

## ACTITUD DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA

## CAPACIDAD DE CONCENTRACIÓN RENAL. LA OSMOLALIDAD URINARIA MÁXIMA COMO MARCADOR DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR RENAL

V.M. García Nieto<sup>1</sup>, M. Monge Zamorano<sup>2</sup>, M. I. Luis Yanes<sup>2</sup>, M<sup>a</sup>. J. Hernández González<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, <sup>2</sup> Centros de Salud de Tacoronte, Barranco Grande y Tejina. Tenerife

## RESUMEN

La excreción de agua por el riñón está regulada por la hormona peptídica vasopresina. Esta hormona, al igual que su análogo sintético, la 1-deamino-8-D-arginina-vasopresina (desmopresina, DDAVP) aumenta la permeabilidad celular al agua produciendo exocitosis de vesículas cargadas de acuoporina, y transfiriendo estos canales de agua desde las vesículas intracelulares a la membrana plasmática apical de las células de los túbulos colectores.

El método más fácil para determinar la capacidad de concentración renal es medir la osmolalidad urinaria tras una noche sin beber líquidos. Si se sospecha la existencia de un defecto de concentración, se puede medir la respuesta a la administración exógena de DDAVP. Todas estas pruebas son innecesarias si la osmolalidad urinaria en una muestra de orina aislada es mayor de 800 mOsm/Kg, ya que esto asegura una capacidad de concentración urinaria normal.

Es bien sabido que los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) tienen poliuria. En este sentido y con el fin de demostrar que un test de DDAVP normal asegura un filtrado glomerular (GFR) normal, hemos estudiado a 160 niños con diferentes enfermedades renales, 14 de los cuales tenían IRC. Todos los pacientes con IRC mostraron una capacidad de concentración disminuida, mientras que todos los pacientes con capacidad de concentración normal mostraron un GFR normal. La sensibilidad del test con DDAVP para detectar IRC fue del 100% y su especificidad del 70,5%. Se encontró una correlación directa positiva entre la osmolalidad urinaria obtenida tras estímulo con DDAVP y el GFR.

**Palabras clave:** Concentración urinaria, prueba de concentración, insuficiencia renal crónica, filtración glomerular renal.

### RENAL CONCENTRATING CAPACITY. MAXIMAL URINARY OSMOLALITY AS A MARKER OF GLOMERULAR FILTRATION RATE

## SUMMARY

Water excretion by the kidney is regulated by the peptide hormone vasopressin. This hormone as well as its analogue synthetic, 1-deamine-8-D-arginin-vasopressin (desmopressin, DDAVP) increases cellular water permeability by inducing exocytosis of aquaporin-laden vesicles and transferring these water channels from intracellular vesicles to the apical plasma membrane of collecting duct cells.

The simplest method of assessing concentrating capacity is to measure urinary osmolality after an overnight thirst. If a concentrating defect is suspected, the sensitivity of the kidney to exogenous administration of DDAVP can be tested. These tests are not necessary at all if urinary osmolality is higher than 800 mOsm/Kg in any urine specimen, because it ensures a normal concentrating capacity.

It is well known that patients suffering from chronic renal failure (CRF) have polyuria. Concerning this fact and with the aim of demonstrating that a normal DDAVP test ensures a normal glomerular filtration rate (GFR), we have studied a group of 160 children suffering from different renal diseases, 14 with CRF. All the patients suffering CRF exhibited a low concentrating capacity, whereas all patients with a normal concentrating capacity had normal GFR. DDAVP test sensitivity to detect CRF was 100% and specificity 70.5%. A positive direct correlation was found between urinary osmolality after DDAVP stimulus and GFR.

**Key words:** Renal concentrating capacity, concentrating test, chronic renal failure, glomerular filtration rate.

BSCP Can Ped 2005; 29 (1): 41-46

## Correspondencia:

Victor García Nieto  
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria  
Ctra. del Rosario, s/n 38010. S/C de Tenerife  
e-mail: vgarcia@comtf.es

## INTRODUCCIÓN

El ser humano sólo excreta solutos junto con agua, por lo que existe una pérdida obligatoria de orina

aproximadamente de 55 ml. por cada 100 calorías de consumo<sup>1</sup>. Si el ingreso de líquidos es abundante, para evitar la intoxicación hídrica, los riñones diluyen la orina y, por ende, la osmolalidad. A la inversa, si una persona ingiere durante varios días una escasa cantidad de agua, para mantener el equilibrio corporal necesita mitigar las pérdidas, lo que se obtiene reduciendo el volumen de orina y elevando la osmolalidad urinaria. Estas variaciones en el volumen urinario son exponentes de los mecanismos de concentración y dilución urinarios. La elevación de la osmolalidad urinaria se consigue gracias a la acción de la arginina-vasopresina en los túbulos colectores renales. Cuando este mecanismo está alterado se observa un defecto en la capacidad de concentración. La existencia de un defecto en esta capacidad se acompaña de poliuria, aunque defectos leves pueden pasar inadvertidos.

## FISIOLOGÍA DE LA ACCIÓN DE LA VASOPRESINA EN LOS TÚBULOS COLECTORES RENALES

La arginina-vasopresina (AVP) o ADH es sintetizada en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y almacenada en la hipófisis posterior. La secreción de AVP es primariamente regulada por cambios en la osmolalidad plasmática, pero puede ocurrir también en respuesta a estímulos no osmóticos. Estos cambios no osmóticos están generalmente relacionados con el volumen sanguíneo total o con la distribución de líquido extracelular. En adición, el dolor físico, el estrés emocional y ciertas drogas pueden influir en la liberación de AVP.

El efecto antidiurético de la AVP y de su análogo, 1-deamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP), se realiza en receptores específicos localizados en la superficie externa de la membrana basolateral de las células principales de los túbulos colectores renales denominados V2. Estos son miembros de una super-familia de receptores ligados a una proteína G y que tiene siete dominios transmembrana (Figura 1).

Estos receptores de la vasopresina están acoplados a la enzima adenilato-ciclasa y han sido clasificados como receptores V2 para distinguirlos de los receptores V1, que median la respuesta presora a la

vasopresina y otras acciones como la glucogenolisis y la agregación plaquetaria.

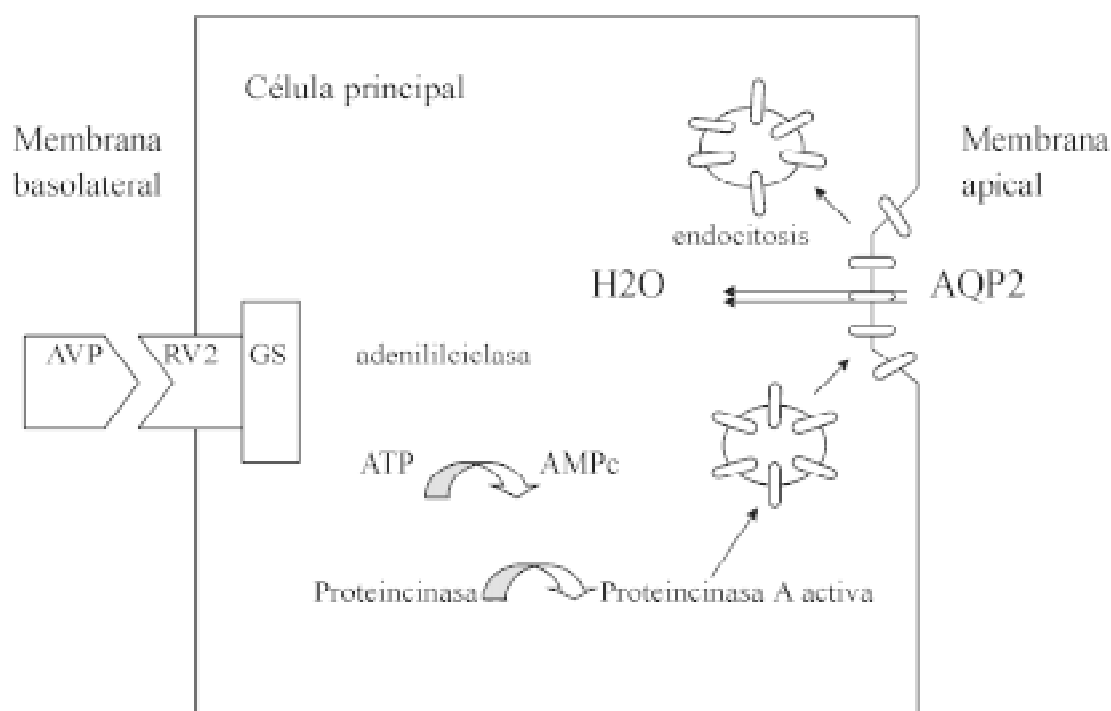
El complejo vasopresina-receptor activa la adenilciclasa por medio de una proteína G. La adenilciclasa cataliza la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que sirve como mediador intracelular de la vasopresina. Los niveles elevados de AMPc estimulan a la proteincinasa A que, a su vez, inicia la redistribución de los canales de agua de acuoporina-2 (AQP2) desde las vesículas intracelulares hacia la membrana apical, con la consecuencia de que esta membrana se hace permeable al agua<sup>2</sup> (figura 1). De esta forma, se facilita la difusión de agua libre desde la zona luminal hacia el intersticio medular, lo cual conduce a la concentración de la orina. En ausencia de AVP, la proteína AQP2 es recuperada por mecanismos endocíticos y reintegrada a las vesículas reciclables.

## ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DE CONCENTRACIÓN RENAL

No es necesario realizar esta prueba funcional renal si, de forma espontánea, en la primera orina del día, la osmolalidad urinaria es de, al menos, 800 mOsm/Kg, lo que indica una capacidad de concentración adecuada.

**1. Dieta exenta de líquidos (dieta seca).** Es la prueba de estímulo más clásica que, en muchos hospitales, ha sido sustituida por la que se realiza con estímulo de desmopresina. Se somete a los pacientes a una privación de líquidos durante 12-15 horas e ingestión de una «cena seca», con el fin de estimular la AVP endógena<sup>3</sup>. En situación de normalidad, el valor promedio de osmolalidad urinaria en la orina recogida en la última hora de la prueba es de 1089 mOsm/Kg, con límites entre 869 y 1309 mOsm/Kg<sup>4</sup>. Cualquier valor por debajo del límite inferior de la normalidad es sugestivo de defecto de concentración. Esta prueba debe realizarse con un control estricto del peso del paciente, interrumpiéndose en el caso de que la pérdida de peso sea inferior al 3-5% del peso inicial.

**2. Prueba con estímulo de desmopresina (DDAVP).** Se administran por vía intranasal u oral 20 µg de desmopresina, previo vaciado de la vejiga.



**Figura 1**

*La arginina-vasopresina (AVP) actúa en los receptores V2 (RV2) presentes en la membrana basolateral de las células principales del túbulo colector, con lo que se estimula la activación de la proteína GS que, a su vez, estimula la activación de la adenililciclasa e incrementa la concentración citoplasmática del segundo mensajero, AMPc que, por último, activa la proteína quinasa A dependiente del AMPc. Ésta favorece la fusión de las vesículas intracelulares que contienen acuaporina-2 (AQP2) con la membrana apical de la célula, conduciendo a un aumento del número de canales de agua funcionales. Posteriormente, son internalizados por endocitosis formándose, de nuevo, las vesículas. Este proceso, se repite sin cesar, de tal modo que se produce un reciclaje continuo de los canales hasta que cesa el estímulo de la AVP. (tomado de Oliveros Pérez R, Quintela Pérez MJ, Meñica M. Diabetes insípida nefrogénica. Nefrología Pediátrica, 2ª ed. Madrid: Aula Médica, 2005).*

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 entre las tres muestras estudiadas. Durante la misma, se pueden ingerir alimentos aunque no se deben beber demasiados líquidos<sup>5,6</sup>. En lactantes por debajo de un año, la dosis de desmopresina es de 10 µg y se restringen las tomas a la mitad por existir riesgo de intoxicación hídrica. Con estas precauciones, se puede realizar esta prueba, incluso, en recién nacidos prematuros. La prueba está contraindicada en niños con cardiopatías congénitas o en aquellos que reciben líquidos mediante perfusión endovenosa. Los valores de normalidad correspondientes a neonatos<sup>7</sup>, lactantes<sup>7</sup> y a niños mayores de un año de edad<sup>8</sup> figuran en la Tabla I.

#### ETIOLOGÍA DEL DEFECTO EN LA CAPACIDAD DE CONCENTRACIÓN RENAL EN LA EDAD PEDIÁTRICA

En la práctica diaria, es conocido que en los trastornos nefrourológicos, mucho antes que aparezca daño glomerular y ascenso de los niveles de urea o de creatinina, puede existir deterioro de diversos marcadores de la función tubular renal, especialmente, de la capacidad de concentración renal. Muchos nefropatías que cursan con filtración glomerular normal, especialmente, tubulopatías, uropatías obstructivas<sup>9,10</sup> y reflujo vesicoureteral<sup>11-14</sup>, cursan con defecto de la capacidad de concentración. Las causas más frecuentes de defecto de la capacidad de concentración renal en una Unidad de Nefrología Pediátrica se citan en la Tabla II<sup>15</sup>.

**Tabla I. Valores normales de osmolalidad urinaria máxima**  
(Prueba de concentración con desmopresina) (Refs. 7 y 8)

Recién nacidos normales	1ª semana de vida	543 ± 50 mOsm/kg
	2ª y 3ª semanas	619 ± 81 mOsm/kg
Lactantes	1-4 meses	707 ± 79 mOsm/kg
	4-8 meses	781 ± 132 mOsm/kg
	8-12 meses	864 ± 148 mOsm/kg
Niños	1 año	525-1.170 mOsm/kg
	3 años	750-1.330 mOsm/kg
	7 años	825-1.285 mOsm/kg

**Tabla II. Etiología del defecto de la capacidad de concentración en una consulta de Nefrología Pediátrica** (Ref. 15)

<p><i>Defectos permanentes</i> (n=51)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Malformaciones renales y de vías urinarias. Nefropatía de reflujo (41,2%)</li> <li>— Secuelas de pielonefritis o infección urinaria no asociadas a malformación (19,6%)</li> <li>— Tubulopatías (13,7%)</li> <li>— Enfermedades hereditarias que conducen a insuficiencia renal crónica (11,8%)</li> <li>— Diabetes insípida hipofisaria (9,8%)</li> <li>— Varios (3,9%)</li> </ul> <p><i>Defectos transitorios</i> (n=53)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Pielonefritis agudas (35,8%)</li> <li>— Polidipsia primaria (17%)</li> <li>— Nefropatía túbulo-intersticial por nefrotóxicos (15,1%)</li> <li>— Malformaciones renales y de vías urinarias (15,1%)</li> <li>— Varios (17%)</li> </ul>
--

### LA CAPACIDAD DE CONCENTRACIÓN RENAL COMO MARCADOR DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR RENAL

De antiguo, se conoce que los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) tienen poliuria. En la IRC, la mayor carga osmótica constituida por la urea retenida y otras sustancias eliminadas, permiten la excreción de sodio y agua en cantidades superiores a las de los sujetos normales. El proceso causal de la IRC suele lesionar los mecanismos de conservación de sodio y agua y hacerlos relativamente ineficaces

por el notable incremento de filtrado que debe «pasar» por cada nefrona intacta, lo que se traduce en un defecto de la capacidad de concentración urinaria<sup>16,17</sup>. La consecuencia es poliuria y polidipsia desde etapas tempranas de la IRC.

Nosotros, hemos realizado un estudio en el que hemos querido conocer si una osmolalidad urinaria máxima normal garantiza, asimismo, una capacidad de filtración glomerular normal.

Se recogieron los datos de 160 niños (81V, 79M) con una edad de 7,53±4,20 años (rango: 1-19 años).

Los diagnósticos por los que eran controlados en las consultas externas del hospital eran: reflujo vesicoureteral (n=43), hipercalciuria idiopática (n=28), otras uropatías (n=25), infección urinaria (n=16) y miscelánea (n=48).

Se recogieron los valores de la osmolalidad urinaria (Uosm) máxima obtenida tras la administración de 20 µg de DDAVP por vía nasal, el filtrado glomerular renal (GFR) calculado según la fórmula de Schwartz [creatinina plasmática (mg/dl) x 0,57/ talla (cm)], el volumen urinario corregido por 100 ml. de GFR ( $V/GFR = \text{creatinina plasmática} \times 100 / \text{creatinina urinaria}$ ) y los niveles plasmáticos de creatinina y de ácido úrico.

Todos los pacientes con IRC (GFR < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tenían defecto de la capacidad de concentración renal (Uosm < 835 mOsm/kg) (n=14; 8,7%). Otros 43 pacientes, tenían una Uosm máxima reducida aunque con GFR normal (26,9%). En los 103 restantes (64,3%), ambas capacidades funcionales renales eran normales.

El límite máximo de Uosm en los pacientes con IRC fue de 486 mOsm/Kg. Sólo cuatro pacientes sin IRC tuvieron valores de Uosm por debajo de dicho límite. Los diagnósticos de estos cuatro niños eran: nefronoptosis, oxalosis, síndrome de Bartter y diabetes insípida nefrogénica.

La sensibilidad de la prueba de concentración para detectar IRC fue del 100% y la especificidad del 70,5%. El valor predictivo negativo fue, asimismo, del 100%.

Los pacientes con defecto de concentración mostraron valores de V/GFR significativamente más elevados que aquellos sin defecto ( $3,17 \pm 3,86$  vs.  $0,84 \pm 0,49$  ml/100ml GFR;  $p < 0,01$ ).

Se observó correlación directa entre Uosm y GFR ( $r: 0,61$ ;  $p < 0,01$ ;  $n = 160$ ) e inversa entre Uosm tanto con V/GFR ( $r: -0,65$ ;  $p < 0,01$ ;  $n = 141$ ) como con los niveles de uricemia ( $r: -0,46$ ;  $p < 0,01$ ;  $n = 91$ ).

En resumen, todos los pacientes con IRC mostraron un defecto de concentración importante (Uosm menor o igual a 486 mOsm/Kg). A la inversa, una capacidad de concentración normal se acompaña, siempre, de tasas de GFR normales. Además, V/GFR es un parámetro de cálculo simple que se rela-

ciona significativamente con la capacidad de concentración renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gordillo Paniagua G. Estudio de la enfermedad renal. En: Gordillo Paniagua G, ed. Nefrología Pediátrica. Madrid: Mosby-Doyma Libros 1996; p. 67-87.
2. Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:1013-17.
3. Vila A, Callís L, Potau N, Arenas J. Niveles máximos de ADH y capacidad máxima de concentración urinaria. Nefrología 1992; 12:97A.
4. Edelmann CM Jr, Barnett HL, Stark H. A standardized test of renal concentrating capacity in children. Am J Dis Child 1967; 114:639-44.
5. Aronson AS, Svenningsen NW. DDAVP test for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. Arch Dis Child 1974; 49:654-59.
6. Monnens L, Smulders Y, Van Lier H, de Boo T. DDAVP test for assessment of renal concentrating capacity in infants and children. Nephron 1981; 29:151-54.
7. García Nieto V, Duque Hernández J, Oliva C, Ruiz Pons M, Martín Fumero L, Gómez Sirvent J, Hernández Marrero J. Determinación mediante DDAVP de los valores normales de osmolalidad urinaria máxima en el primer año de la vida. Nefrología 1988; 8 (Supl. 4):37A.
8. Marild S, Jodal U, Jonasson G, Mangelus L, Odén A, Persson NG. Reference values for renal concentrating capacity in children by the desmopressin test. Pediatr Nephrol 1992; 6:254-57.
9. Kekomaki M, Reunanen M, Vilkkki P. Desaminocysteine-D-arginine vasopressin test in the evaluation and postoperative followup of obstructed kidneys in infancy and childhood. J Urol 1982; 128:981-83.

10. Chandar J, Abitbol C, Zilleruelo G, Gosalbez R, Montane B, Strauss J. Renal tubular abnormalities in infants with hydronephrosis. *J Urol* 1996; 155:660-63.
11. Walker RD 3rd, Richard GA, Fennell RS, Irvani A, Garin E. Renal growth and scarring in kidneys with reflux and a concentrating defect. *J Urol* 1983; 129:784-86.
12. Kekomaki M, Walker RD. Fractional excretion of magnesium and renal concentrating capacity in refluxing renal units. *J Urol* 1988; 140:1095-96.
13. García Nieto V, Erice Keppler ML, García Báez M, Gómez Sirvent J, Higuera Linares LM, Montesdeoca R. Alteración de la capacidad de concentración renal como expresión de lesión tubular en el reflujo vesicoureteral en la infancia. *An Esp Pediatr* 1989;31:498-99A.
14. Gobet R, Cisek LJ, Chang B, Barnewolt CE, Retik AB, Peters CA. Experimental fetal vesicoureteral reflux induces renal tubular and glomerular damage, and is associated with persistent bladder instability. *J Urol* 1999;162:1090-95.
15. García Medina A, García Nieto V, Muros de Fuentes M, Morera A. Incidencia del defecto de la capacidad de concentración en la infancia. *An Esp Pediatr* 1985; 22:202A.
16. Dal Canton A, Conte G, Fuiano G, Guasco R, Sabbatini M, Andreucci VE. Urine concentration and dilution in chronic renal failure. *Minerva Nefrol* 1980; 27:371-74.
17. Osorio FV, Teitelbaum I. Mechanisms of defective hydrosmotic response in chronic renal failure. *J Nephrol* 1997; 10:232-37.