidney J* 2020; 14:1545-1551. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+Kidney+J+2020%3B+14%3A1545-1551>

81 . González Rodríguez JD, Cabrera Sevilla JE. Afectación renal en las uropatías obstructivas. Utilidad de las pruebas funcionales renales básicas en la evaluación de los pacientes con dilatación de la vía urinaria. En: Exeni R, García Nieto V, Medeiros M, Santos Rodríguez F, eds. *Nefrología Pediátrica*. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo 2021, pp. 531-536. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=531-536>

82 . García Nieto VM, Monge Zamorano M, Antón Hernández L, Luis Yanes MI, Tejera Carreño P, Moraleda Mesa T. Reflux nephropathy and scarring nephropathy: So close and yet so different. *An Pediatr* 2022; 97:40-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0>

83 . Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guía de Práctica Clínica. Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Actualización, 2024. Disponible en: <https://www.aenp.es/actividades/guias-de-practica-clinica.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=html>

84 . Cabrera Sevilla JE, Inglés Torres E, Bermejo F, Pedregosa J, Sanchez Catalicio J, González M, et al. Is the combined used of markers in serum and urine useful for diagnosis of acute pyelonephritis in pediatrics? *Pediatric Nephrol* 2017; 32:907.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0Is+the+combined+used+of+markers+in+serum+and+urine+u>

85 . García-Nieto V, González-Cerrato S, Luis-Yanes MI, Monge-Zamorano M, Reyes-Millán B. Decreased concentrating capacity in children with febrile urinary tract infection and normal 99mTc-dimercaptosuccinic acid scan: does medullonephritis exist? *World J Pediatr* 2014; 10:133-137.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Decreased+concentrating+capacity+in+children+with+febrile+urinary+dimercaptosuccinic+acid+scan%3A+does+medullonephritis+exist%3F+World+J+Pediatr+2014%3B+10%3A133-137>

86 . Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Manejo del Paciente con Reflujo Vesicoureteral primario o esencial. Guía de Práctica Clínica. Manejo del Paciente con Reflujo Vesicoureteral primario o esencial. Actualización. Asociación Española de Nefrología Pediátrica, 2014. Disponible en:

<https://www.aenp.es/actividades/guias-de-practica-clinica.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=html>

87 . García-Nieto V, García-Rodríguez VE, Luis-Yanes MI, Monge M, Arango-Sancho P, Garin EH. Renal tubular markers as screening tools for severe vesicoureteral reflux. *Eur J Pediatr* 2019; 178:525-531.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+J+Pediatr+2019%3B+178%3A525-531>

88 . González-Rodríguez JD, García-Nieto VM. Renal water handling in urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2024; 39:1315-1316. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0>

89 . Escobar L, Mejía N, Gil H, Santos F. Distal renal tubular acidosis: a hereditary disease with an inadequate urinary H₂ excretion. *Nefrología* 2013; 33:289-96.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nefrolog%C3%ADa+2013%3B+33%3A289-96>

90 . Alcázar Arroyo R, Albalade Ramón M, de Sequera Ortiz P. Trastornos del metabolismo ácido-base. En: Lorenzo V, López Gómez JM, eds. *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/403>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=org%2F403>

91 . Hernández Marco R. Acidosis tubular renal. Orientación diagnóstica de la acidosis metabólica hiperclorémica. En: Hernández Marco R, García Nieto VM, Fons Moreno J, eds. *Evaluación de la Función renal y Tubulopatías*. Madrid: Comunicación y Ediciones Sanitarias 2021, pp. 127-165.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=127-165>

92 . Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2160-2170.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2002%3B+13%3A2160-2170>

93 . García Nieto VM, Arango Sancho P, González Rodríguez JD. ¿Qué es y qué no es la acidosis tubular renal? En: *Píldoras formativas*. Continuum 2017. [en línea]. Disponible en <http://continuum.aeped.es>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=es>

94 . Santos F, Ordóñez FA, Claramunt-Taberner D, Gil-Peña H. Clinical and laboratory approaches in the diagnosis of renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2015; 30:2099-2107.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pediatr+Nephrol+2015%3B+30%3A2099-2107>

95 . Kamel KS, Halperin ML. Use of urine electrolytes and urine osmolality in the clinical diagnosis of fluid, electrolytes, and acid-base disorders. *Kidney Int Rep* 2021; 6:1211-1224.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+Rep+2021%3B+6%3A1211-1224>

96 . Trepiccione F, Walsh SB, Ariceta G, Boyer O, Emma F, Camilla R, et al. Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36:1585-1596.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C2%A0>

97 . Uribarri J, Oh MS. The urine anion gap: common misconceptions. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32:1025-1028.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Am+Soc+Nephrol+2021%3B+32%3A1025-1028>

98 . Ha LY, Chiu WW, Davidson JS. Direct urine ammonium measurement: time to discard urine anion and osmolar gaps. *Ann Clin Biochem* 2012; 49(Pt 6):606-608.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ann+Clin+Biochem+2012%3B+49%28Pt+6%29%3A606-608>

99 . Díaz-Anadón L, Cardo L, Santos F, Gil-Peña H. Evaluation of urinary acidification in children: Clinical utility. *Front Pediatr* 2022; 10:1051481.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Front+Pediatr+2022%3B+10%3A1051481>

100 . Uribarri J, Goldfarb DS, Raphael KL, Rein JL, Asplin JR. Beyond the urine anion gap: In support of the direct measurement of urinary ammonium. *Am J Kidney Dis* 2022; 80:667-676.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Am+J+Kidney+Dis+2022%3B+80%3A667-676>

101 . Alonso-Varela M, Gil-Peña H, Santos F. Incomplete distal renal tubular acidosis in children. *Acta Paediatr* 2020; 109:2243-2250.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Acta+Paediatr+2020%3B+109%3A2243-2250>

102 . Wesson DE. The continuum of acid stress. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16:1292-1299.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+J+Am+Soc+Nephrol+2021%3B+16%3A1292-1299>

103 . Halperin ML, Kamel KS, Ethier JH, Magner PO. What is the underlying defect in patients with isolated, proximal renal tubular acidosis? *Am J Nephrol* 1989; 9:265-268.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=What+is+the+underlying+defect+in+patients+with+isolated%2C+prox>
268

- 104** . Guerra Hernández NE. Pruebas funcionales destinadas al estudio de la capacidad de acidificación renal. En: Exeni R, García Nieto V, Medeiros M, Santos Rodríguez F, eds. Nefrología Pediátrica. Oviedo: Ediciones de la Universidad de Oviedo 2021, pp. 133-136. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=133-136>
- 105** . Medeiros M, Enciso S, Hernández AM, García Hernández HR, Toussaint G, Pinto C et al. Case report of renal tubular acidosis and misdiagnosed. Nefrología 2016; 36:323-325. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nefrolog%C3%ADa+2016%3B+36%3A323-325>
- 106** . Edelmann CM Jr, Rodríguez Soriano J, Boichis H, Gruskin AB, Acosta MI. Renal bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in normal infants. J Clin Invest 1967; 46:1309-1317. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Invest+1967%3B+46%3A1309-1317>
- 107** . Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R. Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. J Pediatr 1982; 101:669-676. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Pediatr+1982%3B+101%3A669-676>
- 108** . Edelmann CM Jr, Boichis H, Soriano JR, Stark H. The renal response of children to acute ammonium chloride acidosis. Pediatr Res 1967; 1:452-460. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pediatr+Res+1967%3B+1%3A452-460>
- 109** . Brines J, Hernández R, Colomer. Prueba corta de acidificación renal con cloruro cálcico en la infancia. An Esp Pediatr 1978; 11:97-112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=An+Esp+Pediatr+1978%3B+11%3A97-112>
- 110** . Vallo A, Rodríguez-Soriano J. Oral phosphate-loading test for the assessment of distal urinary acidification in children. Miner Electrolyte Metab 1984; 10:387-390. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miner+Electrolyte+Metab+1984%3B+10%3A387-390>
- 111** . Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. Kidney Int 2007; 71:1310-1316. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kidney+Int+2007%3B+71%3A1310-1316>
- 112** . García-Nieto V, Monge M, Hernández Hernández L, Callejón A, Luis Yanes MI, García Rodríguez VE. Estudio de la capacidad de acidificación renal en niños diagnosticados de hipercalcemia idiopática. Nefrología 2003; 23:219-224. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nefrolog%C3%ADa+2003%3B+23%3A219-224>
- 113** . Dhayat NA, Gradwell MW, Pathare G, Anderegg M, Schneider L, Luethi D et al. Furosemide/fludrocortisone test and clinical parameters to diagnose incomplete distal renal tubular acidosis in kidney stone formers. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12:1507-1517. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clin+J+Am+Soc+Nephrol+2017%3B+12%3A1507-1517>
- 114** . García Nieto V, Hernández González MJ, Hernández Hernández L, Monge M, Molini N. A new combined test to study the maximum urinary pCO₂ in the pediatric age. Pediatr Nephrol 2002; 17:C8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pediatr+Nephrol+2002%3B+17%3AC8>
- 115** . Guerra Hernández NE, Gómez Tenorio C, Méndez Silva LP, Moraleda Mesa T, Escobar LI, Salvador C, et al. Autosomal dominant distal renal tubular acidosis in two pediatric patients with mutations in the SLC4A1 gene. Can the maximum urinary pCO₂ test be normal? Nefrología 2023; 43:484-490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Can+the+maximum+urinary+pCO2%C2%A0test+be+normal%3F+Nefrolog%C3%ADa+2023%3B+43%3A484-490>