

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Utilidad de la bioquímica urinaria en el seguimiento de los pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3B-5 noD

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Roberto Alcázar Arroyo

DIRECTORES

Luis Antonio Álvarez-Sala Walther
Rafael Pérez García

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA BIOQUÍMICA URINARIA EN EL SEGUIMIENTO
DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
ESTADIOS 3B-5noD**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

ROBERTO ALCÁZAR ARROYO

DIRECTORES

PROF. D. LUIS ANTONIO ÁLVAREZ-SALA WALTHER

PROF. D. RAFAEL PÉREZ GARCÍA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



TESIS DOCTORAL

UTILIDAD DE LA BIOQUÍMICA URINARIA EN
EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES
CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
ESTADIOS 3B-5 noD

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

ROBERTO ALCÁZAR ARROYO

DIRECTORES:

PROF. D. LUIS ANTONIO ÁLVAREZ-SALA WALTHER
PROF. D. RAFAEL PÉREZ GARCÍA

*¿Para qué nos sirve saber medio interno?
El medio interno nos coloca en el centro del hospital.
No es para trabajar menos, es para trabajar más.*
Dr. Carlos Caramelo†
Presentación curso Electrolitos S.E.N. 2007, Ávila.

*Electrolitos y acido-base:
arcanos de una ciencia casi mágica,
que permite mirar lo que todo el mundo mira,
pero ver lo que sólo nosotros vemos.
Una ciencia reservada a los mejores brujos de la Hermandad.*
Dr. Alberto Tejedor†,
Presentación curso Electrolitos S.E.N. 2011, Madrid.

A Carmen. Gracias, por estar ahí, siempre.
A mis niños grandes.
A mi madre, hermanos y a mi padre ausente.

AGRADECIMIENTOS

Presentar una tesis no es un esfuerzo del doctorando, es un esfuerzo conjunto con las personas que te rodean, sin ellas este proyecto no habría llegado a término.

Gracias Alberto Tejedor, ¡cuántos cursos de electrolitos hemos organizado juntos! Gracias por tu estímulo para iniciar esta tesis y por ser mi director hasta que decidiste dejarnos. Gracias por dejarme compartir tanta ciencia y tanta docencia.

Gracias Patro por ser mi “Pepito Grillo”. Sin tu ánimo y aliento constante este barco no llega a puerto, seguro. Y, por supuesto, gracias, Rafa. Llevas tantos años insistiéndome en que me embarcara en este proyecto, que ya no podía mirarte a los ojos. Gracias por tu ayuda como director de tesis y como amigo.

Al Dr. Álvarez-Sala. Gracias por continuar tutorizándome la tesis y por aceptar con estoicismo mis prisas y mis ausencias.

A mis compañeros del servicio de Nefrología del Hospital Infanta Leonor y, especialmente a Juan Martín, compañero de fatigas. Todos los días aprendo contigo y, gracias a ti, la medicina sigue seduciéndome como el primer día.

A mis maestros Carlos Caramelo, Alberto Tejedor, y a mi compañero y amigo Miguel de la Torre. Ellos me hicieron nefrólogo y quizá, mejor persona.

Y por supuesto a los míos. A mi madre y hermanos. Y muy especialmente a Carmen, Roberto y Alba. Sin ellos nada existe para mí

El trabajo presentado en esta Tesis Doctoral ha sido realizado en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid

GLOSARIO DE ABREVIATURAS (POR ORDEN ALFABÉTICO)

aGLP1	Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ARAI	Antagonista de los receptores de angiotensina II
ARM	Antagonistas de receptores de mineralocorticoides
Bic	Bicarbonato
BK	Canales de amplia conductancia para el potasio
CAC	Cociente albumina/creatinina
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CIK	Cloruro de Potasio
Cr	Creatinina
CRIC	Chronic renal insufficiency cohort study
Cr_o	Creatinina en orina
Crs	Creatinina sérica
Curva ROC	Curva <i>Receiver Operating Characteristic</i>
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes mellitus
EFK	Excreción fraccional de potasio
ENaC	Canal de sodio epitelial
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCA	Enfermedad renal crónica avanzada
FGe	Filtrado glomerular estimado
Hb	Hemoglobina
HR	Hazard Ratio. Cociente de riesgos instantáneos
HTA	Hipertensión arterial
HUIL	Hospital Universitario Infanta Leonor
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal

ISGLT2	Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2
K	Potasio
K_o	Potasio en orina
K_oms	Potasio en muestra simple de orina
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Kg	Kilogramos
KS/WNK	Isoforma WNK específica del riñón
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Miligramos
Na	Sodio
Na_o	Sodio en orina
Na_oms	Sodio en muestra simple de orina
Na/K	Cociente sodio/potasio
NCC	Cotransportador sodio cloro
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAHO	Pan American Health Organization
PCR	Proteína C Reactiva
pmp	Por millón de población
Prot_o	Proteína en orina
RR	Riesgo relativo
Sc	Superficie corporal
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TA	Tensión arterial
TGFβ	Factor de crecimiento transformante beta
WNK	Quinasa sin lisina K

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN / ABSTRACT	19
2. INTRODUCCIÓN	29
2.1. DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA	31
2.2. FACTORES DE PROGRESIÓN Y DE MORBIMORTALIDAD DE LA ERC	34
2.3. SODIO, POTASIO, BICARBONATO Y PROGRESIÓN DE LA ERC.....	35
2.3.1. Ingesta de Na	36
2.3.2. Ingesta de K	37
2.3.3. Acidosis metabólica.....	40
2.4. HIPERPOTASEMIA Y BIOQUÍMICA URINARIA EN LA ERC	41
2.5. DETERMINACIONES DE LABORATORIO EN ORINA DE 24 HORAS	44
2.6. DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS EN MUESTRA SIMPLE DE ORINA Y SU CORRELACIÓN CON LAS DETERMINACIONES EN ORINA DE 24 HORAS	46
2.6.1. Fórmulas para estimar la creatinina en orina de 24 horas.....	47
2.6.2. Estimación de la ingesta de Na y K a través de fórmulas basadas en muestras simples de orina	49
2.6.3. El cociente Na/K en orina como marcador pronóstico renal y de mortalidad cardiovascular.....	52
2.6.4. El cociente proteína/creatinina en muestra simple de orina como estimador de la proteinuria de 24 horas.....	54
3. JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS.....	57
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	61
5. OBJETIVOS.....	65
5.1. OBJETIVOS PRINCIPALES.....	67
5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	67
6. PACIENTES Y MÉTODOS.....	69
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	71
6.2. ÁMBITO Y PERIODO DE ESTUDIO	71
6.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	72
6.4. VARIABLES ANALIZADAS.....	73
6.5. RECOGIDA Y MANEJO DE LOS DATOS	78
6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	78
6.7. ASPECTOS ÉTICOS.....	79

7. RESULTADOS	81
7.1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE.....	83
7.2. PRECISIÓN DE LAS FÓRMULAS PARA ESTIMAR LA CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS.....	87
7.3. PRECISIÓN DE LAS FÓRMULAS PARA ESTIMAR LAS ELIMINACIONES DE NA Y K EN ORINA DE 24 HORAS	94
7.4. ANÁLISIS DE LOS IONES EN ORINA COMO FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	107
7.4.1. Estudio transversal al inicio del seguimiento con orinas de 24 horas en 184 pacientes	109
7.4.2. En varias determinaciones de orina de 24 horas en 231 pacientes....	114
7.4.3. En los 300 pacientes	117
7.5. HIPERPOTASEMIA E IONES EN ORINA.....	123
7.6. ESTIMACIÓN DE PROTEINURIA	130
7.7. CALCULADORA DE LAS DISTINTAS FÓRMULAS	135
8. DISCUSIÓN	137
8.1. ADECUACIÓN DE LA RECOGIDA DE ORINA DE 24 HORAS	140
8.2. ESTIMACIONES DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS A TRAVÉS DE MUESTRA SIMPLE DE ORINA.....	142
8.3. PRECISIÓN DE LAS ECUACIONES PARA ESTIMAR LAS ELIMINACIONES DE NA Y DE K EN ORINA DE 24 HORAS.....	144
8.4. IONES EN ORINA COMO FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	147
8.5. HIPERPOTASEMIA E IONES EN ORINA	150
8.6. ESTIMACIONES DE PROTEINURIA MEDIANTE MUESTRA SIMPLE DE ORINA ..	152
9. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO.....	155
9.1. FORTALEZAS	157
9.2. LIMITACIONES	158
10. CONCLUSIONES.....	159
11. ANEXO.....	163
12. REFERENCIAS	167

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios de prevalencia de ERC en España.	33
Tabla 2. Factores que empeoran el daño renal y aceleran el deterioro de la función renal.	34
Tabla 3. Estudios sobre la asociación de ingesta de Na con incidencia o progresión de ERC.	37
Tabla 4. Estudios sobre la asociación de ingesta de K con eventos renales o con mortalidad.	39
Tabla 5. Factores que contribuyen a la hiperpotasemia en la ERC.	42
Tabla 6. Ecuaciones para estimar la eliminación de creatinina en orina de 24 horas.	48
Tabla 7. Ecuaciones para estimar las eliminaciones de Na y K en orina de 24 horas.	50
Tabla 8. Estudios de correlación de Na en muestra simple de orina con Na en orina de 24 horas en población con ERC.....	51
Tabla 9. Limitaciones comunicadas del cociente proteínas/creatinina en muestra simple de orina.	55
Tabla 10. Equivalencia de los distintos inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona y diuréticos.	74
Tabla 11. Ecuaciones utilizadas para estimar el filtrado glomerular y para estimar la excreción de creatinina, iones y proteinuria en orina de 24 horas a partir de muestras simples de orina.....	77
Tabla 12. Características basales de la población analizada.	85
Tabla 13. Características al final del seguimiento de la población analizada.	86
Tabla 14. Diferencias en la eliminación de creatinina en orina de 24 horas en función del estadio de ERC.	87
Tabla 15. Correlaciones de las distintas estimaciones de creatinina en orina de 24 horas en 184 muestras de orina de 24 horas en pacientes individualizados y en 464 orinas de 24 horas...	89
Tabla 16. Correlaciones de las distintas estimaciones de creatinina en orina de 24 horas en función del sexo, edad y estadio de ERC en 184 muestras de pacientes individualizados.	92
Tabla 17. Correlaciones de las distintas estimaciones de creatinina en orina de 24 horas en función del sexo, edad y estadio de ERC en 464 muestras de orina de 24 horas.....	93
Tabla 18. Eliminación de Na y K medida en orina de 24 horas. Datos globales y en función de sexo y de estadio de ERC.	95
Tabla 19. Eliminación de Na y K en orina de 24 horas medida en función de la clasificación de obesidad.....	95
Tabla 20. Media del Na y K en orina de 24 horas, tanto medido como estimado por las distintas fórmulas.	97
Tabla 21. Correlación, sesgo y precisión de distintas fórmulas en la estimación de la excreción de Na y K en orina de 24 horas a partir de muestra simple de orina.....	98
Tabla 22. Estadísticos de la correlación entre eliminación de Na en orina de 24 horas y la estimada con distintas fórmulas, estratificada por sexo y estadio de ERC, para 184 muestras en pacientes individualizados (A) y para 464 muestras (B).	104
Tabla 23. Estadísticos de la correlación entre eliminación de K en orina de 24 horas y la estimada con distintas fórmulas, estratificada por sexo y estadio de ERC, para 184 muestras en pacientes individualizados (A) y para 464 muestras (B).	106
Tabla 24. Variables que describen la progresión de la ERC en los 300 pacientes y su distribución por sexo, edad y estadios de ERC.....	108
Tabla 25. Correlaciones bivariadas entre variables de progresión de la ERC y medidas y estimaciones en un corte transversal en 184 pacientes.....	110
Tabla 26. Recomendaciones dietéticas sobre la ingesta diaria de los cationes Na y K	111

Tabla 27. Análisis de la varianza (ANOVA) entre el descenso medio anual del FGe y excreción de Na en orina de 24 horas y cociente Na/K medido o estimado y categorizado.....	112
Tabla 28. Análisis de la varianza (ANOVA) entre el descenso medio anual del FGe o del porcentaje del FGe y la media del Na y K y del cociente Na/K medido en varias determinaciones de orina de 24 horas.	115
Tabla 29. Asociación entre media del Na y K y cociente Na/K en varias determinaciones de orina de 24 horas con el pronóstico renal.	116
Tabla 30. Correlaciones bivariadas entre variables de progresión de la ERC y medidas y estimaciones en un corte transversal en 300 pacientes.	118
Tabla 31. Análisis de la varianza (ANOVA) entre el descenso medio anual del FGe y las estimaciones de eliminación de Na con distintas fórmulas y el cociente Na/K medido o estimado en una única muestra de orina o como media de todas las muestras simple de orina por paciente en el seguimiento.....	120
Tabla 32. Análisis de la varianza (ANOVA) entre el descenso medio anual porcentual del FGe y las estimaciones de eliminación de Na con distintas fórmulas y el cociente Na/K medido o estimado en una única muestra de orina o como media de todas las muestras simple de orina por paciente en el seguimiento.....	121
Tabla 33. Asociación entre distintas medidas y estimaciones en una única muestra simple de orina o en la media de todas las muestras simples de orina en el seguimiento con el pronóstico renal.	122
Tabla 34. Distribución de las cifras de K sérico en función de los estadios de ERC en un corte transversal en 300 pacientes y en 1834 determinaciones.....	123
Tabla 35. Correlaciones bivariadas entre hiperpotasemia y variables antropométricas y bioquímicas en 1834 determinaciones de K sérico.	124
Tabla 36. Correlaciones bivariadas entre K sérico y varios parámetros de excreción urinaria de K.	125
Tabla 37. Comparación de medias de variables de eliminación de K en orina en función de si hay o no hiperpotasemia ($K < 5,5$ mmol/L).....	127
Tabla 38. Punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico para hiperpotasemia en el análisis ROC, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).....	128
Tabla 39. Correlaciones bivariadas entre proteinuria medida en 24 horas y estimada en muestra simple de orina tanto por CKD-EPI como por Cociente Proteínas/Creatinina en 181 muestras de pacientes individualizados o de 463 de 775 muestras que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.	130
Tabla 40. Estadísticos de la correlación entre proteinuria medida en orina de 24 horas y la estimada por CKD-EPI y por cociente Proto/Cro, para 184 muestras en pacientes individualizados (A) y para 464 muestras (B).....	132
Tabla 41. Estadísticos de la correlación entre proteinuria medida en orina de 24 horas y la estimada con distintas fórmulas, estratificada por sexo e intensidad de proteinuria, para 183 muestras en pacientes individualizados (A) y para 464 muestras (B).	134

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Clasificación KDIGO de la ERC.	31
Figura 2. Área de influencia sanitaria del Hospital Universitario Infanta Leonor en la ciudad de Madrid.	72
Figura 3. Flujograma de los pacientes incluidos en el estudio.	83
Figura 4. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka en 184 muestras de orina de pacientes individualizados que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.	90
Figura 5. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka para estimar la creatinina en orina de 24 horas en 464 muestras de orina de 24 horas que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.....	91
Figura 6. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka e Intersalt para la excreción de Na en 184 muestras de orina de pacientes individualizados que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.	99
Figura 7. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka e Intersalt para la excreción de Na en 464 muestras de orina de 24 h que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.	100
Figura 8. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka para la excreción de K en 184 muestras de orina de pacientes individualizados que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.	101
Figura 9. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka para el K en 464 muestras de orina de 24 h que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.	102
Figura 10. Correlaciones bivariadas en un corte transversal en 184 pacientes entre a) Descenso medio anual del FGe y Na en orina de 24 horas estimado por TANAKA. b) Descenso medio anual del FGe y Na medido en orina de 24 horas.	111
Figura 11. Correlaciones bivariadas en 300 pacientes entre a) Descenso medio anual del FGe y Na en orina de 24 horas estimado por CKD-EPI en una única muestra simple de orina por paciente. b) Descenso medio anual del FGe y Na en orina de 24 hora estimado por CKD-EPI como media de todas las muestras simples de orina en cada paciente.	119
Figura 12. Correlaciones bivariadas entre K sérico y varias estimaciones de eliminación urinaria de K: K medido en orina de 24 horas, K en orina de 24 horas estimado por CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka, Cociente K/Cr en muestra simple de orina y excreción fraccional de K. ..	126
Figura 13. Análisis curva ROC de distintos parámetros de excreción de K en orina con la aparición de hiperkalemia, $K \geq 5,5$ en 1627 muestras de orina.	128
Figura 14. Análisis curva ROC en distintos estadios de ERC del cociente K/Cr en muestra simple de orina y del cálculo $[(K/Cr)/\text{Bicarbonato}]$ con la aparición de hiperkalemia, $K \geq 5,5$ en 1627 muestras de orina.....	129
Figura 15. Representación gráfica de las correlaciones bivariadas entre proteinuria medida en 24 horas y estimada en muestra simple de orina tanto por CKD-EPI como por Cociente Proteínas/Creatinina en 181 muestras de pacientes individualizados o de 463 de 775 muestras que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.	131
Figura 16. Gráfico de Blan-Altman con las dos estimaciones CKD-EPI y cociente Proteínas/creatinina en muestra simple de orina para la proteinuria en orina de 24 horas tanto en 181 muestras de orina en pacientes individualizados como en 464 muestras de orina de 24 horas que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.	132



1. RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

UTILIDAD DE LA BIOQUÍMICA URINARIA EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIOS 3B-5nod

INTRODUCCIÓN

La determinación de iones y proteínas en muestra simple de orina son pruebas de laboratorio sencillas, baratas, que reflejan bien el balance de iones, y la intensidad de la proteinuria. Sin embargo, son pruebas que están infrautilizadas. Aportar evidencia sobre su utilidad para estimar la bioquímica en orina de 24 horas y el pronóstico de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) permitiría extender su uso y ayudar a la toma de decisiones para optimizar terapias. También permitiría evitar recogidas de orina de 24 horas.

OBJETIVOS

En la ERC estadios G3b-5noD:

- Evaluar la precisión de las ecuaciones que estiman a través de muestra simple de orina, la creatinina y los iones en orina de 24 horas.
- Evaluar la utilidad de los iones en muestra simple de orina para identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión de su enfermedad renal, de morbimortalidad cardiovascular y de desarrollar hiperpotasemia.
- Evaluar la precisión del cociente proteína/creatinina y de las estimaciones de proteinuria a través de muestra simple de orina para estimar la proteinuria en orina de 24 horas y como factores pronósticos de progresión de enfermedad renal y de morbimortalidad.

MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo en pacientes adultos incidentes con ERC G3b-5noD de la consulta externa de nefrología del Hospital Universitario Infanta Leonor,

con un seguimiento de al menos dos años en consulta y con, al menos, una determinación simultánea de bioquímica en muestra simple de orina y en orina de 24 horas.

Los análisis de orina de 24 horas se restringieron a aquellas que se estimaron bien recogidas por estar la creatinina urinaria entre 15-25 mg/kg en hombres y 10 -20 mg/kg en mujeres.

Se analizaron correlación, sesgo (media de diferencias entre analito estimado y medido), precisión (porcentaje de muestras estimadas en el 15-30 o 50% del valor medido - P15, P30, P50) y la concordancia por el método de Bland-Altman. La progresión de la ERC se definió mediante el descenso anual medio y porcentual del FGe y el evento renal en el seguimiento como pérdida de más del 40% del FGe o entrada en tratamiento renal sustitutivo o conservador-paliativo.

RESULTADOS

La cohorte analizada ha sido de 300 pacientes con una mediana de seguimiento de 72 (25) meses. FGe medio de 32,8 (9,2) ml/min/1.73m² y cociente proteína/creatinina medio de 1180 (1.740) mg/g. En el seguimiento el 30,7% iniciaron tratamiento renal sustitutivo o tratamiento conservador y paliativo. Se registraron un total de 121 eventos cardiovasculares en 101 pacientes (6,7 eventos por 100 pacientes-año). 21 pacientes (7%) fallecieron.

La recogida de orina de 24 horas en práctica clínica fue inadecuada en el 42,5% de las muestras analizadas. Las mujeres, los más jóvenes y aquellos con mayor FGe recogieron mejor la orina de 24 horas. La estimación de creatinina en orina de 24 horas por CKD-EPI presentó una excelente correlación y precisión con la creatinina urinaria medida ($r=0,887$; P30: 96,1% en 464 orinas). La precisión se mantuvo independientemente de la edad y del estadio de ERC.

Las fórmulas que, usando muestras simples de orina, estiman la eliminación en orina de 24 horas de Na y K correlacionaron bien con las mediciones en orina de 24 horas, pero con gran dispersión, sobre todo con el Na. Para el Na, las fórmulas Tanaka y CKD-EPI fueron las de mayor rendimiento ($r= 0,540$; $0,532$; P30: 52,6; 54,5%; sesgo: -14,4; -16,1 mmol, Tanaka y CKD-EPI respectivamente para 464 orinas). Estos valores las hacen útiles para estudios poblacionales y no para análisis individualizados. Para el K, las fórmulas Kawasaki y CKD-EPI fueron las más idóneas ($r=0,712$; $0,612$;

P30=74,6; 72,4%; sesgo: 4,2; 5,5 mmol; Kawasaki y CKD-EPI respectivamente para 464 orinas). Estos resultados las hacen útiles tanto para estudios poblacionales como para análisis individualizados.

A menor eliminación de Na estimado en orina de 24 horas y/o menor cociente Na/K en orina, mejor pronóstico renal. Los pacientes con $Na_o < 87$ mmol/día (equivalente a una dieta pobre en sal) estimado por CKD-EPI, Kawasaki o Tanaka y/o cociente Na/K < 2 medido directamente, tuvieron menos pérdida del FGe en el seguimiento y menos eventos renales. Los pacientes con natriuresis medida en orina de 24 h < 87 mmol/día tuvieron, además, menos morbimortalidad cardiovascular. La eliminación urinaria de K, medido o estimado no tuvo implicaciones pronósticas renales ni cardiovasculares.

La hiperpotasemia ($K \geq 5,5$ mmol/L) es frecuente en la ERC G3b-5 (10,7% en análisis transversal, 37% en el seguimiento) y recurrente (el 41% presentaron al menos una recurrencia). Los pacientes con hiperpotasemia presentaron mayor excreción de K, tanto medido como estimado en orina de 24 horas por todas las fórmulas, y mayor cociente K/Cr en muestra simple de orina. Se han analizado curvas COR con puntos de corte (para el K/Cr el valor es 43) con sensibilidad y especificidad en torno al 60% y un valor predictivo negativo del 93-94%.

La proteinuria medida en orina de 24 horas correlacionó mucho mejor con la proteinuria estimada por CKD-EPI en muestra simple de orina que con el cociente proteína/creatinina (r : 0,900 vs 0,801; Sesgo medio: 92,2 vs 486 mg; P30: 72,0 vs 42,7%; CKD-EPI vs $Prot_o/Cr_o$ en 464 muestras de orina de 24 horas).

Se ha diseñado una calculadora que permite automatizar el cálculo de todas las fórmulas, lo que podría facilitar su implementación en práctica clínica.

CONCLUSIONES

La bioquímica urinaria en muestra simple de orina en los pacientes con ERC avanzada (estadios G3b-5noD) es una herramienta útil para estimar la bioquímica en orina de 24 horas, e identificar escenarios de mayor progresión de la enfermedad renal que podrían ayudar a la toma de decisiones clínicas concretas. En este trabajo se aportan nuevas herramientas para la valoración clínica de los pacientes como las curvas ROC para test diagnósticos de hiperkalemia o la proteinuria estimada por CKD-EPI en muestra simple de orina que mejoran las pruebas actualmente disponibles.

ABSTRACT

USEFULNESS OF URINARY BIOCHEMISTRY IN THE FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 3B-5noD

INTRODUCTION

Ion and protein determinations in a simple urine sample are simple and inexpensive laboratory tests that reflect well on ion balance and proteinuria. However, they are underused. Evidence of their usefulness in estimating 24-hour urine biochemistry and prognosis in patients with chronic kidney disease (CKD) would allow widespread use of these tests and would help to optimize therapies. It would also avoid 24-hour urine collections.

OBJECTIVES

In CKD stages G3b-5noD:

- To evaluate the accuracy of equations that estimate, through simple urine sampling, creatinine and 24-hour urine ions.
- To evaluate the usefulness of single urine sample ions to identify patients at increased risk of renal disease progression, cardiovascular morbidity and mortality, and the development of hyperkalemia.
- To evaluate the accuracy of the protein/creatinine ratio and proteinuria estimations through simple urine samples to estimate proteinuria in 24-hour urine and as prognostic factors of renal disease progression and morbidity and mortality.

METHODS

Retrospective observational study in incident adult patients with CKD G3b-5noD from the nephrology outpatient clinic of the Infanta Leonor University hospital, with a follow-up of at least two years and with at least one simultaneous determination of biochemistry in a simple urine sample and in 24-hour urine.

The 24-hour urine analyses were restricted to those that were estimated to be well collected because urinary creatinine was between 15-25 mg/kg in men and 10-20 mg/kg in women.

Correlation, bias (mean differences between estimated and measured analyte), accuracy (percentage of samples estimated at 15-30 or 50% of the measured value - P15, P30, P50) and agreement by the Bland-Altman method were analyzed. CKD progression was defined by the mean annual and percentage decrease in eGFR and the renal event at follow-up as loss of more than 40% of eGFR or entry into renal replacement therapy or conservative-palliative renal treatment.

RESULTS

The analyzed cohort was made up of 300 patients with a median follow-up of 72 (25) months. Mean eGFR was 32.8 (9.2) ml/min/1.73m² and mean protein/creatinine ratio was 1,180 (1,740) mg/g. During follow-up 30.7% started renal replacement therapy or conservative and palliative treatment. A total of 121 cardiovascular events were recorded in 101 patients (6.7 events per 100 patient-years). Twenty-one patients (7%) died.

The 24-hour urine collection was inadequate in 42.5% of the samples analyzed. Women, younger patients, and those with higher eGFR collected 24-hour urine better. The estimation of 24-hour urine creatinine by CKD-EPI showed excellent correlation and accuracy with measured urinary creatinine ($r=0.887$; P30: 96.1% in 464 urines). Accuracy was maintained regardless of age and CKD stage.

Formulas that, using single urine samples, estimate 24-hour urine elimination of Na and K correlated well with 24-hour urine measurements, but with high dispersion, especially with Na. For Na, the Tanaka and CKD-EPI formulas had the highest performance ($r= 0.540$; 0.532 ; P30: 52.6; 54.5%; bias: -14.4; -16.1 mmol, Tanaka and CKD-EPI respectively for 464 urines). These values make them useful for population studies and not for individualized analysis. For K, the Kawasaki and CKD-EPI formulas were the most suitable ($r=0.712$; 0.612 ; P30=74.6; 72.4%; bias: 4.2; 5.5 mmol; Kawasaki and CKD-EPI respectively for 464 urines). These results make them useful for both population-based studies and individualized analyses.

The lower the estimated 24-hour urine Na elimination and/or the lower the urine Na/K ratio, the better the renal prognosis. Patients with $N_{ao} < 87$ mmol/day (equivalent to a salt-poor diet) estimated by CKD-EPI, Kawasaki or Tanaka and/or Na/K ratio < 2 directly measured had less eGFR loss at follow-up and fewer renal events. Patients with natriuresis measured in 24-h urine < 87 mmol/day also had less cardiovascular morbidity and mortality. Urinary K elimination measured or estimated had no renal or cardiovascular prognostic implications.

Hyperkalemia ($K \geq 5.5$ mmol/L) is frequent in G3b-5 CKD (10.7% in cross-sectional analysis, 37% in follow-up) and recurrent (41% had at least one recurrence). Patients with hyperkalemia had higher K excretion, both measured and estimated in 24-hour urine by all formulas, and higher K/Cr ratio in single urine sample. COR curves with cut-off points have been analyzed (for K/Cr the value is 43) with sensitivity and specificity around 60% and a negative predictive value of 93-94%.

Proteinuria measured in 24-hour urine correlated much better with proteinuria estimated by CKD-EPI in a single urine sample than with the protein/creatinine ratio (r : 0.900 vs. 0.801; mean bias: 92.2 vs. 486 mg; P30: 72.0 vs. 42.7%; CKD-EPI vs. Proto/Cro in 464 24-hour urine samples).

A calculator has been designed to automate the calculation of all the formulas, which could facilitate their implementation in clinical practice.

CONCLUSIONS

Urinary biochemistry in a single urine sample in patients with advanced CKD (stages G3b-5noD) is a useful tool for estimating 24-hour urine biochemistry and to identify scenarios of increased progression of renal disease that could help in decision-making. This manuscript provides new tools for the clinical assessment of patients such as ROC curves for diagnostic tests for hyperkalemia or proteinuria estimated by CKD-EPI in a single urine sample, which improve the currently available tests.



2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de alteraciones en la estructura o en la función renal al menos durante tres meses y que tiene consecuencias para la salud. La organización internacional KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* - www.kdigo.org) estableció en el año 2012 la clasificación de la ERC actualmente aceptada por la comunidad científica internacional y que se basa en el filtrado glomerular ya sea medido o estimado mediante ecuaciones, en la albuminuria y en la etiología de la enfermedad renal (Figura 1) ¹.

Pronóstico de ERC por FGe y categorías de Albuminuria: KDIGO 2012				Categorías de Albuminuria		
				Descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Aumento normal o	Aumento moderado	Aumento Severo
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías de FGe, Descripción y Alcance (ml/min/1.73m ²)	G1	Normal o elevado	>90			
	G2	Descenso leve	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-	30-44			
	G4	Descenso severo	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

Figura 1: Clasificación KDIGO de la ERC ¹.

Los colores indican el pronóstico de la ERC: Verde: bajo riesgo (si no hay otros marcadores de enfermedad renal no hay ERC); Amarillo: riesgo moderado; Naranja: riesgo alto; Rojo: riesgo muy alto. FGe: filtrado glomerular estimado (en ml/min/1.73m²).

La ERC es un problema de salud pública muy relevante a nivel mundial. Se asocia a un aumento en la morbilidad cardiovascular y en el riesgo de evolucionar al tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis o trasplante². Además, aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda y es el principal factor de riesgo de mortalidad en el Covid-19 tras la edad avanzada³. En el año 2016 fue la sexta causa de mortalidad por enfermedades crónicas en España y la que más había crecido en el último decenio tras la enfermedad de Alzheimer⁴.

En los últimos años se han realizado en España varios estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de ERC. El más antiguo es el estudio EPIRCE, del año 2010⁵ con una prevalencia del 9,2 % de la población mayor de 18 años. Dos estudios más recientes, el ENRICA y el IBERICAN, publicados en los años 2018 y 2021 dan cifras superiores, 15,1 y 14,4% respectivamente ^{6,7} (**Tabla 1**) La mayoría de los pacientes corresponden al estadio G3a. Este aumento de prevalencia puede justificarse por diferencias metodológicas entre los estudios, pero también puede reflejar el aumento en la prevalencia de ERC con la edad y con la enfermedad vascular. Estas cifras son similares a las comunicadas en países de nuestro entorno⁸. La ERC diagnosticada, sin embargo, es muy inferior, como pone de manifiesto un estudio reciente en el que en el seguimiento durante dos años de más de 1,8 millones de pacientes incluidos en la base de datos BIG-PAC® de varias comunidades autónomas de España, la prevalencia de ERC detectada mediante análisis de laboratorio o diagnosticada en registros clínicos fue de solo el 4,91% ⁹. Los estadios iniciales (G1-G3a) son los menos diagnosticados, lo que indica que todavía hay mucho camino que recorrer para el diagnóstico precoz de la ERC (Tabla 1).

Tabla 1. Estudios de prevalencia de ERC en España.

Estadio ERC	EPIRCE (2010) ⁵	ENRICA (2018) ⁶	IBERICAN (2021) ⁷	CaReMe (2021) ⁹
Todos	9,24%	15,1%	14,4%	4,8%
1	0,99%	1,5%	2,6%	0,2%
2	1,42%	1,8%	3,1%	0,8%
3a	5,45%	10,0%	5,7%	1,5%
3b	1,08%	1,6%	1,6%	1,3%
4	0,27%	0,2%	0,5%	0,4%
5	0,03%	0,0%	0,6%	0,2%

Los estudios EPIRCE, ENRICA, IBERICAN son poblacionales. El estudio CaReMe es de diagnóstico en vida real. Se observan diferencias en los estadios iniciales, lo que sugiere una falta de diagnóstico de ERC en la práctica clínica.

La prevalencia de enfermedad renal en tratamiento sustitutivo (estadio 5d, diálisis o trasplante) está aumentando en España. Pasó de 985 pmp en el 2007 a 1387,4 pmp en el 2021¹⁰, lo que refuerza la necesidad de establecer estrategias para detectar precozmente la ERC y, especialmente, identificar aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de progresión.

Por otra parte, los estadios más avanzados de ERC (FGe < 45 ml/min/1.73m²) que no están en tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante (ERC 3b-5noD) representan el grueso de los pacientes que se atienden en las consultas externas de nefrología. La evaluación de estos pacientes en la consulta incluye, entre otros, exploraciones que determinen el riesgo cardiovascular, el riesgo de progresión de la enfermedad renal y de complicaciones asociadas a los tratamientos utilizados. En esta evaluación integral la interpretación de la bioquímica urinaria es una herramienta muy útil, pero poco utilizada. Las causas de esta infrutilización son varias, entre ellas, la ausencia de valores de “normalidad” y que obliga a comparar con parámetros sanguíneos y con la situación hemodinámica del paciente, y el convencimiento general de que las determinaciones urinarias tienen escaso valor en la ERC avanzada.

2.2. FACTORES DE PROGRESIÓN Y DE MORBIMORTALIDAD DE LA ERC

La ERC es una enfermedad progresiva y de alto riesgo de morbimortalidad vascular. Se han identificado varios factores de progresión de la ERC y que se resumen en la **Tabla 2**¹¹. De ellos la proteinuria y la HTA sistólica son los que más se benefician de la intervención terapéutica. De forma paralela, y desde fases precoces de la ERC se enfatiza en la necesidad de controlar los factores de riesgo vascular para disminuir la mortalidad y morbilidad cardiovascular implícita en la ERC. Las guías KDIGO y NICE aconsejan un control muy estricto tanto de los lípidos como de la presión arterial^{12,13,14}. Respecto a los lípidos se recomienda estatinas en todos los estadios de ERC a partir de los 50 años y estatinas asociadas o no a ezetimiba en todos los pacientes con FGe < 45 ml/min/1.73m². En las últimas guías KDIGO sobre hipertensión arterial en la ERC se recomienda un objetivo de TA sistólica inferior a 120 mm Hg con medida de TA estandarizada¹⁵.

Tabla 2. Factores que empeoran el daño renal y aceleran el deterioro de la función renal.

FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

- Proteinuria persistente
- Hipertensión arterial
- Mal control glucémico en la diabetes mellitus
- Tabaquismo
- Obesidad
- Dislipemia
- Tratamiento crónico con AINEs
- Obstrucción del tracto urinario
- Acidosis metabólica
- Fracaso renal agudo y nefrotoxicidad
- Razas negra o asiática
- Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca.

Modificado de Referencia 11. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

El bloqueo del sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) es la principal estrategia terapéutica para el control de la hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica, especialmente en diabéticos y en nefropatías proteinúricas¹. El bloqueo del

SRAA en la ERC se asocia a una menor progresión de la enfermedad renal y a un descenso en la morbimortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas^{16,17}. No solo los IECAs y los ARAll son fármacos cardio-nefroprotectores. Los antagonistas de la aldosterona y en concreto la finerenona han demostrado recientemente su capacidad para retrasar la progresión de la enfermedad renal y la mortalidad en diabéticos con ERC^{18,19}. Uno de los principales efectos secundarios de los inhibidores del SRAA y que limita su uso es la hiperpotasemia. El uso de estrategias para identificar aquellos pacientes en riesgo de desarrollar hiperpotasemia podría mejorar y optimizar el uso de estos fármacos cardioneфроprotectores.

Por último, en los últimos años tanto los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2) como los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) han demostrado su potencial cardionefroprotector en pacientes con ERC. Los que han demostrado mayor beneficio y de forma más consistente, tanto en progresión de la enfermedad renal como en morbi-mortalidad cardiovascular, son los iSGLT2. Tanto en la ERC diabética como en la ERC no diabética estos fármacos disminuyen hasta un 31% los eventos cardiovasculares graves, hasta un 37% los eventos renales incluyendo duplicación de creatinina sérica, progresión a enfermedad renal en tratamiento sustitutivo, descenso grave del filtrado glomerular y progresión de albuminuria, y hasta un 31% de descenso en el riesgo de mortalidad por cualquier causa^{20,21}. En práctica clínica habitual se piensa, aunque está por confirmar, que el uso creciente y racional de los iSRAA, los aGLPL1 y los iSGLT2, permitirá disminuir el crecimiento progresivo de la ERC como causa de mortalidad en nuestro país. El uso de herramientas sencillas en el seguimiento de los pacientes con ERC, como la bioquímica urinaria, podría permitir predecir e identificar precozmente complicaciones derivadas del uso de estos fármacos y optimizar su uso.

2.3. SODIO, POTASIO, BICARBONATO Y PROGRESIÓN DE LA ERC

Aparte de los factores de progresión identificados en la **Tabla 2**, hay otros factores relacionados con la dieta y que pueden influir en la progresión de la ERC. Estos factores son la ingesta de Na (Na) y potasio (K) y el grado de acidosis metabólica que a su vez está muy influenciado por los hábitos dietéticos.

2.3.1. Ingesta de Na

La ingesta elevada de Na se ha asociado a mayor prevalencia ²², y a un mayor riesgo de progresión de la ERC, probablemente por asociarse a un peor control de la presión arterial²³. También se han descrito otras acciones independientes de la presión arterial y que podrían contribuir a la progresión de la ERC, como son la promoción de la fibrosis renal a través de un incremento en el TGFβ, el incremento en el estrés oxidativo, la actividad simpática periférica y la disfunción endotelial²⁴.

La reducción en la ingesta de sal disminuye la presión arterial y la albuminuria, potencia la acción de los fármacos inhibidores del SRAA y disminuye eventos cardiovasculares y renales en los pacientes con ERC ^{25, 26}. En un estudio reciente en el que se analizan los datos de 10.709 adultos de seis ensayos prospectivos de cohortes seguidos durante 8,8 años, la mayor ingesta de Na estimada mediante muestras de orina de 24 horas se asoció a un mayor riesgo cardiovascular en una forma dosis-dependiente. Una ingesta pobre en K y un cociente Na/K elevado también se asoció a un mayor riesgo vascular ²⁷.

Actualmente las guías KDIGO sobre HTA en la ERC sugieren una ingesta de Na inferior a 2 gramos al día (<90 mEq de Na o < 5 gramos de cloruro sódico al día) en los pacientes renales con HTA ¹⁵. Sin embargo, los estudios observacionales que han analizado la asociación de una reducción en la ingesta de Na y la progresión de la ERC no han mostrado resultados homogéneos (**Tabla 3**), reflejando las diferencias metodológicas y la población analizada en los distintos estudios. Así, en estadios avanzados de ERC (G4 y G5) la ingesta de Na es menor que en estadios precoces, probablemente por una mayor adherencia a las recomendaciones dietéticas en la ERC avanzada ²⁸, lo que puede representar un factor de confusión si no se ajusta la ingesta de Na al grado de ERC.

No hay ensayos clínicos controlados publicados hasta la fecha que analicen el impacto de la ingesta de sal sobre la progresión de la enfermedad renal.

Tabla 3. Estudios sobre la asociación de ingesta de Na con incidencia o progresión de ERC.

ESTUDIO (año)	SEGUIMIENTO (años)	N	ESTIMACIÓN DE LA INGESTA DE Na	RESULTADO (< vs > ingesta de sal)	REF
Observacional P (2010)	4	3296	Cuestionario	Menor riesgo de descenso FG en mujeres	29
Análisis Post-Hoc (2012)	2,5	1177	Orina 24 h	Menor riesgo eventos renales	26
Análisis Post-Hoc (2014)	4,25	500	Orina 24 h	Menor riesgo eventos renales	30
Observacional P (2013)	5,5	6213	Orina simple	No asociación con ERC	31
Análisis Post-Hoc (2014)	4,6	28879	Orina simple	No cambios en el FGe	32
Observacional P (2016)	4	3939	Orina 24 h	Menor progresión ERC	33
Observacional P (2018)	4,8	12126	Orina simple	Menor desarrollo ERC	34
Observacional P (2018)	12	3106	Cuestionario	Más riesgo ERC en dietas < 2 gr de Na	35
Observacional P (2019)	5,4	4141	Orina simple	Menor progresión ERC	36
Observacional P (2020)	4,3	1254	Orina 24 h	Menor progresión ERC	37
Observacional P (2020)	20	5114	Orina 24 h	No cambios en el FGe	38

P= Prospectivo. FGe: Filtrado glomerular estimado.

2.3.2. Ingesta de K

Durante millones de años el ser humano ha mantenido una alimentación pobre en Na y rica en K (se estima que en torno a 15 gramos de K al día) Los cambios dietéticos de los últimos siglos y el mayor procesamiento de los alimentos ha llevado a que actualmente la dieta del mundo occidental ha invertido las tendencias y es rica en Na y pobre en K (inferior a 2,5 gramos/día en los EE. UU. o 3,5 gramos/día en la dieta mediterránea española) ³⁹.

Desde los años 50 se conocen los efectos antihipertensivos de las dietas ricas en K en modelos experimentales de HTA⁴⁰. Desde entonces hay una creciente evidencia resumida en varias revisiones sistemáticas que muestran como una dieta rica en K disminuye la presión arterial y la incidencia de eventos cardiovasculares ^{41,42, 43}.

También hay una evidencia creciente derivada de estudios experimentales y epidemiológicos sobre el papel nefroprotector de las dietas ricas en K. En condiciones de déficit de ingesta de K se altera el transporte de Na y de K en el túbulo distal renal. Así, disminuye la concentración intracelular de cloro en las células del túbulo contorneado distal renal, activándose la cinasa WNK4 que aumenta la reabsorción de Na por el cotransportador NCC e incrementa la relación entre las cinasas L-WNK1/KS/WNK1 del túbulo contorneado distal, favoreciendo la actividad del ENaC, contribuyendo aún más a la retención de Na y a la hipertensión arterial, más prevalente en las dietas pobres de K³⁹. La depleción de K produce hipertrofia tubular proximal e incremento en la densidad de receptores tipo 1 de la angiotensina ²⁴⁴. Por el contrario, la dieta rica en K se asocia en un menor depósito de colágeno, menos fibrosis renal, y menos activación de citoquinas proinflamatorias en un modelo experimental de ratas hipertensas ⁴⁵.

Los estudios observacionales muestran que en pacientes con ERC G1-2 hay una asociación entre ingesta de K (estimada por la excreción urinaria de K) y el riesgo de progresión de la enfermedad renal y de mortalidad por todas las causas. En estadios más avanzados de ERC (G3-5), la evidencia de los estudios observacionales es menos consistente. En el estudio Know-CKD en pacientes asiáticos, en 1821 pacientes con ERC G1-5, a menor excreción de K mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal, resultados que se mantenían si se consideraba sólo los pacientes con FGe < 45 ml/min/1.73m² ⁴⁶. En un análisis post-hoc en 812 pacientes de la cohorte MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), con un FGe medio de 32,6 ml/min/1.73m², se constató una mayor mortalidad por todas las causas en los pacientes con menor excreción de K urinario. No hubo diferencias en la progresión de la enfermedad renal⁴⁷. Sin embargo, en 3939 pacientes de la cohorte CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), con un FGe de 20-70 ml/min/1.73m², a mayor excreción de K estimada mediante muestras de orina de 24 horas, mayor progresión de la ERC ³³. **(Tabla 4)**

En pacientes en hemodiálisis solo hay publicado un único estudio que muestra como a mayor ingesta de K mayor riesgo de mortalidad a los 5 años⁴⁸.

No hay estudios observacionales o controlados que hayan analizado el K urinario con eventos renales o de morbimortalidad en pacientes con ERC 3b-5no D.

Tabla 4. Estudios sobre la asociación de ingesta de K con eventos renales o con mortalidad.

ESTUDIO (año)	SEGUIMIENTO (años)	N	ESTIMACIÓN DE LA INGESTA DE K	RESULTADO (< vs > ingesta de K)	REF
Población General (2013)	6,3	544635	Cuestionario	Mayor riesgo eventos renales	49
Población General (2013)	5,5	6213	Orina 24 h	Mayor riesgo eventos renales	31
Análisis Post-Hoc - Alto riesgo vascular (2014)	4,25	500	Orina 24 h	Mayor riesgo eventos renales	32
Población General (2016)	10,3	5315	Orina 24 h	Mayor riesgo de descenso FG	50
Población General (2019)	5,4	4141	Orina simple	No diferencias	51
ERC 2-5 (2016)	4	3939	Orina 24 h	Menor riesgo eventos renales	33
ERC 3-5 (2017)	6,1	812	Orina 24 h	Mayor riesgo eventos renales Mayor mortalidad	47
ERC G1-5 (2019)	2,9	1821	Orina simple	Mayor riesgo eventos renales	
ERC G2 (2019)	3,9	5064	Cuestionario	Mayor riesgo en hipertensos	52

2.3.3. Acidosis metabólica

El riñón es el principal órgano en la regulación del equilibrio ácido-base por su capacidad de regenerar bicarbonato y eliminar el exceso de hidrogeniones ⁵³. A medida que declina la función renal y especialmente con FGe < 30 ml/min/1.73m², aumenta el riesgo de desarrollar acidosis metabólica.

Hay una clara evidencia de estudios preclínicos y epidemiológicos que relacionan la acidosis metabólica con mayor riesgo de progresión de la ERC. En un subanálisis del estudio MDRD en 839 participantes con un FGe medio de 39 ml/min/1.73m², aquellos pacientes con el cuartil más bajo de bicarbonato (11-20 mEq/L), tuvieron más riesgo de progresión de la ERC (HR: 2.22 – CI: 1.83-2.68) y de mortalidad por cualquier causa (HR: 1.36 – CI: 1.15-1.62)⁵⁴. En el estudio CRIC, en 3939 pacientes con ERC G2-4 y FG medio de 44.8 ml/min/1.73m², el riesgo de progresión de la ERC disminuía por cada mEq/L de incremento en el bicarbonato sérico, especialmente en los pacientes con FGe > 45 ml/min/1.73m² ⁵⁵. Se desconocen los mecanismos subyacentes a esta asociación, que parecen mediados por mecanismos proinflamatorios y profibróticos asociados a una sobreexpresión de angiotensina II, endotelina I, y aldosterona mediado por la acidosis, junto a la activación del complemento facilitado por el exceso de amoniogénesis compensadora ⁵⁶.

Aparte de empeorar la evolución de la ERC, la acidosis metabólica se asocia, además, a desmineralización ósea, resistencia insulínica, proteólisis muscular, y mayor mortalidad, por lo que se han diseñado distintas estrategias para controlar la acidosis metabólica, tanto farmacológicas con aportes exógenos de bicarbonato sódico, como con dietas basadas en frutas y vegetales, con un contenido en aniones y cationes que se traducen en una menor carga ácida no volátil y mayor aporte de bases, mejorando el equilibrio ácido-base en la ERC ⁵⁷. En un meta-análisis publicado en 2019 se analizan 14 ensayos clínicos con un total de 1394 pacientes. En 8 de los ensayos se utilizaron suplementos de bicarbonato (7) o de citrato sódico (1). En 5 se prescribió dieta rica en frutas y vegetales y en 1 se utilizaron las dos estrategias (bicarbonato sódico, dieta rica en frutas y vegetales o tratamiento habitual). Los resultados mostraron un incremento en el bicarbonato sérico: +3,33 mEq/L (95% CI: 2,37 a 4.29), un menor descenso del FGe – diferencia media: -3.28 ml/min/1.73m² (95% CI: -4.42 a -2,14) y una menor necesidad de tratamiento renal sustitutivo: RR: 0.32 (95%CI: 0.18-0.56). El uso de fármacos se asoció a peor control de la presión arterial ⁵⁸.

En otro metaanálisis más reciente, del año 2021 se analizan 15 ensayos clínicos con un total de 2445 pacientes con ERC y $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, en los que se utiliza bicarbonato sódico comparado con placebo o no medicación. El tratamiento con bicarbonato disminuyó la progresión de la enfermedad renal: Diferencia media estandarizada: 0.26 (95% CI: 0.13-0.40) y la necesidad de tratamiento renal sustitutivo: RR: 0.53 (95% CI: 0.32-0.89) ⁵⁹. En ambos metaanálisis se reconoce que se necesita evidencia más sólida procedente de ensayos clínicos aleatorizados, controlados y con un mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.

Sobre la mortalidad, algunos ensayos clínicos muestran como la dieta rica en frutas y verduras disminuye el riesgo de mortalidad en pacientes con ERC E3-5noD, si bien este efecto beneficioso no se ha conseguido demostrar en pacientes en hemodiálisis ⁶⁰.

El efecto de la acidosis metabólica sobre la homeostasis del K es complejo y no claramente estudiado. La excreción renal de K se inhibe por la acidemia aguda, pero se estimula por la acidemia crónica, facilitado por el incremento en el aporte de Na distal⁶¹. No hay estudios observacionales en pacientes con ERC avanzada que hayan analizado la influencia del bicarbonato plasmático sobre los índices de excreción de K.

2.4. HIPERPOTASEMIA Y BIOQUÍMICA URINARIA EN LA ERC

El riñón es el principal órgano regulador de la homeostasis de K. Es por ello que en la ERC la hiperpotasemia es una de alteraciones electrolíticas más frecuentes y de mayor relevancia, tanto por el riesgo de arritmias cardíacas potencialmente fatales, como por la limitación que implica para el uso de fármacos cardio-nefroprotectores (inhibidores del SRAA)⁶².

Las principales causas de hiperpotasemia en la ERC se resumen en la Tabla 5. De ellas el descenso del filtrado glomerular y los fármacos son las causas que más contribuyen al desarrollo de hiperpotasemia.

Tabla 5. Factores que contribuyen a la hiperpotasemia en la ERC.

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA HIPERPOTASEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
Descenso del Filtrado Glomerular agudo o crónico
Fármacos inhibidores del SRAA <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores de la Enzima de Conversión de Angiotensina (IECA) - Antagonistas de los receptores de Angiotensina II (ARAI) - Antagonistas de receptores de mineralocorticoides (ARM) - Inhibidores directos de la renina
Hipoaldosteronismo hiporeninémico <ul style="list-style-type: none"> - Nefropatía diabética - Nefropatías intersticiales crónicas
Acidosis metabólica
Fármacos que aumentan la redistribución extracelular del K intracelular: <ul style="list-style-type: none"> - Betabloqueantes - Succinil colina - Soluciones hipertónicas
Estreñimiento (hasta el 40% de los pacientes con ERC presentan estreñimiento que limita la excreción intestinal de K)
Aportes de K oral o parenteral <ul style="list-style-type: none"> - Sal de farmacia (contiene ClK)

La prevalencia de hiperpotasemia en la ERC varía según la definición que se utilice, el FGe, y si se hace un análisis transversal o longitudinal. La hiperpotasemia aumenta a medida que disminuye el filtrado glomerular. En un estudio transversal retrospectivo en una cohorte española de 2.696 pacientes con ERC, la prevalencia de hiperpotasemia (K sérico > 5,5 mEq/L) fue del 12,3%. En función del estadio de ERC, la prevalencia fue: G3a: 5,7%; G3b: 8,6%; G4; 9,3%; G5noD: 17,3%⁶³. Datos similares se obtuvieron en el estudio prospectivo sobre morbilidad cardiovascular NEFRONA. En 2445 pacientes con ERC, la prevalencia de hiperpotasemia (K sérico > 5,5 mEq/L) fue del 5,4% en los estadios G3a y G3b y 11,6% en los estadios G4 y G5noD⁶⁴. Sin embargo en estudios de seguimiento la prevalencia es muy superior. Así, en 1277 pacientes con FGe medio de 37 ml/min/1.73m², a lo largo de un seguimiento medio de 2,7 años, el 42% de pacientes tuvieron al menos un episodio de hiperpotasemia definida como K sérico > 5,3 mEq/L.⁶⁵ En otro estudio francés, en 527 pacientes en hemodiálisis

seguidos de forma prospectiva durante dos años en los que se realizaron una media de 24 (8-44) determinaciones de K sérico, el 57,9% de los pacientes presentó al menos un episodio de hiperpotasemia (K sérico > 5,5 mEq/L) en el seguimiento⁶⁶.

La importancia de la hiperpotasemia en el paciente con ERC radica en su asociación con mortalidad y su elevada recurrencia. Varios estudios poblacionales han demostrado como a partir de cifras de K > 5.0 mEq/L, la mortalidad aumenta de forma progresiva. En un estudio poblacional retrospectivo en Estados Unidos en 911.698 pacientes, de los cuales el 11% tenían ERC, la mortalidad por todas las causas en un seguimiento medio de 18 meses aumentó a partir de un K sérico de 5.0 mEq/L. A mayor comorbilidad (ERC, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca), mayor mortalidad ⁶⁷. En otro estudio poblacional europeo, en concreto en 831.760 pacientes a los que se determinó el K plasmático en Estocolmo en el periodo 2006-2011, y en los que el 9,6% tenían ERC, se observó como la mortalidad aumentaba a partir de 4,87 mEq/L en el grupo con ERC estadio G3 y a partir de 5,09 mEq/L en el grupo con ERC estadio G4-G5 ⁶⁸. Las razones de esta asociación son especulativas. En parte puede explicarse por el efecto proarritmogénico de la hiperpotasemia y también por la limitación que representa para la utilización de dosis plenas de fármacos con beneficio cardiovascular, como los inhibidores del SRAA. Las acciones profibróticas y proinflamatorias del hiperaldosteronismo secundario a la hiperpotasemia también podrían contribuir a este exceso de mortalidad ⁶⁹.

El segundo dato a tener en cuenta sobre la trascendencia de la hiperpotasemia es que se trata de un proceso recurrente. En un estudio observacional retrospectivo durante tres años en 157.766 pacientes con ERC en Dinamarca, un 27,5% desarrollaron un primer episodio de hiperpotasemia. De estos el 43% desarrollaron un segundo episodio de hiperpotasemia en un tiempo medio de 7,7 meses. De estos el 57,1% desarrollaron un tercer episodio de hiperpotasemia en menos tiempo (tiempo medio 6 meses). Y de estos un 64% volvieron a recurrir en hiperpotasemia en un tiempo medio de 4,8 meses ⁷⁰, confirmando como el paciente con ERC que ha tenido un episodio de hiperpotasemia tiene tendencia a recurrir y en periodos de tiempo cada vez más cortos a menos que se haga una intervención para disminuir este riesgo de recurrencia.

Hasta hace pocos años la intervención ante un episodio de hiperpotasemia se basaba en suspender o disminuir la dosis de los inhibidores del SRAA, lo que se ha visto que es una medida contraproducente al privar a los pacientes de fármacos que disminuyen

morbimortalidad cardiovascular. Es por ello por lo que actualmente se tiende a utilizar de forma precoz los fármacos intercambiadores de K a nivel intestinal (poliestirén sulfonato cálcico o los más recientes patiromero o ciclosilicato de zirconio y Na de mejor tolerancia gastrointestinal). Se desconoce si la normalización de K con estas medidas de intervención permitirá disminuir el riesgo de mortalidad por todas las causas asociado a la hiperpotasemia en el paciente con ERC.

Hay escasa información sobre la utilidad de los iones en orina y los distintos índices de excreción de K en el abordaje de la hiperpotasemia del paciente con ERC. En un estudio en 212 pacientes con ERC avanzada (FG medio 15 ml/min/1,73m²), en el que un 30% de los pacientes presentaban hiperpotasemia, se objetivó como los pacientes hiperpotasémicos tenían un bicarbonato sérico más bajo, un menor filtrado glomerular, pero sin diferencias en la excreción urinaria de Na o K. La excreción fraccional de K fue inferior en los pacientes con hiperpotasemia, mientras que el cociente K en orina de 24 horas / Filtrado glomerular estimado fue superior, reflejando como la hiperpotasemia no parece relacionarse con la carga absoluta de K, sino con la carga de K relativo a su filtrado glomerular⁷¹.

Se desconoce si la determinación periódica de K en orina y de sus índices de excreción puede ser de utilidad en la hiperpotasemia del paciente con ERC.

2.5. DETERMINACIONES DE LABORATORIO EN ORINA DE 24 HORAS

El análisis bioquímico de la orina a tiempo controlado es una herramienta muy utilizada en práctica clínica debido al carácter intermitente de la excreción renal de determinados solutos. El tiempo más utilizado es el de 24 horas. Se utiliza en la clínica diaria para la evaluación de alteraciones metabólicas en pacientes con enfermedad litiasica renal, para evaluar la proteinuria, estimar aclaramientos de determinadas magnitudes biológicas (creatinina, urea), estimar la ingesta diaria de electrolitos cuya eliminación es principalmente renal (Na, K entre otros) y para diagnosticar enfermedades que se caracterizan por el aumento de la excreción renal de una o varias sustancias concretas (intoxicaciones por metales, hormonas, porfirinas, proteinuria de Bence-Jones, entre otros).

La información que aporta el análisis bioquímico de la orina de 24 horas se ve, sin embargo, comprometida por la dificultad en obtener una recolección adecuada de la muestra, que depende completamente de la colaboración del paciente y de una instrucción adecuada sobre el procedimiento para obtener la orina. Además, en el procesamiento preanalítico en el laboratorio pueden producirse otros errores derivados de recipientes no adecuados y/o contaminados, muestras mal conservadas, no homogeneizadas que pueden llevar a invalidar los resultados de estas determinaciones ⁷².

La realidad de la práctica clínica es que el cumplimiento en la recogida de orina por parte de los pacientes es subóptimo. En un análisis retrospectivo en 70192 pacientes con dos determinaciones de orina de 24 horas realizadas en un periodo de 7 días de diferencia, el 23,4% de los pacientes tenían una diferencia de al menos un 50% en alguno de los parámetros bioquímicos analizados. En el caso del citrato y del oxalato, el 30,1 y el 17,2% de los pacientes tuvieron una diferencia mayor del 30% entre las dos muestras de orina de 24 horas ⁷³.

Para comprobar si la orina ha sido bien recogida se utilizan determinados métodos que básicamente consisten en comparar la excreción de creatinina medida en 24 horas con la estimada en función del peso y del sexo (hombres: 20-25 mg/kg/día, mujeres: 15-20 mg/kg/día), o a través de fórmulas validadas como la ecuación para estimar la excreción de creatinina de la CKD-epidemiology collaboration (CKD-EPI)⁷⁴ En una revisión reciente que analiza los factores que se asocian a un buen cumplimiento en la recogida de orina a tiempo controlado se mostró como la recogida se estimó adecuada en solo un 7,4-60,4% de los pacientes en los distintos estudios analizados. Los hombres, un mayor nivel socioeconómico, la raza caucásica y tener una predisposición metabólica a la litiasis son los factores que de forma más consistente se asocian a un mejor cumplimiento en la orina de 24 horas⁷⁵.

Dada la gran variabilidad en la recolección adecuada de muestras de orina de 24 horas, a la hora de interpretar adecuadamente estas muestras se ha propuesto ajustar las magnitudes biológicas medidas a la tasa creatinina estimada/medida, lo que permite mejorar la precisión de los resultados de estas determinaciones ⁷⁶.

2.6. DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS EN MUESTRA SIMPLE DE ORINA Y SU CORRELACIÓN CON LAS DETERMINACIONES EN ORINA DE 24 HORAS

La bioquímica urinaria en orina de 24 horas se considera como prueba de referencia para estimar la proteinuria y la ingesta diaria de Na y K. Sin embargo, por los problemas metodológicos descritos en el apartado anterior, su utilidad en la práctica clínica diaria es a veces cuestionable. Es por ello por lo que se han diseñado diversas fórmulas que correlacionan las determinaciones en muestra simple de orina con las determinaciones en orina de 24 horas. La precisión de cada una de las fórmulas varía según la magnitud biológica medida y la población analizada.

Las fórmulas más sencillas y ampliamente utilizadas en la práctica clínica son el cociente proteína en orina/creatinina en orina y el cociente albumina en orina/creatinina en orina. La concentración urinaria de creatinina permite ajustar la eliminación urinaria de proteínas o albúmina a la concentración urinaria y variará de forma inversa al volumen urinario ⁷⁷.

Para la estimación de la excreción urinaria de otros analitos, sin embargo, es aconsejable tener en cuenta la gran diferencia interindividual que hay en la excreción diaria de creatinina y que puede ser desde menos de 600 a más de 2.800 mg/día, muy en función del sexo y la edad, ya que la creatinina depende del catabolismo muscular⁷⁸. Es por ello por lo que en la mayoría de las fórmulas que estiman la excreción urinaria en 24 horas de un analito se acompañan, además, de una estimación de la creatinina en orina de 24 horas, tal y como ocurre en las estimaciones de Na o de K en orina de 24 horas.

2.6.1. Fórmulas para estimar la creatinina en orina de 24 horas

La eliminación de creatinina en orina depende de varios factores como la edad, el sexo, el peso corporal y la raza, entre otros factores. La variación diaria de creatinina urinaria se estima entre un 3 y un 14%, influenciada por la ingesta de proteínas, el ejercicio, el ciclo menstrual y el estrés emocional ⁷⁹.

El poder estimar mediante parámetros antropométricos y de forma individualizada la eliminación de creatinina en orina de 24 horas permitiría convertir fácilmente una determinación en muestra simple de orina (p.ej. Na/creatinina en orina) en la eliminación estimada en orina de 24 horas (por ejemplos mEq de Na/día). También permitiría identificar si la recogida de orina en 24 horas se ha realizado de forma correcta en caso de que se observe una gran diferencia entre la creatinina en orina medida y la estimada ⁷⁶.

En los años 1980 se estableció tras el análisis de cuatro estudios que medían la excreción de creatinina que la excreción urinaria de creatinina en 24 horas era aproximadamente 15-25 mg/kg en hombres y 10-20 mg/kg en mujeres⁸⁰. Sin embargo, este rango de variabilidad propuesto es demasiado amplio, no tiene en cuenta factores que influyen mucho en la masa muscular y, por tanto, en la excreción de creatinina, como son la edad o la raza, por lo que su utilidad clínica es relativa.

Es por ello por lo que se han desarrollado varias fórmulas para estimar la creatinina en orina de 24 horas. Se recogen en la Tabla 6. Probablemente la más interesante para este trabajo sea la de Ix y colaboradores⁷⁴ ya que procede del grupo de investigación CKD-EPI, es la que ha utilizado mayor número de pacientes para su creación y validación e incluye pacientes con ERC en distintos estadios (El 60 % tenían un FGe menor de 60 ml/min /1,73 m² y el 25% menos de 30 ml/min /1,73m²).

Tabla 6. Ecuaciones para estimar la eliminación de creatinina en orina de 24 horas.

NOMBRE	Nº (AÑO)	POBLACIÓN	FÓRMULA
COCK-CROFT-GAULT ⁸¹	534 – (1976)	No seleccionada, Canadá. 18-92 años, 96% varones	$[28 - (0.2 \times \text{edad})] \times \text{peso (kg)} \times 0.85$ si mujer
WALSER ⁸²	¿? – (1984)	No seleccionada, EEUU.	Hombre: $(28.2 - 0.172 \times \text{edad}) \times \text{peso (kg)}$ Mujer: $(21.9 - 0.115 \times \text{edad}) \times \text{peso (kg)}$
KAWASAKI ⁸³	247 – (1992)	No seleccionada, Japón 20-84 años	Hombre: $-4.72 \times \text{edad} + 8.58 \times \text{peso (kg)} + 5.09 \times \text{altura (cm)} - 74.5$ Mujer: $-12.63 \times \text{edad} + 15.12 \times \text{peso (kg)} + 7.39 \times \text{altura (cm)} - 79.9$
GOLDWASSER ⁸⁴	101 – (1997)	ERC avanzada. EEUU. Edad media 66 años	$[23.6 - (\text{edad}/8.3) (+1.9 \text{ si raza negra})] \times \text{peso (kg)}$.
TANAKA ⁸⁵	591 – (2002)	No seleccionada, Japón Edad media: 40 años	$-2.04 \times \text{edad} + 14.89 \times \text{peso (kg)} + 16.14 \times \text{altura (cm)} - 2244.45$
RULE ⁸⁶	664 – (2009)	No seleccionada, EEUU Edad media 55 años, 51% mujeres	$\{\exp[7.26 - 0.26 \text{ (si mujer)} - (0.011 \times (\text{edad} - 55) \text{ si edad} > 55 \text{ years})]\} \times SC/1.73 \text{ (m}^2\text{)}$
CKD-EPI ⁷⁴	3453 – (2011)	6 estudios de pacientes con ERC. Edad media: 46 años, 40% mujeres	$79.89 + 12.51 \times \text{peso (kg)} - 6.19 \times \text{edad} + (34.51 \text{ si raza negra}) - (379.42 \text{ si mujer})$
GERBER ⁸⁷	133 – (2014)	No seleccionada, EEUU Edad media 50 años, 50% mujeres	$699 - 421.9 \text{ si mujer} + (16.83 \times \text{peso}) \text{ (kg)} - 25.82 \text{ (si raza blanca)} - 2.67 \times \text{edad}$

SC= Superficie corporal.

Jedrusik y colaboradores⁸⁸ compararon el rendimiento de estas 8 fórmulas en 170 mujeres y 123 hombres, hipertensos de raza caucásica y edad media de 54 ± 16 años, hospitalizados en un centro de Varsovia. Para evitar sesgos relacionados con una recolección inadecuada, sólo se incluyeron aquellas determinaciones que entraban dentro de los criterios de la Clínica Mayo (hombres 13-29mg/kg/día; mujeres 9-26 mg/kg/día) y los de la fórmula de Gerber. En esta población centroeuropea las fórmulas que obtuvieron un mayor rendimiento fueron la CKD-EPI y la Rule, si bien las dos tendían a infraestimar la creatinina en 24 horas en valores elevados de creatininuria. Las fórmulas de Gerber-Mann y las de Tanaka y Kawasaki fueron las menos precisas.

2.6.2. Estimación de la ingesta de Na y K a través de fórmulas basadas en muestras simples de orina

Se han diseñado muchas fórmulas para estimar la ingesta de Na y K a través de la muestra simple de orina. De ellas las más utilizadas son la de Kawasaki, Tanaka y PAHO (Pan American Health Organization) e INTERSALT para el Na y las de Kawasaki, Tanaka y PAHO para el K (Tabla 7). El rendimiento comunicado de estas ecuaciones es muy variable en función de la población estudiada. Así, por ejemplo, en un estudio en 1083 individuos sanos de 11 países, la fórmula de Kawasaki fue la más precisa tanto para la excreción de Na como para la de K.⁸⁹ En una revisión sistemática y metaanálisis con 29 estudios de varios países, la ingesta media de sal estimada por la orina de 24 horas vs muestra simple de orina fue de 9,3 vs 9,0 gramos/día. La sensibilidad y la especificidad de la muestra simple de orina para clasificar a la población en si cumplían o no los criterios de la Organización Mundial de la Salud (máximo 5 gramos de sal al día) fue del 97 y 100% respectivamente. Sin embargo, en algunos subgrupos, como en la población asiática, las estimaciones de Na en muestra simple de orina diferían de forma significativa con las de orina de 24 horas⁹⁰. Se admite, por tanto, que las estimaciones de la excreción de orina de 24 horas a través de muestras simples de orina pueden ser una estrategia útil a nivel poblacional, si bien tiene mucha variabilidad individual como para basarse sólo en estas determinaciones para tomar decisiones clínicas en individuos concretos.⁹¹

Tabla 7. Ecuaciones para estimar las eliminaciones de Na y K en orina de 24 horas.

Estimación de la excreción de Na en orina de 24 h a partir de muestra simple de orina:
Fórmula Kawasaki

$$\text{Na en orina estimado (mEq/24h)} = 16.3 * (\text{Na}_o / 10 * \text{Cr}_o * e\text{Cr}_{o24h})^{0.5}$$

$$e\text{Cr}_{o24h} = 15.12 * \text{Peso} + 7.39 * \text{Altura} - 12.53 * \text{edad} - 79.9 \text{ (Hombres)}$$

$$e\text{Cr}_{o24h} = 8.58 * \text{Peso} + 5.09 * \text{Altura} - 4.72 * \text{edad} - 74.95 \text{ (Mujeres)}$$

Fórmula Tanaka

$$\text{Na en orina estimado (mEq/24h)} = 21.98 * (\text{Na}_o / 10 * \text{Cr}_o * e\text{Cr}_{o24h})^{0.392}$$

$$e\text{Cr}_{o24h} = 14.89 * \text{Peso} + 16.14 * \text{Altura} - 2.04 * \text{edad} - 224,45$$

Fórmula INTERSALT

$$\text{Na en orina estimada (mEq/24h)} = 23.51 + [0.45 \times \text{Na}_o] - [3.09 \times \text{Cr}_o \text{ (mmol/L)}] + [4.16 \times \text{IMC} + [0.22 \times \text{edad}]] \text{ (Hombres)}$$

$$\text{Na en orina estimada (mEq/24h)} = 3,74 + [0.33 \times \text{Na}_o] - [2,44 \times \text{Cr}_o \text{ (mmol/L)}] + [2,42 \times \text{IMC} + [2,34 \times \text{edad}]] - (0,03 \times \text{edad}^2) \text{ (Mujeres)}$$

Estimación de la excreción de K en orina de 24 h a partir de muestra simple de orina:
Fórmula Kawasaki

$$\text{K en orina estimado (mEq/24h)} = 7.20 * (\text{K}_o / 10 * \text{Cr}_o * e\text{Cr}_{o24h})^{0.5}$$

$$e\text{Cr}_{o24h} = 15.12 * \text{Peso} + 7.39 * \text{Altura} - 12.53 * \text{edad} - 79.9 \text{ (Hombres)}$$

$$e\text{Cr}_{o24h} = 8.58 * \text{Peso} + 5.09 * \text{Altura} - 4.72 * \text{edad} - 74.95 \text{ (Mujeres)}$$

Fórmula Tanaka

$$\text{K en orina estimado (mEq/24h)} = 7.59 * (\text{K}_o / 10 * \text{Cr}_o * e\text{Cr}_{o24h})^{0.43}$$

$$e\text{Cr}_{o24h} = 14.89 * \text{Peso} + 16.14 * \text{Altura} - 2.04 * \text{edad} - 224,45$$

Cr_o : Creatinina en orina (en mg/dL salvo que se especifique lo contrario). - $e\text{Cr}_{o24h}$: Estimación de la creatinina en orina de 24 horas. IMC = Índice de masa corporal, kg/m^2 .

Es por ello por lo que se han realizado estudios en poblaciones más seleccionadas. La población hipertensa es en la que más comparaciones se han realizado para definir la precisión de estas fórmulas para estimar Na y K. Los resultados son muy variables según los países donde se han realizado las estimaciones. En estudios realizados en población europea, las fórmulas Intersalt y Tanaka son las más precisas para estimar la eliminación de Na, mientras que la fórmula de Kawasaki es la más precisa para el K ⁹².

En la población con ERC hay varios estudios sobre la correlación de la muestra simple de orina con la orina de 24 horas, únicamente con el Na. Los resultados son contradictorios. Se resumen en la Tabla 8. Las diferencias en la población estudiada, en las ecuaciones utilizadas, y en el estadio de función renal analizada pueden explicar estas diferencias que, en cualquier caso, mantienen la duda sobre si en nuestro medio, la correlación entre muestra simple de orina y orina de 24 horas es de utilidad en la ERC.

Tabla 8. Estudios de correlación de Na en muestra simple de orina con Na en orina de 24 horas en población con ERC.

Estudio y país	N	Estadios ERC	Cación	Ecuaciones	Sesgo	P30
⁹³ Imai E 2011 Japón	136	1-5 (G3: 62,2% - G4: 24,5%)	Na	Tanaka Kawasaki	2 ± 69 mmol/día 48 ± 69 mmol/día	49 35
⁹⁴ Ogura M 2012 Japón	96	1-5 (G3: 40,6% - G4,5: 22,9%)	Na	Tanaka	4,5 (-2,1 - 12,2)	70
⁹⁵ Dougher C, 2016, EEUU	129	3-4 FGe medio: 31± 9 ml/min	Na	Tanaka Kawasaki Intersalt	-26,1 (-145 - 93) 27,4 (-141 - 196) -26,1 (-145 - 93)	56 54 57
⁹⁶ De Vico B, 2019 Brasil	76	2-5 (G3b:19,7% - G4,5:64,5%)	Na	Tanaka Kawasaki Intersalt CKDsalt	-0,03 (-155-155) 46,26 (-114-207) -20,44 (-179-138) 1,25 (-121-124)	- - - -

Sesgo. – Diferencia media entre el Na estimado y el Na medido.

2.6.3. El cociente Na/K en orina como marcador pronóstico renal y de mortalidad cardiovascular

En la población general múltiples estudios observacionales muestran una asociación entre una ingesta alta de Na y una ingesta baja de K con hipertensión arterial y con mayor morbimortalidad cardiovascular. Uno de los más amplios y recientes de Ma Y y colaboradores²⁷ demuestran en 10709 pacientes (edad media $51,5 \pm 12,6$ años, 54,2% mujeres) con un seguimiento medio de 8,8 años y con al menos dos determinaciones de orina de 24 horas, como por cada aumento en 1000 mg de excreción de Na (43,5 mEq) aumentaba el riesgo cardiovascular en un 18%, HR: 1,18 (1,08-1,29). Por cada incremento en 1000 mg en la excreción de K (25,6 mEq) disminuía este riesgo en la misma proporción: 18%. HR: 0,82 (0,72-0,94) Los metaanálisis también han mostrado en población general y en población hipertensa, un descenso en la presión arterial con el incremento en la ingesta de K ^{97 98}.

La interacción entre ingestas de Na y K parece, por tanto, un componente importante del control de la presión arterial que puede estimarse fácilmente mediante el cociente Na/K en orina. Este cociente es fácil de medir, ya que es independiente de la recogida de orina o de la excreción de creatinina urinaria. Se ha demostrado una muy buena correlación entre el cociente Na/K medido en muestra simple de orina con el medido en orina de 24 horas (revisado en ⁹⁹). Es por ello por lo que se ha propuesto que la determinación en muestra simple de orina del cociente Na/K puede ser un método sencillo y útil para monitorizar y disminuir el riesgo vascular. No está definido cuál es el cociente óptimo a conseguir. Los hallazgos del estudio INTERSALT en el que se analiza la excreción urinaria de iones y la presión arterial en más de 10.000 personas, sugieren un cociente molar Na/K de 1¹⁰⁰. Esta cifra es difícil de conseguir en nuestro medio. En un estudio en 2974 pacientes con prehipertensión arterial seguidos durante tres años, el cociente molar Na/K con menor riesgo cardiovascular estaba entre 1 y 2 ¹⁰¹, que es más asumible y puede considerarse un objetivo razonable en pacientes hipertensos para disminuir su riesgo vascular.

Los pacientes con ERC están poco representados en estos estudios poblacionales. Sin embargo, algunos de ellos muestran asociación entre cocientes Na/K en orina elevados y riesgo de desarrollar ERC. Así, en 1780 adultos iraníes (edad media: 33,8 años, 40,8% varones), seguidos durante 6,3 años, aquellos en el tercil de Na/K (estimado por encuesta dietética) más alto respecto al tercil más bajo (2,43 vs 1,61) tuvieron

un riesgo de desarrollar ERC un 52% superior (HR: 1,52 – 1,01–2,3)¹⁰² En otro estudio prospectivo en 9788 hispanos (edad media 41 años, 49,5% varones) seguidos durante 6,2 años, por cada aumento en 1 mmol/mmol en el cociente Na/K en orina de 24 horas, aumentó el riesgo de aparición de ERC en un 21% (HR 1,21 – 1,02-1,45)¹⁰³. Resultados similares se obtuvieron en 927 japoneses (edad media: 58,9 años, 30,4% varones), seguidos durante 6 años, con un riesgo aumentado de disminuir el FG más de un 8% en el seguimiento un 65% superior en el cuartil de eliminación de Na/K en orina de 24 horas más alto respecto al más bajo (HR: 1,06-2.57). Es de interés reseñar que estos resultados se mantenían si se utilizaba el cociente Na/K en muestra simple de orina.¹⁰⁴

La utilidad pronóstica del cociente Na/K en orina en población con ERC establecida es controvertida. Algunos estudios, pero no todos han mostrado asociaciones entre excreción de Na elevada o disminuida de K y progresión de la ERC. En un subanálisis del estudio KNOW-CKD en población coreana, en 2238 pacientes seguidos durante 5 años, a mayor cociente Na/K en orina de 24 horas, mayor riesgo de progresión de la ERC definida como entrada en tratamiento renal sustitutivo o un empeoramiento del 50% del FG (Riesgo de los cuartiles 3 y 4 del cociente de Na/K respecto al cuartil 1: 2,48 y 2,95 respectivamente).¹⁰⁵ El estudio más reciente y con metodología robusta, ya que incluye 7 determinaciones de orina de 24 horas, confirma en 240 pacientes con ERC Estadio G3-5 (edad media 72 años) y seguidos durante 2,9 años, la asociación entre el cociente Na/K y mayor progresión de la ERC¹⁰⁶.

Se trata de estudios de asociación, de los que no puede inferirse que una menor ingesta de Na o mayor de K permita retrasar la progresión de la ERC. Sin embargo, refuerza la importancia de la medición de los iones en orina para permitir identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión y que podrían beneficiarse de un seguimiento más estricto.

2.6.4. El cociente proteína/creatinina en muestra simple de orina como estimador de la proteinuria de 24 horas

La estimación de la proteinuria en orina de 24 horas mediante muestra simple de orina ha sido muy estudiada en la literatura¹⁰⁷. La mayoría de los estudios confirman la buena correlación entre cociente proteína/creatinina en muestra simple con la proteinuria en 24 horas, especialmente en proteinurias moderadas de origen glomerular. Esta correlación se mantiene independientemente del filtrado glomerular^{108, 109, 110}. En un estudio observacional transversal español en 159 determinaciones de pacientes con grados variables de insuficiencia renal, la correlación entre el cociente y la proteinuria en orina de 24 horas se mantuvo independientemente del filtrado glomerular y con proteinurias entre 0,3 y 3,5 gramos/24h. A partir de este valor aumentaba mucho la dispersión, al igual que ocurría, aunque con menor dispersión con proteinurias < 0,3 g/24h¹⁰⁹. Esta falta de correlación en proteinurias altas también se ha observado en otros estudios, aunque en proteinurias más elevadas (> 6 gramos/día)¹¹¹, pero no en otros, en los que la correlación no dependía de la intensidad de la proteinuria, sino en la tasa de filtración glomerular, siendo la mayor correlación observada con FGe de 30-59 ml/min/1.73m²^{111, 112}.

En un metaanálisis de 16 estudios con 1781 pacientes con enfermedad renal crónica o con preeclampsia, los autores concluyen la utilidad del cociente proteína/creatinina en el cribado de proteinuria significativa, que debería confirmarse con una cuantificación en orina de 24 horas con valores estimados superiores a 0,3 g/24h¹¹³.

Por último, según el tipo de enfermedad, el rendimiento comunicado del cociente proteína/creatinina es diferente. Así, en nefropatías glomerulares, en el paciente con disfunción crónica del injerto renal, en la nefropatía lúpica, en la nefropatía diabética, en la preeclampsia y en niños, la correlación es buena y útil en práctica clínica¹¹⁷, a diferencia de las nefropatías intersticiales, en los que la correlación se pierde¹¹⁴.

Las principales limitaciones del cociente proteínas/creatinina en muestra simple de orina se recogen en la Tabla 9.

Tabla 9. *Limitaciones comunicadas del cociente proteínas/creatinina en muestra simple de orina.*

Limitaciones del cociente de proteínas/creatinina

- Ausencia de correlación con proteinurias masivas (> 3,5 o 6 gramos/día)
- Sobreestimación de la proteinuria con FGe < 15 ml/min/1.73m².
- Depende de la masa muscular, por lo que la correlación disminuye en pacientes muy malnutridos y en muestras de orina excesivamente diluidas (creatinina urinaria < 30 mg/dL)
- Escasa correlación en nefropatías tubulointersticiales.
- Las múltiples técnicas utilizadas en la determinación de proteínas y creatinina hacen complicado las comparaciones entre laboratorios.



3. JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS

2. JUSTIFICACIÓN DE ESTA TESIS

La bioquímica urinaria, en concreto la determinación de iones y proteínas en muestra simple de orina, está infrutilizada como herramienta de ayuda al clínico para la toma de decisiones. Sin embargo, resultan pruebas de laboratorio sencillas, baratas, que reflejan bien el balance de iones, la dieta y la proteinuria.

Actualmente la bioquímica en muestra simple de orina solo se utiliza en práctica clínica para estimar la proteinuria a través del cociente proteínas/creatinina en muestra simple de orina y en el diagnóstico diferencial de escenarios clínicos muy concretos como son la insuficiencia renal aguda y algunos trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base. La bioquímica en orina de 24 horas se utiliza, en clínica, para medir la proteinuria, para balances metabólicos en pacientes con litiasis renal y ocasionalmente para estimar la ingesta de sodio. Sin embargo, la orina de 24 horas se asocia a problemas de interpretación dada la dificultad que existe para que los pacientes realicen una recolección adecuada de la orina de 24 horas, por lo que a pesar de su potencial utilidad es una prueba que no es considerada como muy rentable para el clínico.

Aportar evidencia sobre la utilidad de las determinaciones bioquímicas en muestra simple de orina para estimar mediante fórmulas la bioquímica en orina de 24 horas, para orientar sobre el riesgo de hiperpotasemia y para estimar el pronóstico de los pacientes con ERC G3-5noD permitiría extender su uso por parte de los clínicos y ayudar a la toma de decisiones para optimizar el tratamiento dietético y farmacológico de estos pacientes. Además, permitiría evitar innecesarias y molestas recogidas de orina de 24 horas.



4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La bioquímica urinaria, y en concreto la determinación de iones y proteínas en muestra simple de orina, permite estimar la bioquímica medida en orina de 24 horas, y aportar utilidad clínica e implicaciones pronósticas en el seguimiento de los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios G3-5noD.



5. OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Evaluar la precisión de las ecuaciones que estiman la creatinina en orina de 24 horas en pacientes con ERC estadios 3b-5noD ($FG < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$).
2. Evaluar en estos pacientes la precisión de las ecuaciones que, a partir de los iones en muestra simple de orina, estiman las eliminaciones de estos iones en orina de 24 horas.

5.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Evaluar la precisión de la determinación de iones en muestra simple de orina en la estimación de las eliminaciones de estos iones en orina de 24 horas en pacientes con ERC estadios 3b-5noD ($FG < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$) en función del sexo, de la etiología de la enfermedad renal y del estadio de FGe.
2. Evaluar la utilidad de los iones en muestra simple de orina en la ERC G3b-5 no D ($FG < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$) para:
 - Identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión de su enfermedad renal.
 - Identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de morbilidad cardiovascular.
 - Identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia.
3. Evaluar la utilidad del cociente proteínas/creatinina y de las estimaciones de proteinuria a través de muestra simple de orina:
 - Para estimar la proteinuria en orina de 24 horas.
 - Como factor pronóstico de progresión de la enfermedad renal.
 - Como factor pronóstico de morbilidad cardiovascular.



6. PACIENTES Y MÉTODOS

6. PACIENTES Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo en pacientes con ERC G3b-5noD con un seguimiento de al menos dos años en el S. de Nefrología del Hospital Universitario Infanta Leonor (HUIL).

6.2. Ámbito y periodo de estudio

El HUIL está situado en la ciudad de Madrid, en el Distrito de Villa de Vallecas, y es un centro de atención especializada de gestión directa del Servicio Madrileño de Salud. Atiende a la población de los distritos de Villa de Vallecas y Puente de Vallecas, así como a aquellos otros ciudadanos de la región que lo han elegido en virtud de la Ley de Libre Elección Sanitaria de la Comunidad de Madrid. El HUIL está integrado jurídicamente con el Hospital Virgen de la Torre y sus centros adscritos: los Centros de Especialidades Periféricas “Federica Montseny” y “Vicente Soldevilla”, los Centros de Salud Mental “Rafael Alberti” (Villa de Vallecas) y “Peña Gorbea” (Puente de Vallecas), y los Hospitales de Día Psiquiátricos para Adultos y Adolescentes ubicados en el Centro Sanitario Polivalente de Vallecas. Tiene asignados 13 centros de salud de Atención Primaria.

Según la Memoria 2021 del HUIL la población asignada es de 309.026 habitantes.

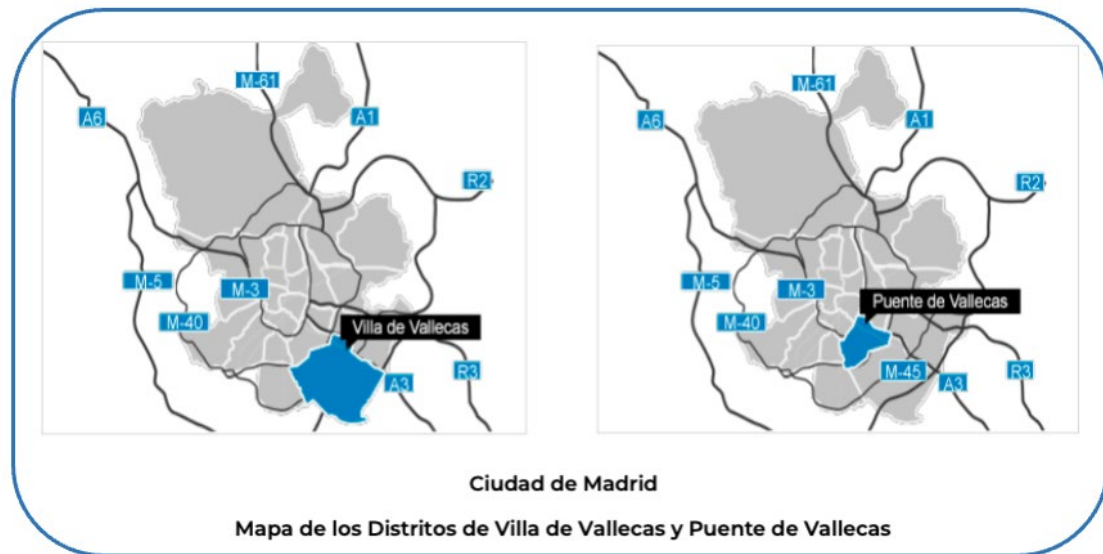


Figura 2. Área de influencia sanitaria del Hospital Universitario Infanta Leonor en la ciudad de Madrid. Fuente: Memoria 2021 del HUIL.

Se recogieron datos de todos los pacientes que acudieron por primera vez a la consulta externa de nefrología en el periodo 2013-2017 y que cumplían los criterios de inclusión. El seguimiento de los pacientes con ERC de la consulta externa de nefrología es muy homogéneo e incluye determinaciones periódicas de parámetros antropométricos y de laboratorio, así como iones en muestra simple de orina en todas las revisiones y, en algunas de ellas, bioquímica en orina de 24 horas.

6.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de Inclusión:

- Pacientes adultos con ERC 3b-5noD en el momento de la inclusión y con un seguimiento mínimo de dos años en la consulta externa de nefrología.
- Disponer de al menos una determinación en orina de 24 horas y de muestra simple de orina de la primera orina de la mañana del mismo día.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con fracaso renal agudo en el momento de la determinación de los análisis con muestras con orina de 24 horas.
- Pacientes gestantes en el momento de la determinación de los análisis con muestras de orina de 24 horas.

6.4. VARIABLES ANALIZADAS

En todos los pacientes se recogieron basalmente variables demográficas, antropométricas, de antecedentes personales y de tratamiento, así como pruebas de laboratorio en sangre y en orina.

Anualmente y hasta el fin del seguimiento se recogieron variables antropométricas y de laboratorio en sangre y en orina.

En cada paciente se anotó al finalizar el seguimiento su situación clínica y los incidentes cardiovasculares que se produjeron en el seguimiento.

En todos los pacientes se recogieron los siguientes datos:

- Demográficos y antropométricos:
 - Basalmente: edad, sexo, talla, peso, IMC, presión arterial sistólica y diastólica.
 - Anualmente: peso, IMC, presión arterial sistólica y diastólica.
 - Al finalizar el seguimiento: situación del paciente (ERC, tratamiento renal sustitutivo o fallecimiento) y eventos cardiovasculares.
- Antecedentes personales. Basalmente: hipertensión arterial, diabetes mellitus, gota, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, causa de la ERC.
- Fármacos que tomaba el paciente antes de la primera determinación en orina de 24 horas. La dosis diaria de IECAs y/o ARAII se unificó de acuerdo con la Tabla 10.

- Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona o antagonistas de los receptores de angiotensina II con su dosis diaria.
- Diuréticos: Del asa y dosis diaria. Antagonistas de la aldosterona y dosis diaria. Tiazidas.
- Otros fármacos: Betabloqueantes e intercambiadores intestinales de K.

Tabla 10. Equivalencia de los distintos inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona y diuréticos.

	POTENCIA				Unidades
	1	2	3	4	
EQUIVALENCIAS IECA/ARAI					
ENALAPRIL	5	10	20	40	mg
RAMIPRIL	2,5	5	10		mg
CAPTOPRIL	75	150	300		mg
LISINOPRIL	5	10	20	40	mg
LOSARTAN	25	50	100	200	mg
OLMESARTAN		10	20	40	mg
VALSARTAN	40	80	160	320	mg
CANDESARTAN	4	8	16	32	mg
TELMISARTAN	20	40	80		mg
EQUIVALENCIAS DIURÉTICOS DEL ASA					
FUROSEMIDA	20	40	80	120	mg
TORASEMIDA	5	10	20	30	mg
EQUIVALENCIAS ANTIALDOSTERÓNICOS					
ESPIRONOLACTONA	6,25	12,5	25	50	mg
EPLERENONA	12,5	25	50	100	mg

**Díaz A, García A, Hernández MJ, et al. El Ojo de Markov, Dirección técnica de Farmacia, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León, enlace - última visita: Nov 2021.

- Pruebas de laboratorio:
 - En todas las visitas (anuales):
 - » Suero: Hemoglobina, bicarbonato, glucosa, creatinina, ácido úrico, LDL colesterol, albúmina, iones (Na, K), proteína C reactiva (PCR), HbA1c.
 - » Orina en muestra simple: proteínas, Na (Nao), K (Ko), creatinina, cociente albumina/creatinina (CAC).
 - En al menos una visita:
 - » Orina de 24 horas: Volumen urinario, creatinina, Na, K, proteínas y aclaramiento de creatinina. Para minimizar el riesgo de recolecciones inadecuadas se adjuntaba una hoja informativa sobre cómo recoger la diuresis en 24 horas. Además, el personal auxiliar entregaba un bote plástico de 3 litros para la recolección y explicaba las dudas que pudieran tener los pacientes.

Los análisis del bicarbonato sérico se realizaron mediante los analizadores de gases Rapidpoint500 y RapidLab1265 de SIEMENS Healthineers. El resto de las determinaciones bioquímicas en suero y orina se realizaron mediante los autoanalizadores Advia 2400 y Advia XPT de SIEMENS Healthineers.

La función renal se estimó mediante el cálculo del filtrado glomerular estimado (FGe) por la ecuación CKD-EPI y que utiliza cuatro variables (Tabla 11): creatinina en suero, edad, sexo y raza. La clasificación de la enfermedad renal crónica utilizada es la de la KDIGO que tiene en cuenta el FGe y el cociente albumina/creatinina en muestra simple de orina.

Las ecuaciones utilizadas para estimar las eliminaciones de creatinina en orina de 24 horas han sido las propuestas por el consorcio CKD-EPI, Tanaka y Kawasaki (Tabla 11).

Las ecuaciones estudiadas para estimar las eliminaciones de Na y K en muestra simple de orina son: Tanaka, Kawasaki e Intersalt (esta última solo para el Na). Se han añadido, además, las estimaciones de Na y K obtenidas asumiendo la excreción de creatinina en orina de 24h estimada por CKD-EPI. (Tabla 11) Conociendo la excreción de creatinina en muestra simple de orina y la excreción de creatinina en orina de 24 horas (en este caso estimada por la fórmula CKD-EPI), puede estimarse la eliminación de cualquier analito con la fórmula siguiente:

$$\text{Analito estimado en orina de 24 h} = \frac{\text{Analito en orina (MS)} \times \text{Creatinina estimada en orina de 24 h (CKD-EPT)}}{\text{Creatinina en orina (MS)}}$$

MS: muestra simple de orina

Los índices de excreción de K que se han analizado en muestra simple de orina son:

- Excreción fraccional de K en muestra simple de orina (EFK):

$$\text{EFK} = \frac{[\text{K(orina)} \times \text{Creatinina (suero)}]}{\text{K (suero)} \times \text{Creatinina (orina)}} \times 100$$

- Cociente K/Cr en muestra simple de orina:

$$\text{K/Cr} = \frac{\text{K(orina)}}{\text{Creatinina (orina)}} \times 100$$

Para disminuir en la medida de lo posible la variabilidad de la recogida de orina de 24 horas en un estudio de práctica clínica diaria se han aplicado los criterios de Imbembo y Walser⁸⁰ para la selección de las muestras válidas en orina de 24 horas, que serían aquellas cuya creatinina en orina estaba en el rango 15-25 mg/kg/día en varones y 10-20 mg/kg/día en mujeres.

La progresión de la enfermedad renal se ha definido mediante tres variables:

- Descenso anual medio del FGe, calculado como la media de la variación anual del FGe en cada paciente.
- Pérdida porcentual anual del FGe, calculado como la media de la variación anual del FGe expresado como porcentaje en cada paciente.
- Evento renal, definido como pérdida de más del 40% del FGe o entrada en tratamiento renal sustitutivo en el seguimiento.

Tabla 11. Ecuaciones utilizadas para estimar el filtrado glomerular y para estimar la excreción de creatinina, iones y proteinuria en orina de 24 horas a partir de muestras simples de orina.

Filtrado glomerular estimado por la fórmula CKD-EPI collaboration.

- Mujeres y Creatinina $\leq 0,7$ mg/dL: $FGe = 144 \times (\text{creatinina}/0,7) - 0,329 \times (0,993)^{\text{edad}} \times (1,159 \text{ si raza negra})$
- Mujeres y Creatinina $> 0,7$ mg/dL: $FGe = 144 \times (\text{creatinina}/0,7) - 1,209 \times (0,993)^{\text{edad}} \times (1,159 \text{ si raza negra})$
- Hombres y Creatinina $\leq 0,9$ mg/dL: $FGe = 141 \times (\text{creatinina}/0,9) - 0,411 \times (0,993)^{\text{edad}} \times (1,159 \text{ si raza negra})$
- Hombres y Creatinina $> 0,9$ mg/dL: $FGe = 141 \times (\text{creatinina}/0,9) - 1,209 \times (0,993)^{\text{edad}} \times (1,159 \text{ si raza negra})$

Estimación de la excreción de creatinina en orina de 24 h a partir de muestra simple de orina:

Fórmula CKD-EPI collaboration

Creatinina en orina estimada (mg/24h) = $879.89 + 12.51 * \text{peso (kg)} - 6.19 * \text{edad} + (34.51 \text{ si raza negra}) - (379.42 \text{ si mujer})$.

Fórmula Kawasaki

$eCr_{024h} = 15.12 * \text{Peso} + 7.39 * \text{Altura} - 12,53 * \text{edad} - 79.9$ (Hombres)

$eCr_{024h} = 8.58 * \text{Peso} + 5.09 * \text{Altura} - 4.72 * \text{edad} - 74.95$ (Mujeres)

Fórmula Tanaka

$eCr_{024h} = 14.89 * \text{Peso} + 16.14 * \text{Altura} - 2.04 * \text{edad} - 224,45$

Estimación de la excreción de Na en orina de 24 h a partir de muestra simple de orina:

Fórmula Kawasaki

Na en orina estimado (mEq/24h) = $16.3 * (\text{Na}_o / 10 * Cr_o * eCr_{024h})^{0.5}$

$eCr_{024h} = 15.12 * \text{Peso} + 7.39 * \text{Altura} - 12,53 * \text{edad} - 79.9$ (Hombres)

$eCr_{024h} = 8.58 * \text{Peso} + 5.09 * \text{Altura} - 4.72 * \text{edad} - 74.95$ (Mujeres)

Fórmula Tanaka

Na en orina estimado (mEq/24h) = $21.98 * (\text{Na}_o / 10 * Cr_o * eCr_{024h})^{0.392}$

$eCr_{024h} = 14.89 * \text{Peso} + 16.14 * \text{Altura} - 2.04 * \text{edad} - 224,45$

Fórmula INTERSALT

Na en orina estimada (mEq/24h) = $23.51 + [0.45 \times \text{Na}_o] - [3.09 \times Cr_o \text{ (mmol/L)}] + [4.16 \times \text{IMC}] + [0.22 \times \text{edad}]$ (Hombres)

Na en orina estimada (mEq/24h) = $3,74 + [0.33 \times \text{Na}_o] - [2,44 \times Cr_o \text{ (mmol/L)}] + [2,42 \times \text{IMC}] + [2,34 \times \text{edad}] - (0,03 \times \text{edad}^2)$ (Mujeres)

Estimación a través de la Creatinina en orina de 24 h estimada por CKD-EPI

Na en orina estimada (mEq/24h) = $\text{Na}_o * eCr_{024h(\text{CKD-EPI})} / Cr_o / 10$

Estimación de la excreción de K en orina de 24 h a partir de muestra simple de orina:

Fórmula Kawasaki

K en orina estimado (mEq/24h) = $7.20 * (\text{K}_o / 10 * Cr_o * eCr_{024h})^{0.5}$

$eCr_{024h} = 15.12 * \text{Peso} + 7.39 * \text{Altura} - 12,53 * \text{edad} - 79.9$ (Hombres)

$eCr_{024h} = 8.58 * \text{Peso} + 5.09 * \text{Altura} - 4.72 * \text{edad} - 74.95$ (Mujeres)

Fórmula Tanaka

K en orina estimado (mEq/24h) = $7.59 * (\text{K}_o / 10 * Cr_o * eCr_{024h})^{0.43}$

$eCr_{024h} = 14.89 * \text{Peso} + 16.14 * \text{Altura} - 2.04 * \text{edad} - 224,45$

Estimación a través de la Creatinina en orina de 24 h estimada por CKD-EPI

K en orina estimada (mEq/24h) = $\text{K}_o * eCr_{024h(\text{CKD-EPI})} / Cr_o / 10$

Estimación de la proteinuria estimada en muestra simple de orina por CKD-EPI

Proteinuria/creatininuria estimada (mEq/24h) = $\text{Proteina}_o * eCr_{024h(\text{CKD-EPI})} / Cr_o / 100$

6.5. RECOGIDA Y MANEJO DE LOS DATOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica del HUIL (SELENE®, CompuGroup Medical).

Los datos se almacenaron en una base de datos segura, anonimizada y ubicada en uno de los servidores del HUIL y con acceso protegido mediante contraseña para garantizar que sólo los investigadores pudieran acceder a la base de datos.

6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se describieron como porcentajes y frecuencias absolutas. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en caso de normalidad o no de la distribución de la variable.

Para comprobar la bondad de ajuste a la normalidad de las variables analizadas se ha utilizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. La prueba de Levene se ha utilizado para comprobar la homogeneidad de las varianzas.

Para calcular el grado de concordancia entre los valores estimados y medidos se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman en función de la normalidad o no de las variables cuantitativas y el método de Bland-Altman. Este último implica el cálculo de la media de la diferencia entre los dos parámetros a comparar (por ejemplo: Na en orina medido y estimado en orina de 24 horas), lo que se define como sesgo medio, y la creación de un gráfico con las diferencias individuales entre los dos parámetros frente a su media individual. Los límites de concordancia se calcularon como el valor del sesgo medio $\pm 1,96$ desviación estándar del sesgo medio. En el gráfico de Bland-Altman se ha incluido, además, la línea de regresión, que permite estimar la precisión de cada fórmula tanto en los extremos inferior como superior del rango calculado. Para estimar la precisión individual de las fórmulas, se ha calculado la proporción de estimaciones dentro del 15, 30 y 50% de los valores medidos (P15, P30 y P50 respectivamente).

La asociación entre los índices calculados y variables cualitativas se ha calculado mediante la prueba de Chi cuadrado. Para el cálculo de la asociación entre variables cuantitativas y cualitativas se ha usado la T de Student para muestras independientes

si la variable cualitativa es dicotómica y el análisis de la varianza (ANOVA) en variables cualitativas con más de dos categorías. Los estadísticos utilizados en las comparaciones *post hoc* del análisis ANOVA han sido Bonferroni y Tamhane en función de la homogeneidad o no de las varianzas.

Para analizar la sensibilidad y la especificidad de algunas variables se han generado curvas COR (Característica Operativa del Receptor), incluyendo el área bajo la curva, y sus intervalos de confianza al 95%.

Por último, para el análisis multivariado mediante técnicas de regresión logística múltiple se seleccionaron las variables con relevancia clínica y con significación estadística en el análisis bivalente. El análisis multivariado no sobrepasó la razón de 1 variable por 10 casos incluidos en el estudio.

En todos los análisis, el nivel de significación se estableció en $p \leq 0,05$, excepto en la inclusión de las variables en el análisis multivariado, en que se tomó en consideración la relevancia clínica de las variables y una significación estadística $\leq 0,20$.

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 25.

6.7. ASPECTOS ÉTICOS

Se han respetado los principios de la Declaración de Helsinki por la Asociación Mundial de Médicos y la Convención de Derechos Humanos y Biomedicina, asegurando el cumplimiento de protocolos y normas de Buena Práctica Clínica. Toda la documentación generada se ha tratado, comunicado y cedido de acuerdo con lo dispuesto en el reglamento general de Protección de Datos de Carácter Personal (25/05/2018). Todos los datos han sido obtenidos y revisados por el investigador principal y entregados de forma anonimizada al resto de investigadores del proyecto.

Al ser un estudio de carácter observacional, retrospectivo, de riesgo nulo para los sujetos no se precisó consentimiento informado.

El protocolo de estudio de esta memoria de Tesis fue presentado y autorizado por el Comité Ético de Investigación Médica del HUIL (Anexo 1).



7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

7.1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE

Se analizaron 952 pacientes incidentes en consulta externa de nefrología en los años 2013-2017 con ERC G3b-5noD. La muestra finalmente incluida fue de 300 pacientes (Figura 3).

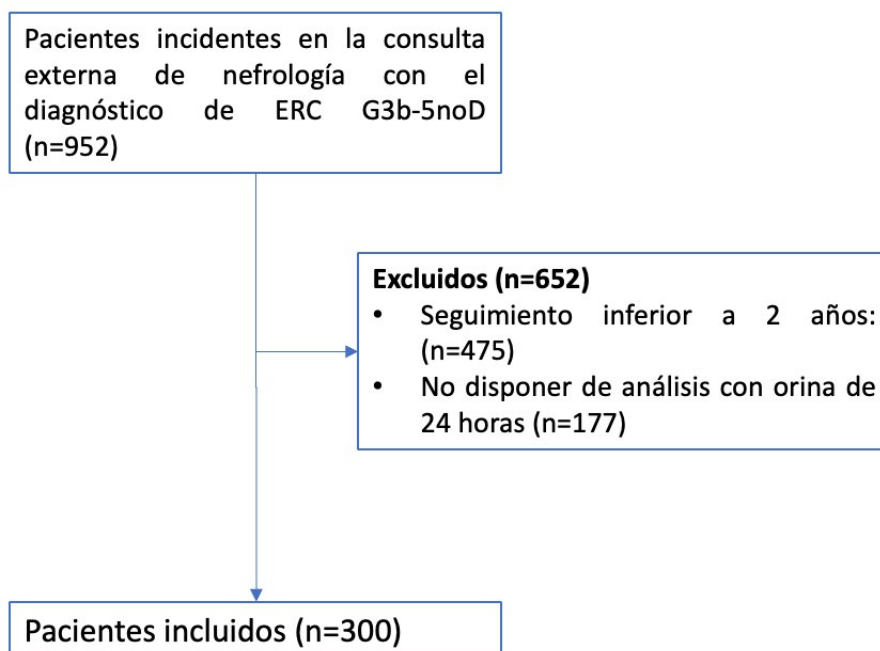


Figura 3. Flujograma de los pacientes incluidos en el estudio.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se recogen en las Tablas 12 y 13, tanto basalmente como al finalizar el seguimiento (seguimiento medio de 72,36 (25,35) meses). Se trata de los pacientes habituales de las consultas externas de nefrología en nuestro medio. Edad media de 64,21 años (14,8) al inicio del seguimiento, más varones (54,0%), sobrepeso (IMC 25-29,9) en el 41,7% y obesidad (IMC \geq 30) en el 38,3% de los pacientes, con una prevalencia elevada de tabaquismo, HTA y diabetes mellitus. Reseñar que el grado de control de la TA (registros no estandarizados en consulta) son razonables y mejoran en el seguimiento de los pacientes, sobre todo la TA diastólica. Son pacientes con importante deterioro del FGe a la inclusión (FGe medio: 32,8 ml/min/1.73m² (9,2), y con proteinurias elevadas (cociente albúmina/creatinina medio: 738 mg/g (1154), cociente proteína/creatinina en orina medio: 1,18 mg/mg (1,74)).

Al finalizar el seguimiento 83 pacientes (27,7%) habían entrado en tratamiento renal sustitutivo y 9 (3,0%) habían desestimado entrar en diálisis y estaban en tratamiento conservador y paliativo de su enfermedad renal crónica avanzada. En la historia clínica se registraron durante el seguimiento un total de 121 eventos cardiovasculares en 101 pacientes (6,7 eventos por 100 pacientes-año). 21 pacientes (7%) fallecieron.

Tabla 12. Características basales de la población analizada.

	Global n=300	Hombres n=162 (54,0%)	Mujeres N=138 (46,0%)
Edad (años)	64,21 (14,8)	64,71 (13,6)	63,62 (16,1)
Etiología	- No filiada: 48 (16,0%)	- No filiada: 21 (13,0%)	- No filiada: 27 (19,6%)
Enfermedad renal	- Vascular: 73 (24,3%)	- Vascular: 42 (25,9%)	- Vascular: 31 (22,5%)
	- Diabetes: 68 (22,7%)	- Diabetes: 45 (27,8%)	- Diabetes: 23 (16,7%)
	- GN crónica: 36 (12,0%)	- GN crónica: 19 (11,7%)	- GN crónica: 17 (12,3%)
	- Intersticial: 55 (18,3%)	- Intersticial: 27 (16,7%)	- Intersticial: 28 (20,3%)
	- Poliquistosis: 17 (5,7%)	- Poliquistosis: 7 (4,3%)	- Poliquistosis: 10 (7,2%)
	- Amiloidosis: 1 (0,3%)	- Amiloidosis: 0 (0%)	- Amiloidosis: 1 (0,7%)
	- Otras heredi: 2 (0,7%)	- Otras hered: 1 (0,6%)	- Otras hered: 1 (0,7%)
Fumador	121 (40,3%)	95 (58,6%)	26 (18,8%)
Bebedor	44 (14,7%)	42 (25,9%)	2 (1,4%)
HTA	258 (86,0%)	143 (88,3%)	115 (83,3%)
DM	138 (46,0%)	85 (52,5%)	53 (38,4%)
Gota úrica	55 (18,3%)	41 (25,3%)	14 (10,1%)
Cardiopatía Isquémica	46 (15,3%)	30 (18,5%)	16 (11,6%)
Insuficiencia Cardíaca	41 (13,7%)	26 (16,0%)	15 (10,9%)
Ictus	31 (10,3%)	20 (12,3%)	11 (8,0%)
Arteriopatía Periférica	22 (7,3%)	20 (12,3%)	2 (1,4%)
Peso (kg)	76,7 (17,0)	82,7 (15,3)	69,7 (16,2)
IMC (kg/m²)	29,2 (5,7)	29,5 (4,9)	28,9 (6,5)
TA sist (mmHg)	142,5 (23,5)	144,1 (21,7)	140,7 (25,5)
TA diast (mmHg)	72,8 (15,6)	75,4 (16,1)	69,8 (14,3)
Hb (g/dL)	12,5 (1,9)	13,1 (1,9)	11,8 (1,5)
Bic (mEq/L)	24,5 (3,0)	24,5 (3,3)	24,6 (2,9)
FGe (CKD-EPI) (ml/min/1.73m²)	32,8 (9,2)	34,7 (8,8)	30,6 (9,3)
	Estadio 3B: 184 (61,3%)	Estadio 3B: 117 (72,2%)	Estadio 3B: 67 (48,6%)
	Estadio 4: 108 (36,0%)	Estadio 4: 41 (25,3%)	Estadio 4: 67 (48,6%)
	Estadio 5: 8 (2,7%)	Estadio 5: 4 (2,5%)	Estadio 5: 4 (2,9%)
Na (mEq/L)	141,1 (3,0)	141,1 (3,0)	141,2 (2,9)
K (mEq/L)	4,78 (0,57)	4,82 (0,54)	4,74 (0,61)
Prot/Cro (mg/mg)	1,18 (1,74)	1,11 (1,53)	1,25 (1,96)
CAC (mg/g)	738 (1154)	715 (1050)	765 (1275)

Tabla 13. Características al final del seguimiento de la población analizada.

	Global n=300	Hombres n=162 (54,0%)	Mujeres N=138 (46,0%)
Edad (años)	70,27 (14,9)	70,81 (13,6)	69,64 (16,3)
Seguimiento medio (meses)	72,36 (25,35)	73,13 (25,6)	71,45 (25,2)
Evolución	ERC: 187 (62,3%) TRS: 83 (27,7%) Tratamiento conservador: 9 (3,0%) Exitus: 21 (7,0%)	ERC: 99 (61,1%) TRS: 47 (29,0%) Tto conservador: 6 (3,7%) Exitus: 10 (6,2%)	ERC: 88 (63,8%) TRS: 36 (26,1%) Tto conservador: 3 (2,2%) Exitus: 11 (8,0 %)
Eventos CV en el seguimiento	121 I.Cardiaca: 66 (54,5%) C.Isquémica: 32 (26,4%) Ictus: 13 (10,7%) Art Periférica: 10 (8,3%)	72 I.Cardiaca: 38 (52,8%) C.Isquémica: 18 (25,0%) Ictus: 8 (11,1%) Art Periférica: 8 (11,1%)	49 I.Cardiaca: 28 (57,1%) C.Isquémica: 14 (28,6%) Ictus: 5 (10,2%) Art Periférica: 2 (4,1%)
Peso (kg)	74,6 (17,0)	80,4 (15,1)	67,8 (16,7)
IMC (kg/m²)	28,41 (5,83)	28,6 (4,8)	28,2 (6,9)
TA sist (mmHg)	141,9 (20,7)	140,4 (19,1)	143,8 (22,3)
TA diast (mmHg)	69,2 (13,9)	69,1 (13,4)	69,2 (14,5)
Hb (g/dL)	11,9 (1,8)	12,2 (2,0)	11,5 (1,5)
Bic (mEq/L)	23,0 (3,9)	22,9 (4,2)	23,2 (3,6)
FGe (CKD-EPI) (ml/min/1.73m²)	21,6 (13,3) Estadio 3B: 79 (26,3%) Estadio 4: 97 (32,3%) Estadio 5: 124 (41,3%)	22,4 (13,4) Estadio 3B: 48 (29,6%) Estadio 4: 51 (31,5%) Estadio 5: 63 (38,9%)	20,6 (13,2) Estadio 3B: 31 (22,5%) Estadio 4: 46 (33,3%) Estadio 5: 61 (44,2%)
Na (mEq/L)	140,2 (3,5)	140,0 (3,3)	140,3 (3,5)
K (mEq/L)	4,67 (0,57)	4,70 (0,60)	4,65 (0,53)
Prot/Cro (mg/mg)	1,92 (3,22)	1,93 (3,08)	1,91 (3,38)
CAC (mg/g)	896 (1152)	936 (1056)	847,8 (1260)

En los 300 pacientes se han analizado 1834 muestras de laboratorio con determinaciones en suero y en muestra simple de orina, lo que representa 6,11 muestras por paciente en el seguimiento. En 775 de estas muestras hay, además, determinaciones en orina de 24 horas (2,6 por paciente).

7.2. PRECISIÓN DE LAS FÓRMULAS PARA ESTIMAR LA CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS

En la toda la población estudiada (n=300) y en un corte transversal la media de eliminación de creatinina en orina de 24 horas medida fue de 1134 ± 453 mg (rango: 240 - 3240 mg). La variación de la creatinina en orina de 24 horas entre dos muestras de 24 horas en cada paciente fue de 13,4 mg (DE: 366,4 mg; rango: -1138 - 1141 mg), sugiriendo que en un número importante de muestras la orina se recogió de forma inadecuada.

Para minimizar el sesgo por recogida inadecuada de orina se han aplicado los criterios de Imbembo y Walser⁸⁰, restringiendo las muestras analizadas a aquellas cuya creatinina en orina estaba en el rango 15-25 mg/kg/día en varones y 10-20 mg/kg/día en mujeres. Con estos criterios el número de muestras de orina de 24h ha sido de 184 en pacientes individualizados (38,7% de muestras rechazadas). La media de eliminación de creatinina en orina de 24 horas en este grupo seleccionado fue de 1201 mg (DE: 412 mg (rango: 476 - 2750 mg). La excreción de creatinina ajustado al peso fue diferente entre los pacientes con ERC G3b y ERC G4 (Tabla 14), si bien en este último grupo había mayor proporción de mujeres.

Tabla 14. Diferencias en la eliminación de creatinina en orina de 24 horas en función del estadio de ERC.

PACIENTES SELECCIONADOS POR LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER n=184			
	ERC G3B (n=92)	ERC G4 (N=77)	ERC G5 (N=15)
Edad	60,6 (DE: 14,3)	70,7 (DE: 12,1)	70,4 (DE: 15,9)
Sexo (H/M)	53/39	24/53	8/7
Creatinina media en orina 24 h	1324 (DE: 404)	1046 (DE: 344)	1234 (DE: 529)
Creatinina en orina 24 h / kg peso	17,1 (DE: 3,7) *	15,0 (DE: 3,6) *	16,2 (DE: 2,4)

*P=0.001 (ERC G3b vs ERC G4).

Analizando todas las determinaciones de orina de 24 horas realizadas (775), la media de eliminación de creatinina en orina de 24 horas medida fue de 1162 ± 446 mg (rango: 95 - 3240 mg). Considerando únicamente aquellas muestras que cumplen con los criterios de Imbembo y Walser, el número de muestras analizadas disminuye a 464 en 231 pacientes (42,5% de muestras rechazadas), manteniéndose en cifras similares la creatinina medida en orina de 24 horas: 1224 ± 413 mg (rango: 405 - 3240 mg).

Las mujeres recogen mejor la orina que los hombres (71,0% vs 50,8% de muestras adecuadamente recogidas $p < 0,0001$). A mayor edad, peor se recoge la orina (62,5%, 63,8%, 45,6% de muestras recogidas de forma adecuadas en < 65 años, 65-79,9 años, ≥ 80 años, respectivamente; $p = 0,002$). A mayor sobrepeso, peor se recoge la orina (63,5%, 61,4%, 57,9%, 44,7% de recogidas adecuadas en normopeso, sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida respectivamente), aunque sin significación estadística. Por último, a mayor gravedad de la ERC (estadios G3b, G4, G5), peor se recoge la orina (64,4%, 62,3%, 49,7%; $p < 0,016$).

En las muestras que cumplieron el criterio de inclusión (184 pacientes individualizados y 464 determinaciones de orina de 24 horas en 231 pacientes) se demuestra una correlación clara entre la creatinina medida en orina de 24 horas y la estimada a través de las distintas fórmulas CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka (Tabla 15). También se encontró correlación, con menor significación, si se utilizan todas las muestras de todos los pacientes. Sin embargo, los análisis se van a restringir a las muestras que cumplen los criterios de inclusión de Imbembo y Walser.

La fórmula para estimar la creatinina en orina de 24 horas con mejor comportamiento estadístico fue la CKD-EPI, tanto en las 184 muestras de pacientes individualizados, como en las 464 determinaciones de orina de 24 h, con una media de diferencia entre Cr medida y estimada de 6,8 (192,1) y -26 (190,4) mg/24h respectivamente (Tabla 15). Esta fórmula fue también la que obtuvo mayor precisión en función de los porcentajes de valores de creatinina estimados que caen en el 15-30-50% de los valores medidos (P15, P30, P50) tanto en el grupo de 184 como en el de 464 muestras (60,9; 95,1; 98,4% y 64,7; 96,1; 99,4% respectivamente) (Tabla 15).

La fórmula para estimar la orina de 24 horas de menor precisión fue la de Tanaka, tanto en términos de diferencia de medias de valores absolutos como en los porcentajes P15, P30 y P50.

En las figuras 4 y 5 se muestra la representación gráfica de regresión lineal y el gráfico de Bland-Altman de las tres fórmulas que, visualmente, ponen de manifiesto la mayor correlación y precisión de la fórmula CKD-EPI en la población y en las muestras analizadas, así como la tendencia de las tres ecuaciones a infraestimar la excreción de creatinina en rangos muy elevados de creatininuria.

En las Tablas 16 y 17 se detalla el rendimiento de las tres fórmulas, estratificado por sexo, edad y por filtrado glomerular. Respecto al sexo, se mantiene el buen rendimiento de las fórmulas, especialmente la CKD-EPI y la Kawasaki, si bien resultan más precisas en el hombre que en la mujer (P30 en la fórmula CKD_EPI del 91,9% vs 98,8% y de 94,1 vs 98,6% en la mujer respecto al hombre en 184 pacientes y 464 muestras respectivamente). La precisión también aumenta ligeramente en los mayores de 65 años. En los estadios más avanzados de ERC (4 y 5) se mantiene e incluso mejora la precisión de las distintas fórmulas, especialmente la CKD_EPI. No hubo diferencias en el rendimiento de las fórmulas en función del índice de masa corporal (datos no mostrados).

Tabla 15. Correlaciones de las distintas estimaciones de creatinina en orina de 24 horas en 184 muestras de orina de 24 horas en pacientes individualizados y en 464 orinas de 24 horas.

MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: UNA MUESTRA POR PACIENTE: N=184							
Fórmula	r	R ²	Sesgo	95% LoA (mg/día)	P15	P30	P50
CKD-EPI	0,887	0,786	6,8 (192,1)	-369 – 383	60,9%	95,1%	98,4%
Kawasaki	0,868	0,753	-46,3 (205,1)	-448 – 355	57,6%	90,2%	97,3%
Tanaka	0,820	0,672	-111,7 (235,7)	-573 - 350	44,6%	75,0%	91,8%

MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: 464 ORINAS DE 24 H							
Fórmula	r	R ²	Sesgo	95% LoA (mg/día)	P15	P30	P50
CKD-EPI	0,881	0,776	26,0 (189,4)	-345 – 397	64,7%	96,1%	99,4%
Kawasaki	0,863	0,744	-36,8 (207,1)	-443 – 369	61,9%	91,4%	98,7%
Tanaka	0,828	0,684	-103,1 (225,1)	-544 - 338	49,8%	80,0%	94,4%

r y R²: Coeficientes de correlación entre Cr medida y estimada por fórmula (Spearman o Pearson en el caso de Tanaka en una muestra por paciente, N)184). Sesgo: Media diferencia absoluta (mg/día): Entre Cr en orina de 24 h estimada y medida. LoA: Límites de acuerdo del método de Bland-Altman (1,96 DE). P15, P30, P50 - Porcentaje de valores de la creatinina estimada por fórmula que entran en el 15%, 30% o 50% de la creatinina medida en orina de 24 h. Resaltados los valores de mayor concordancia o precisión.

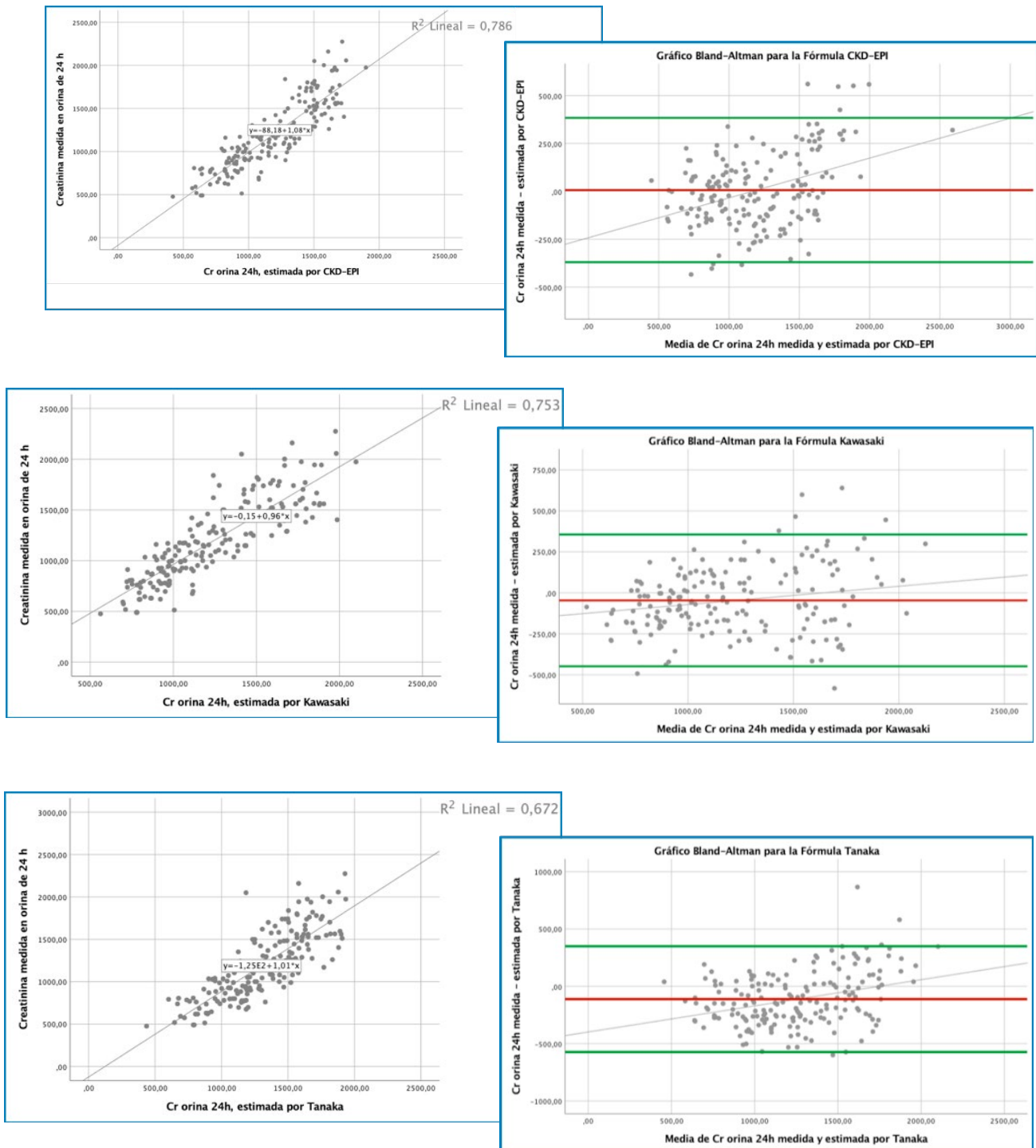


Figura 4. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka en 184 muestras de orina de pacientes individualizados que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.

Coeficientes de correlación por Spearman excepto en Tanaka que son por Pearson. Las barras horizontales del modelo Bland-Altman representan la media y ± 1.96 DE del valor medio determinado de la diferencia de la Cr en orina de 24h - Cr estimada por cada fórmula.

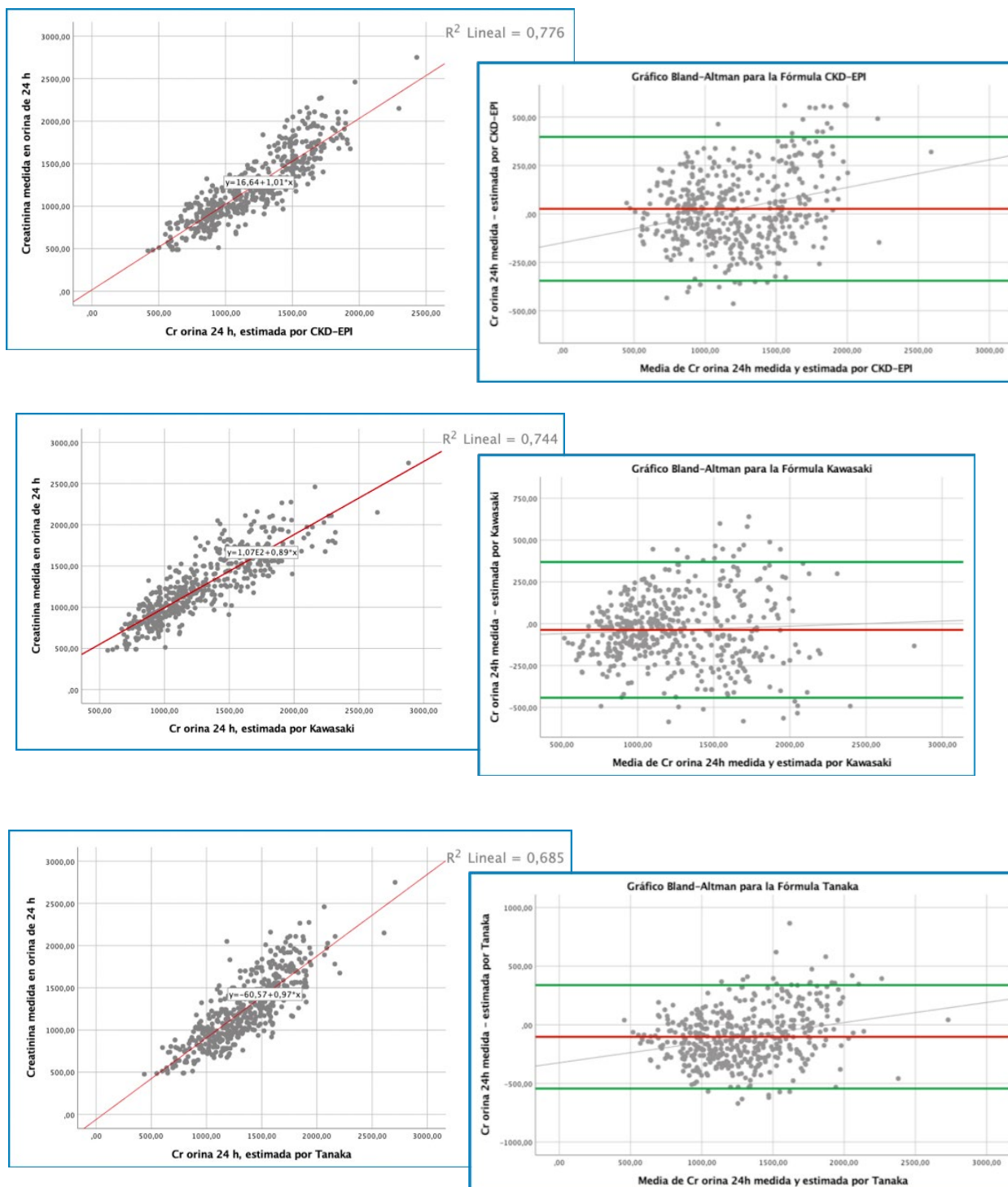


Figura 5. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka para estimar la creatinina en orina de 24 horas en 464 muestras de orina de 24 horas que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.

Coeficientes de correlación por Spearman Las barras horizontales del modelo Bland-Altman representan la media y ± 1.96 DE del valor medio determinado de la diferencia de la Cr en orina de 24h - Cr estimada por cada fórmula.

Tabla 16. Correlaciones de las distintas estimaciones de creatinina en orina de 24 horas en función del sexo, edad y estadio de ERC en 184 muestras de pacientes individualizados.

MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: UNA MUESTRA POR PACIENTE: N=184								
	N	r	R2	Sesgo	95%LoA	P15	P30	P50
Mujer CKD-EPI	99	0,740	0,547	-34,94 (162,05)	-352 - 283	59,6%	91,9%	97,0%
Varón CKD-EPI	85	0,749	0,561	55,5 (212,91)	-361 - 473	62,4%	98,8%	100%
Mujer Kawasaki	99	0,726	0,527	-74,52 (157,17)	-383 - 234	54,5%	88,9%	94,9%
Varón Kawasaki	85	0,686	0,470	-13,57 (246,61)	-497 - 470	61,2%	91,8%	100%
Mujer Tanaka	99	0,733	0,537	-209,81 (186,24)	-575 - 155	31,3%	56,6%	84,8%
Varón Tanaka	69	0,679	0,461	2,5 (236,66)	-461 - 466	60,0%	96,5%	100%
<65 años CKD-EPI	71	0,866	0,749	-36,04 (218,96)	-465 - 393	53,5%	91,5%	95,8%
65-79,9 CKD-EPI	83	0,910	0,828	39,73 (167,97)	-289 - 369	62,7%	98,8%	100%
>80 años CKD-EPI	30	0,876	0,768	17,29 (172,42)	-321 - 355	73,3%	93,3%	100%
<65 años Kawasaki	71	0,868	0,753	-128,27 (211,87)	-544 - 287	49,3%	87,3%	95,8%
65-79,9 Kawasaki	83	0,890	0,792	-1,56 (183,98)	-362 - 359	65,1%	90,4%	97,6%
>80 años Kawasaki	30	0,882	0,778	23,52 (184,91)	-339 - 386	56,7%	96,7%	100%
<65 años Tanaka	71	0,820	0,672	-146,50 (246,28)	-629 - 336	43,7%	73,2%	91,5%
65-79,9 Tanaka	83	0,798	0,638	-82,08 (238,82)	-550 - 386	48,2%	74,7%	90,4%
>80 años Tanaka	30	0,838	0,702	-111,48 (193,33)	-490 - 267	36,7%	80%	96,7%
ERC-G3b CKD-EPI	92	0,856	0,733	15,2 (212,66)	-402 - 432	57,6%	94,6%	96,7%
ERC-G4 CKD-EPI	77	0,876	0,767	-8,3 (166,64)	-335 - 318	62,3%	98%	100%
ERC-G5 CKD-EPI	15	0,935	0,874	33,32 (188,09)	-335 - 402	73,3%	100%	100%
ERC-G3b Kawasaki	92	0,828	0,686	-52,60 (226,24)	-496 - 391	56,5%	90,2%	96,7%
ERC-G4 Kawasaki	77	0,861	0,741	-42,09 (176,09)	-387 - 303	55,8%	89,6%	97,4%
ERC-G5 Kawasaki	15	0,933	0,870	-30,02 (219,71)	-461 - 401	66,7%	93,3%	100%
ERC-G3b Tanaka	92	0,767	0,588	-87,79 (259,22)	-595 - 420	48,9%	80,4%	91,3%
ERC-G4 Tanaka	77	0,791	0,625	-146,46 (211,56)	-561 - 268	35,1%	67,5%	90,9%
ERC-G5 Tanaka	15	0,937	0,877	-80,23 (186,82)	-446 - 286	66,7%	80%	100%

r y R2: Coeficientes de correlación entre Cr medida y estimada por fórmula (Spearman o Pearson)

Sesgo: Media de la diferencia absoluta (mg/día) entre Cr estimada y medida en orina de 24 h

LoA: Límites de acuerdo del método de Bland-Altman (1,96 DE).

P15, P30, P50 - Porcentaje de valores de la creatinina estimada por fórmula que entran en el 15%, 30% o 50% de la creatinina medida en orina de 24 h. Resaltados los valores de mayor concordancia o precisión.

Tabla 17. Correlaciones de las distintas estimaciones de creatinina en orina de 24 horas en función del sexo, edad y estadio de ERC en 464 muestras de orina de 24 horas.

MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: 464 ORINAS DE 24 H								
	N	r	R2	Sesgo	95%LoA	P15	P30	P50
Mujer CKD-EPI	254	0,719	0,518	5,85 (164,7)	-317– 329	61,4%	94,1%	98,8%
Varón CKD-EPI	210	0,716	0,513	50,46 (213,48)	-368 – 469	68,6%	98,6%	100%
Mujer Kawasaki	254	0,712	0,507	-37,32 (157,43)	-346 – 271	62,2%	90,6%	98,0%
Varón Kawasaki	210	0,665	0,442	-36,18 (255,05)	-536 – 454	61,4%	92,4%	99,5%
Mujer Tanaka	254	0,718	0,516	-185,01 (187,30)	-552 – 181	36,2%	66,1%	89,8%
Varón Tanaka	210	0,697	0,486	-4,12 (227,48)	-449 – 442	66,2%	96,7%	100%
<65 años CKD-EPI	218	0,869	0,755	-11,77 (201,31)	-406 – 383	64,7%	93,6%	98,6%
65-79,9 CKD-EPI	181	0,885	0,782	61,28 (175,94)	-284 – 406	63,5%	98,3%	100%
>80 años CKD-EPI	65	0,879	0,772	54,71 (161,27)	-261 – 371	67,7%	98,5%	100%
<65 años Kawasaki	218	0,870	0,757	-108,20 (206,76)	-513 – 297	60,6%	88,1%	98,2%
65-79,9 Kawasaki	181	0,861	0,741	26,39 (191,75)	-349 – 402	64,1%	93,4%	98,9%
>80 años Kawasaki	65	0,887	0,786	26,68 (171,20)	-309 – 362	60,0%	96,9%	100%
<65 años Tanaka	218	0,840	0,706	-143,6 (219,98)	-575 – 288	49,5%	78,9%	94,0%
65-79,9 Tanaka	181	0,785	0,616	-53,97 (233,68)	-512 – 404	51,9%	81,2%	94,5%
>80 años Tanaka	65	0,826	0,681	-104,3 (190,70)	-478- 269	44,6%	80,0%	95,4%
ERC-G3b CKD-EPI	160	0,867	0,753	23,39 (205,80)	-380 – 427	64,4%	96,9%	98,1%
ERC-G4 CKD-EPI	211	0,880	0,774	37,35 (183,53)	-322 – 397	64,0%	96,7%	100%
ERC-G5 CKD-EPI	93	0,892	0,797	4,95 (172,67)	-333 – 343	66,7%	93,5%	100%
ERC-G3b Kawasaki	160	0,850	0,723	-52,81 (215,54)	-475 – 370	61,9%	92,5%	98,1%
ERC-G4 Kawasaki	211	0,856	0,733	-12,28 (203,59)	-411 – 386	62,1%	91,5%	99,1%
ERC-G5 Kawasaki	93	0,881	0,777	-64,89 (196,00)	-449 – 319	61,3%	89,2%	98,9%
ERC-G3b Tanaka	160	0,789	0,623	-84,57 (250,60)	-575 – 406	51,9%	81,9%	94,4%
ERC-G4 Tanaka	211	0,830	0,688	-98,62 (216,29)	-523 - 325	50,2%	82,0%	93,8%
ERC-G5 Tanaka	93	0,869	0,755	-145,34 (192,75)	-523 - 232	45,2%	72,0%	95,7%

r y *R2*: Coeficientes de correlación entre *Cr* medida y estimada por fórmula (Spearman o Pearson)

Sesgo: Media de la diferencia absoluta (mg/día) entre *Cr* estimada y medida en orina de 24 h

LoA: Límites de acuerdo del método de Bland-Altman (1,96 DE).

P15, P30, P50 - Porcentaje de valores de la creatinina estimada por fórmula que entran en el 15%, 30% o 50% de la creatinina medida en orina de 24 h.

Resaltados los valores de mayor concordancia o precisión.

Por tanto, en práctica clínica habitual, **los pacientes con ERC-G3b-5noD no recogen bien la orina de 24 horas: 38,7% de las muestras en 184 pacientes individualizados y el 42,5% de las 775 orinas analizadas se rechazaron por no cumplir los criterios de Imbembo y Walser. Al analizar las distintas ecuaciones para estimar la creatinina en orina de 24 horas, todas tienen un buen rendimiento, siendo la mejor, en nuestro medio, la ecuación CKD-EPI, con una precisión estimada por el P30 > 95%. El rendimiento es algo mayor en varones, en mayores de 65 años y en los estadios de ERC G4 y G5. Todas las fórmulas tienden a infraestimar la excreción de creatinina en rangos muy elevados de creatininuria.**

7.3. PRECISIÓN DE LAS FÓRMULAS PARA ESTIMAR LAS ELIMINACIONES DE NA Y K EN ORINA DE 24 HORAS

Para este cálculo sólo se han tenido en cuenta aquellas orinas de 24 horas que se consideran bien recogidas en función de los criterios de Imbembo y Walser 184 en 300 pacientes y 464 en 775 muestras.

El Na medido en orina de 24 horas en pacientes individualizados (n=184) y en muestras (N=464) fue de 146,4 (66,6) y 148,7 (63,8) mmol respectivamente. Los hombres eliminan entre 40 y 45 mmol más de Na que las mujeres. Si bien la tendencia es a menor excreción de Na a medida que progresa la ERC, no hubo significación estadística en función del estadio de ERC (Tabla 18).

El K medido en orina de 24 horas en pacientes individualizados (n=184) y en muestras (N=464) fue de 55,1 (21,3) y 54,7 (19,7) mmol respectivamente. Los hombres eliminan entre 16 y 17 mmol más de K que las mujeres. Sí se demuestran diferencias en la excreción urinaria de K en función del estadio de ERC. A mayor estadio, menor excreción de K en orina de 24 horas. (Tabla 18).

No hubo diferencias en la excreción de Na y K en orina de 24 horas en función de la edad (datos no mostrados), pero sí en función del sobrepeso, tal y como se recoge en la Tabla 19. Cuanto mayor IMC más se incrementa la excreción urinaria en 24 horas.

Tabla 18. Eliminación de Na y K medida en orina de 24 horas. Datos globales y en función de sexo y de estadio de ERC.

Na _o en 24h medido. mMol/L (DE)						
	Global	Hombres	Mujeres	ERC G3b	ERC G4	ERC G5
Pacientes	146,4 (66,6) N=184	171,3 (69,6) N=85	124,9 (55,9) *	155,3 (67,3) N=92	137,1 (60,9) N=77	139,2 (84) N=15
Muestras[#]	148,7 (63,8) N=464	170,0 (62,0) N=209	131,0 (59,9) *	151,9 (63,5) N=160	148,1 (60,2) N=211	144,7 (72,0) N=93
K _o en 24h medido. mMol/L (DE)						
	Global	Hombres	Mujeres	ERC G3b	ERC G4	ERC G5
Pacientes	55,1 (21,3) N=184	64,3 (20,9) N=85	47,4 (18,4) *	59,0 (22,8) **	51,6 (18,9) **	50,0 (20,5) N=15
Muestras[#]	54,7 (19,7) N=464	63,7 (19,5) N=208	47,2 (16,6) *	59,7 (21,9) *** N=160	54,2 (18,6) *** N=211	47,2 (15,6) *** N=93

* $p < 0,001$ entre hombres y mujeres.

** $p = 0,03$ entre ERC G3b y ERC G4 para el K en 184 muestras de pacientes individualizados.

*** $p < 0,05$ entre todos los estadios de ERC para el K.

[#] En las muestras se incluyen varias determinaciones en un mismo individuo en momentos distintos.

Tabla 19. Eliminación de Na y K en orina de 24 horas medida en función de la clasificación de obesidad.

Na _o en 24h medido. mMol/L (DE)				
	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	Obesidad Mórbida
Pacientes	121,3 (56,4)* N=47	147,0 (73,7) N=78	159,7 (57,4)* N=54	212,6 (80,1) N=5
Muestras[#]	122,4 (54,6)** N=111	146,8 (67,4)** N=195	169,5 (55,4)** N=139	180,9 (67,2) N=16
K _o en 24h medido. mMol/L (DE)				
	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	Obesidad Mórbida
Pacientes	44,5 (21,2)** N=47	58,6 (22,0)** N=78	59,0 (16,2)** N=54	59,5 (29,4) N=5
Muestras[#]	43,5 (19,9)** N=111	55,2 (18,8)** N=195	62,7 (16,2)** N=139	55,8 (27,9) N=16

* $p < 0,05$ entre las categorías normopeso y obesidad en la excreción de Na en pacientes individualizados.

** $p < 0,05$ entre las categorías normopeso y sobrepeso y obesidad en la excreción de Na y K en pacientes y muestras.

[#] En las muestras se incluyen varias determinaciones en un mismo individuo en momentos distintos.

Las ecuaciones utilizadas para estimar la eliminación de Na y K en orina de 24 horas a través de muestra simple de orina han sido Kawasaki, Tanaka e Intersalt para el Na, y Kawasaki y Tanaka para el K. Dada la buena correlación obtenida entre la creatinina en orina de 24 horas medida y estimada por CKD-EPI se ha incluido para los dos cationes urinarios un cálculo en función de la creatinina en orina estimada en 24 horas mediante esta ecuación:

$$Na_o \text{ 24horas CKD-EPI} = (Na_o ms \times Cr_{24h-CKD-EPI}) / (Cr_o ms / 10)$$

Na_o 24horas CKD-EPI: Na en orina de 24h estimado por CKD-EPI (mmol/24h)

Na_oms: Na en muestra simple de orina (mmol/L)

Cr_{24h-CKD-EPI}: Creatinina estimada en orina de 24 h por CKD-EPI (mg/24h)

Cr_oms: Creatinina en muestra simple de orina en mg/dL

$$K_o \text{ 24horas CKD-EPI} = (K_o ms \times Cr_{24h-CKD-EPI}) / (Cr_o ms / 10)$$

K_o 24horas CKD-EPI: Na en orina de 24h estimado por CKD-EPI (mmol/24h)

K_oms: Na en muestra simple de orina (mmol/L)

Cr_{24h-CKD-EPI}: Creatinina estimada en orina de 24 h por CKD-EPI (mg/24h)

Cr_oms: Creatinina en muestra simple de orina en mg/dL

La media de excreción de Na y de K en orina de 24 horas tanto medida como estimada por las distintas fórmulas en 184 pacientes individualizados y en 464 muestras se recoge en la Tabla 20.

Todas las fórmulas sobreestiman el Na medido en orina de 24 horas excepto la Intersalt que lo infraestima. La fórmula de Kawasaki es la que más se aleja del Na medido, sobreestimando en más de 50 mEq la eliminación urinaria de Na en 24 horas. Respecto al K la diferencia en las medias entre K medido y estimado por fórmulas es pequeña, alrededor de 5 mEq. La más alejada es la Tanaka que infraestima la eliminación de K en orina de 24 horas en 13 mEq.

Tabla 20. Media del Na y K en orina de 24 horas, tanto medido como estimado por las distintas fórmulas.

Na _o en 24h. mMol/L (DE)					
	Medido	Estimado CKD-EPI	Estimado Kawasaki	Estimado Tanaka	Estimado Intersalt
Pacientes	146,4 (66,6)	158,4 (103,3)	198,7 (64,1)	158,6 (41,3)	133,4 (45,2)
Muestras	148,7(63,8)	163,9 (98)	205,4 (59,2)	162,8 (37,1)	135,8 (44,7)
K _o en 24h medido. mMol/L (DE)					
	Medido	Estimado CKD-EPI	Estimado Kawasaki	Estimado Tanaka	
Pacientes	55,1 (21,3)	51,1 (31,2)	50,9 (12,5)	41,9 (0,1)	
Muestras	54,7 (19,7)	49,2 (25,1)	50,4 (11,3)	41,6 (8,03)	

En 184 pacientes individualizados y en todas las muestras con orina de 24 horas en todos los pacientes.

La Tabla 21 resume los principales estadísticos de la relación entre excreción de Na y K en orina de 24 horas estimada por las ecuaciones y la medida. Los coeficientes de correlación fueron todos positivos y significativos ($p < 0,0001$), si bien muestran un importante grado de dispersión. La fórmula Kawasaki fue la que presentó mejores índices de correlación, tanto para el Na ($r= 0,519$ y $0,567$), como para el K ($r=0,567$ y $0,712$).

La precisión estimada por los valores de P30 fue también inferior en el caso del Na (31,5 -54,5%), siendo las fórmulas Tanaka (P30=51,1% en 184 pacientes) y CKD-EPI (P30=54,5% en 464 muestras) las de menor imprecisión. En el caso del K, el rendimiento de todas las fórmulas fue muy superior, siendo la fórmula de Kawasaki la más precisa (P30=69,6% en 184 pacientes y P30=74,6% en 464 muestras).

El sesgo medio (excreción en orina de 24 h medida menos estimada) fue también mayor en el caso del Na, siendo la más ajustada la fórmula Intersalt (sesgo=12,1 (60,1)) en 184 pacientes y 12,9 (56,9) en 464 muestras). En el caso de la excreción de K nuevamente la fórmula de Kawasaki mostró un mejor rendimiento (sesgo=4,3 (17,6) en 184 pacientes y 4,2 (14,3) en 464 muestras).

El análisis gráfico de Bland-Altman (Figuras 6-9) muestra como todas las fórmulas excepto la CKD-EPI tienden a infraestimar la excreción de Na y de K en valores de excreción elevados de cualquiera de estos cationes. Al contrario, tienden a la sobreestimación si los valores medidos de excreción de Na y K en orina de 24 horas son bajos.

En el caso de la fórmula CKD-EPI es, al contrario. Infraestima en excreciones bajas y sobreestima en excreciones elevadas tanto para el Na como para el K. Esta fórmula es, además, la que presenta los límites de concordancia (diferencia media \pm 1,96 DE) más elevados, lo que implica una menor concordancia entre la estimación y la medida real.

Tabla 21. Correlación, sesgo y precisión de distintas fórmulas en la estimación de la excreción de Na y K en orina de 24 horas a partir de muestra simple de orina.

Fórmula	r	R ²	Sesgo (diferencia media entre las dos medidas)	95% LoA (mg/día)	P15	P30	P50
ESTIMACIÓN DEL NA EN ORINA DE 24H EN MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: UNA MUESTRA POR PACIENTE: N=184							
CKD-EPI	0,481	0,232	-13,2 (92,5)	-194 – 168	21,7%	44,0%	65,8%
Kawasaki	0,519	0,269	-53,2 (64,6)	-180 – 73	16,8%	31,5%	50,5%
Tanaka	0,468	0,219	-12,8 (60,4)	-131 - 106	26,1%	51,1%	69,0%
Intersalt	0,488	0,238	12,1 (60,1)	-106 - 130	20,7%	44,6%	73,9%
ESTIMACIÓN DEL NA EN ORINA DE 24H EN MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: MUESTRAS: N=464							
CKD-EPI	0,532	0,283	-16,1 (84,0)	-181 - 149	29,5%	54,5%	76,3%
Kawasaki	0,567	0,322	-57,2 (57,5)	-170 - 56	17,5%	32,8%	50,0%
Tanaka	0,540	0,292	-14,4 (53,8)	-120 - 91	28,0%	52,6%	72,8%
Intersalt	0,498	0,248	12,9 (56,9)	-99 - 124	27,6%	53,7%	80,6%
ESTIMACIÓN DEL K EN ORINA DE 24H EN MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: UNA MUESTRA POR PACIENTE: N=184							
CKD-EPI	0,389	0,151	4,1 (30,3)	-55 – 64	34,2%	69,0%	90,2%
Kawasaki	0,567	0,321	4,3 (17,6)	-30 – 39	42,4%	69,6%	88,6%
Tanaka	0,543	0,295	13,3 (18,1)	-22 – 49	26,6%	59,8%	86,4%
ESTIMACIÓN DEL K EN ORINA DE 24H EN MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: MUESTRAS: N=464							
CKD-EPI	0,612	0,375	5,5 (20,4)	-34 - 45	41,4%	72,4%	93,5%
Kawasaki	0,712	0,507	4,2 (14,3)	-24 - 32	43,5%	74,6%	92,5%
Tanaka	0,693	0,480	13,1 (15,5)	-17 – 43	25,0%	61,4%	91,8%

r y R²: Coeficientes de correlación entre Na o K medido y estimado por fórmula (Spearman o Pearson en el caso de Tanaka para Na y K y de Kawasaki para el Na).

Media diferencia absoluta (mg/día): entre Na o K en orina de 24 h estimado y medido.

LoA: Límites de acuerdo del método de Bland-Altman (1,96 DE).

P15, P30, P50 - Porcentaje de valores del Na o K estimado por fórmula que entran en el 15%, 30% o 50% del Na medido en orina de 24 h. Resaltados los valores de mayor concordancia o precisión.

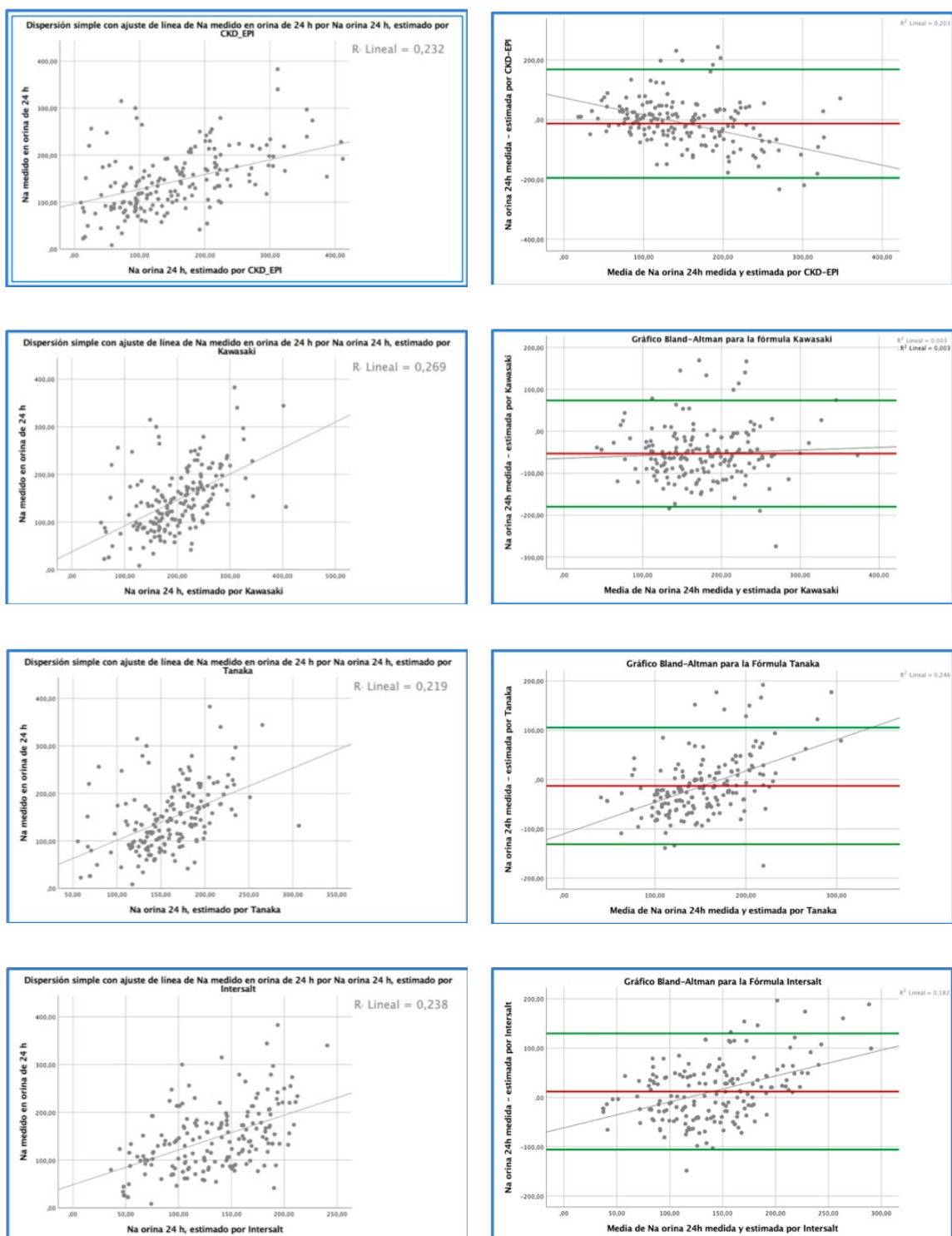


Figura 6. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka e Intersalt para la excreción de Na en 184 muestras de orina de pacientes individualizados que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.

Coefficientes de correlación por Spearman excepto en Tanaka y Kawasaki que son por Pearson. Las barras horizontales del modelo Bland-Altman representan la media y ± 1.96 DE del valor medio determinado de la diferencia de la Cr en orina de 24h - Cr estimada por cada fórmula.

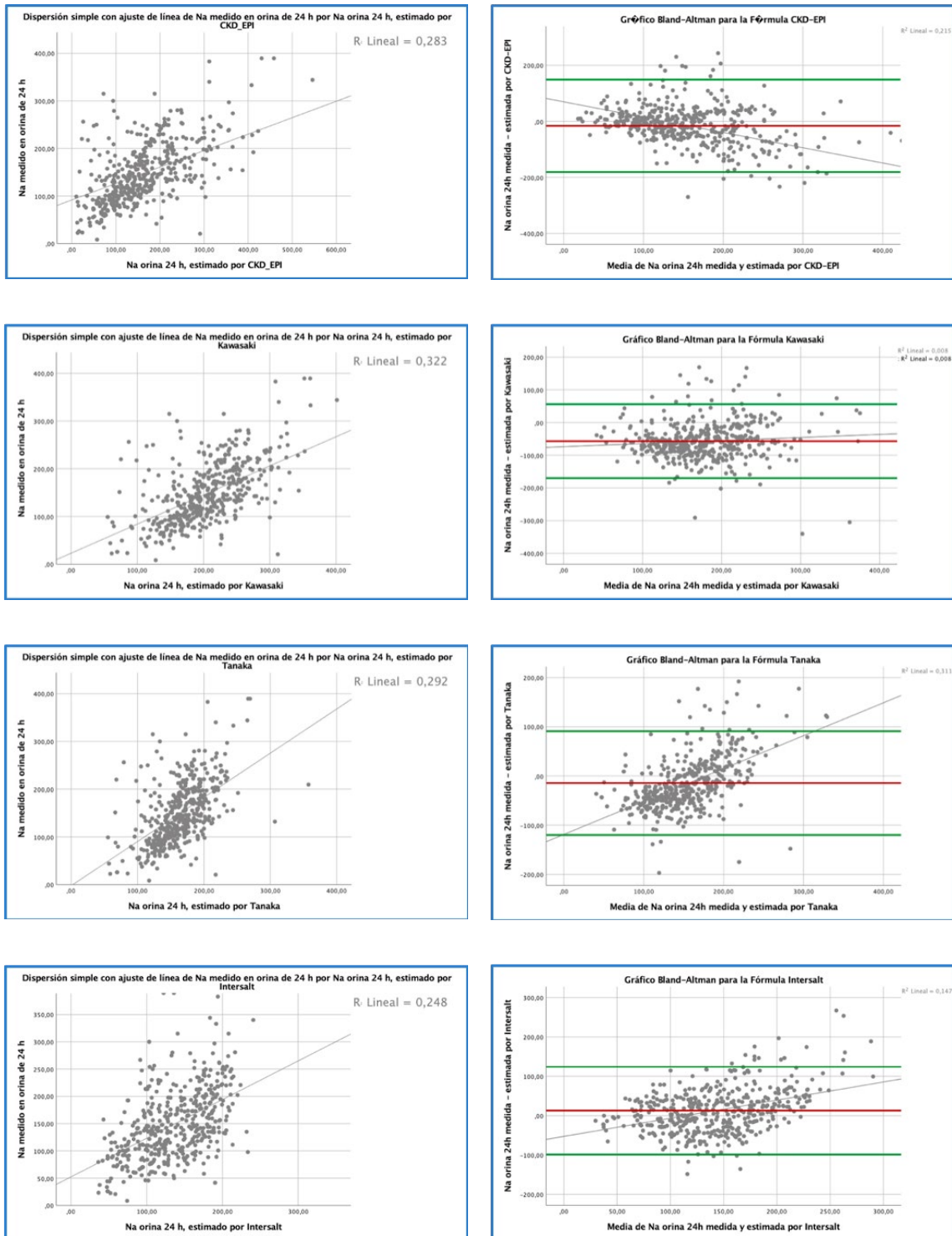


Figura 7. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka e Intersalt para la excreción de Na en 464 muestras de orina de 24 h que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.

Coefficientes de correlación por Spearman excepto en Tanaka y Kawasaki que son por Pearson.

Las barras horizontales del modelo Bland-Altman representan la media y ± 1.96 DE del valor medio determinado de la diferencia de la Cr en orina de 24h - Cr estimada por cada fórmula.

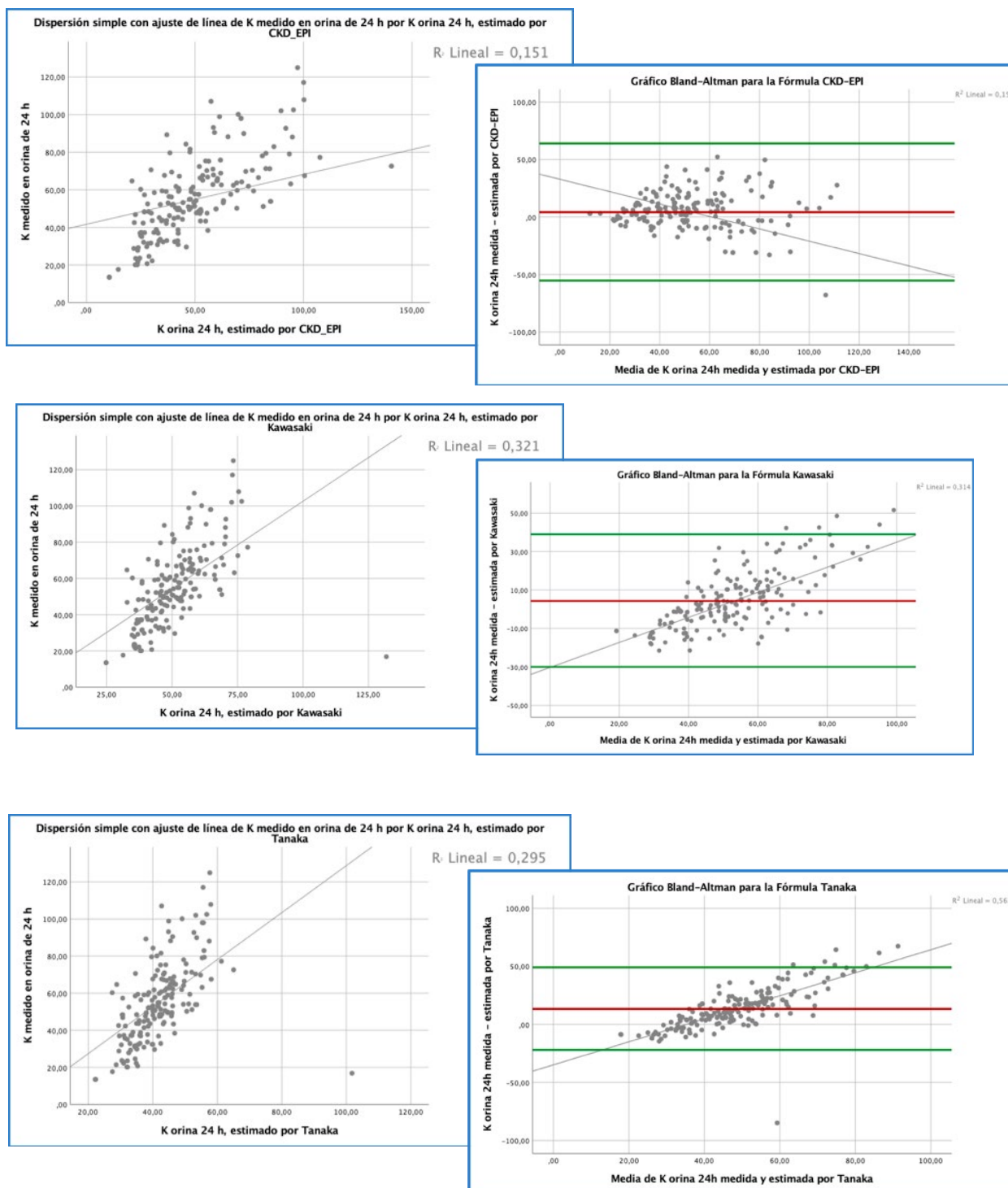


Figura 8. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka para la excreción de K en 184 muestras de orina de pacientes individualizados que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.

Coefficientes de correlación por Spearman excepto en Tanaka y Kawasaki que son por Pearson.

Las barras horizontales del modelo Bland-Altman representan la media y ± 1.96 DE del valor medio determinado de la diferencia de la Cr en orina de 24h - Cr estimada por cada fórmula.

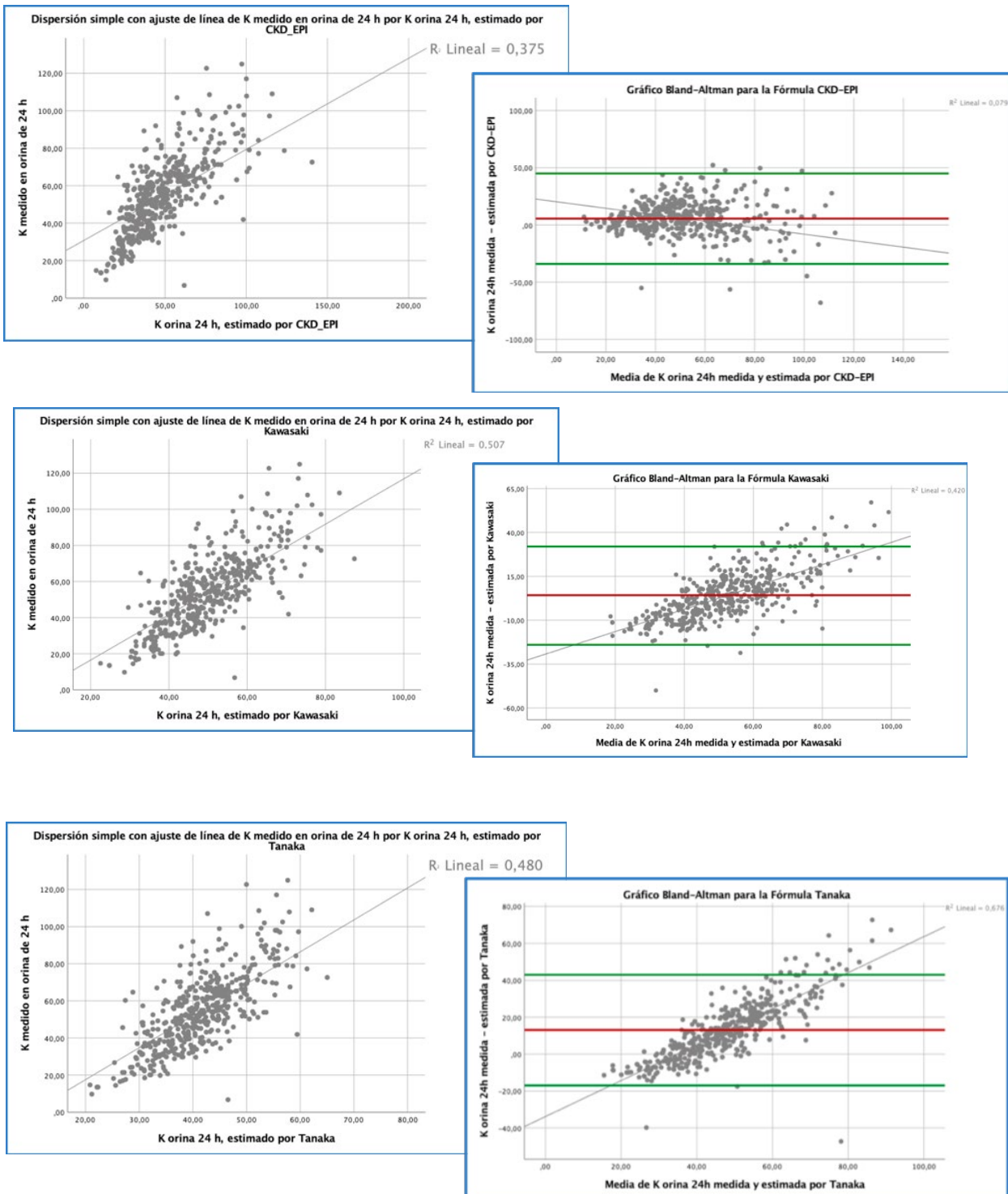


Figura 9. REGRESIÓN LINEAL Y GRÁFICO DE BLAND-ALTMAN con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka para el K en 464 muestras de orina de 24 h que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.

Coefficientes de correlación por Spearman excepto en Tanaka y Kawasaki que son por Pearson.

Las barras horizontales del modelo Bland-Altman representan la media y ± 1.96 DE del valor medio determinado de la diferencia de la Cr en orina de 24h – Cr estimada por cada fórmula.

Las tablas 22 y 23 recogen el rendimiento de las distintas fórmulas para estimar el Na y K en orina de 24 horas en función del sexo y del estadio de ERC.

En la estimación de la eliminación de Na en orina de 24 horas, todas las fórmulas son más precisas en los varones. Valorando el sesgo medio y el P30, son las fórmulas de Tanaka e Intersalt las de mejor comportamiento en ambos sexos, especialmente en varones. Estas dos fórmulas siguen siendo las de mejor rendimiento en los estadios de ERC G3b y 4, mientras que en el estadio 5, la fórmula CKD-EPI es la que obtiene mejores índices ($R=0,737$; $P30=64,5\%$). El IMC no modificó significativamente los resultados de las distintas fórmulas para el Na. La edad sólo en la fórmula Intersalt mostró diferencias en el P30 (63,3% en < 65 años, frente a 33,9% en > 80 años; $p<0,001$).

En la estimación de la excreción de K en orina de 24 horas en función del sexo y la clasificación de la ERC, la fórmula Kawasaki sigue siendo la más robusta. Las fórmulas CKD-EPI y Kawasaki son algo más precisas en varones y la fórmula Tanaka es más precisa en mujeres ($P30=69,9$ vs $51,6\%$ en varones, $p<0,001$). A menor filtrado glomerular mayor la precisión obtenida con las tres fórmulas, lo que se pone de manifiesto por un mayor P30 y un menor sesgo medio. Ni la edad, ni el IMC modificó de forma significativo el comportamiento de las fórmulas.

Por tanto, hemos mostrado como **las eliminaciones de Na y K en orina de 24 horas varían en función del sexo (aumentan en varones), y del peso (aumentan a mayor IMC) y, en el caso del K, disminuye con la progresión de la ERC. La mayoría de los pacientes con ERC G3b-5 siguen una dieta normosódica (sólo el 18,5% hacen una dieta pobre en sal) y pobre en K (sólo el 30,4% hacen una dieta normal o rica en K).** Las ecuaciones que estiman el Na y K en orina de 24 horas a partir de muestras simples de orina tienen **menor rendimiento que con la estimación de la creatinina en orina de 24 horas.** En el caso del Na, las fórmulas **Tanaka, CKD-EPI e Intersalt** son las de mayor rentabilidad, con P30 en torno al 44-54,5%. **En el caso del K el rendimiento de las ecuaciones es muy superior, siendo las Kawasaki y CKD-EPI las de mayor precisión** con P30 del 69-74,6%. Las fórmulas infraestiman en excreciones bajas y sobreestiman en excreciones elevadas tanto para el Na como para el K (excepto CKD-EPI que lo hace, al contrario).

Tabla 22. Estadísticos de la correlación entre eliminación de Na en orina de 24 horas y la estimada con distintas fórmulas, estratificada por sexo y estadio de ERC, para 184 muestras en pacientes individualizados (A) y para 464 muestras (B).

ESTIMACIÓN DEL NA EN ORINA DE 24H EN MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: UNA MUESTRA POR PACIENTE: N=184								
	N	r	R2	Med Dif Abs	95%LoA	P15	P30	P50
Mujer CKD-EPI	99	0,472	0,223	-19,8 (97,7)	-211 – 172	14,1%	30,3%	60,6%
Varón CKD-EPI	85	0,464	0,215	-5,5 (86,1)	-174 – 163	30,6%	60,0%	71,8%
Mujer Kawasaki	99	0,547	0,299	-62,6 (59,6)	-179 – 54	11,1%	25,3%	45,5%
Varón Kawasaki	85	0,434	0,188	-42,5 (68,7)	-177 – 92	23,5%	38,8%	56,5%
Mujer Tanaka	99	0,546	0,298	-30,5 (50,3)	-129 – 68	25,3%	45,5%	60,6%
Varón Tanaka	69	0,382	0,146	7,4 (64,8)	-120 – 134	27,1%	57,6%	78,8%
Mujer Intersalt	99	0,364	0,133	22,2 (54,7)	-85 – 129	14,1%	36,4%	66,7%
Varón Intersalt	69	0,390	0,152	0,45 (64,2)	-125 – 126	28,2%	54,1%	82,4%
ERC-G3b CKD-EPI	91	0,336	0,113	-10,7 (108,2)	-223 – 201	19,6%	43,5%	65,2%
ERC-G4 CKD-EPI	74	0,597	0,356	-11,7 (69,0)	-147 – 124	23,4%	42,9%	66,2%
ERC-G5 CKD-EPI	15	0,793	0,629	-35,3 (92,9)	-217 – 147	26,7%	53,3%	66,7%
ERC-G3b Kawasaki	91	0,392	0,154	-48,2 (73,7)	-193 – 96	15,2%	33,7%	55,4%
ERC-G4 Kawasaki	74	0,596	0,356	-56,6 (54,1)	-163 – 49	19,5%	31,2%	46,8%
ERC-G5 Kawasaki	15	0,806	0,649	-66,5 (53,1)	-171 – 38	13,3%	20,0%	40,0%
ERC-G3b Tanaka	91	0,323	0,104	-5,1 (68,1)	-139 – 128	30,4%	54,3%	72,8%
ERC-G4 Tanaka	74	0,594	0,353	-20,4 (49,4)	-117 – 76	24,7%	49,4%	64,9%
ERC-G5 Tanaka	15	0,764	0,583	-22,4 (57,4)	-135 – 90	6,7%	40,0%	66,7%
ERC-G3b Intersalt	91	0,474	0,224	9,5 (61,2)	-110 – 129	20,7%	47,8%	78,3%
ERC-G4 Intersalt	74	0,454	0,206	16,8 (56,9)	-95 - 128	23,4%	42,9%	70,1%
ERC-G5 Intersalt	15	0,559	0,312	4,3 (71,0)	-135 – 143	6,7%	33,3%	66,7%

ESTIMACIÓN DEL NA EN ORINA DE 24H EN MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: MUESTRAS: N=464								
	N	r	R2	Med Dif Abs	95%LoA	P15	P30	P50
Mujer CKD-EPI	254	0,572	0,327	-16,9 (82,6)	-179 – 145	28,7%	48,4%	72,0%
Varón CKD-EPI	210	0,428	0,183	-15,0 (85,9)	-183 – 153	30,5%	61,9%	80,0%
Mujer Kawasaki	254	0,593	0,352	-62,4 (54,6)	-169 – 45	11,4%	24,8%	42,5%
Varón Kawasaki	210	0,464	0,215	-51,0 (60,3)	-169 – 67	24,8%	42,4%	59,0%
Mujer Tanaka	254	0,604	0,365	-28,4 (48,0)	-122 – 66	24,0%	42,5%	63,0%
Varón Tanaka	210	0,443	0,196	2,1 (55,7)	-107 – 111	32,9%	64,8%	84,8%
Mujer Intersalt	254	0,468	0,219	27,9 (53,1)	-76 – 132	22,4%	47,2%	78,3%
Varón Intersalt	210	0,422	0,178	-5,1 (56,3)	-115 - 105	33,8%	61,4%	83,3%
ERC-G3b CKD-EPI	160	0,389	0,152	-15,0 (93,1)	-197 – 167	25,6%	50,6%	70,0%
ERC-G4 CKD-EPI	211	0,541	0,292	-16,7 (84,4)	-182 – 149	29,4%	53,1%	76,3%
ERC-G5 CKD-EPI	93	0,737	0,543	-16,4 (65,7)	-145 – 112	36,6%	64,5%	83,9%
ERC-G3b Kawasaki	160	0,432	0,186	-55,2 (66,4)	-185 – 75	16,9%	33,8%	52,5%
ERC-G4 Kawasaki	211	0,607	0,368	-57,2 (52,6)	-160 – 46	17,1%	33,6%	49,8%
ERC-G5 Kawasaki	93	0,707	0,500	-60,6 (51,8)	-162 – 41	19,4%	29,0%	46,2%
ERC-G3b Tanaka	160	0,378	0,143	-10,1 (60,4)	-128 – 108	30,0%	56,9%	73,1%
ERC-G4 Tanaka	211	0,587	0,345	-15,7 (48,9)	-112 – 80	28,9%	54,0%	72,5%
ERC-G5 Tanaka	93	0,717	0,514	-19,1 (52,3)	-122 - 83	22,6%	41,9%	73,1%
ERC-G3b Intersalt	160	0,503	0,253	3,6 (55,9)	-106 - 113	27,5%	57,5%	81,3%
ERC-G4 Intersalt	211	0,546	0,298	15,5 (52,2)	-87 - 118	30,8%	55,5%	80,6%
ERC-G5 Intersalt	93	0,423	0,179	23,0 (66,4)	-107 - 153	20,4%	43,0%	79,6%

Resaltados los valores de mayor concordancia o precisión.

Tabla 23. Estadísticos de la correlación entre eliminación de K en orina de 24 horas y la estimada con distintas fórmulas, estratificada por sexo y estadio de ERC, para 184 muestras en pacientes individualizados (A) y para 464 muestras (B).

A: ESTIMACIÓN DEL K EN ORINA DE 24H EN MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: UNA MUESTRA POR PACIENTE: N=184								
	N	r	R2	Med Dif Abs	95%LoA	P15	P30	P50
Mujer CKD-EPI	99	0,216	0,046	1,6 (38,1)		28,3%	63,6%	88,9%
Varón CKD-EPI	85	0,66	0,440	7,04 (17,1)		41,2%	75,3%	91,8%
Mujer Kawasaki	99	0,411	0,169	-0,3 (17,8)		38,4%	66,7%	82,8%
Varón Kawasaki	85	0,671	0,450	9,6 (15,9)		47,1%	72,9%	95,3%
Mujer Tanaka	99	0,467	0,218	6,7 (16,5)		33,3%	64,6%	86,9%
Varón Tanaka	69	0,664	0,441	20,9 (16,9)		18,8%	54,1%	85,9%
ERC-G3b CKD-EPI	91	0,212	0,045	5,6 (40,6)		33,7%	66,3%	87,0%
ERC-G4 CKD-EPI	74	0,746	0,556	2,8 (14,4)		32,5%	70,1%	92,2%
ERC-G5 CKD-EPI	15	0,929	0,862	1,8 (9,0)		46,7%	80,0%	100%
ERC-G3b Kawasaki	91	0,412	0,170	7,1 (21,2)		38,0%	65,2%	90,2%
ERC-G4 Kawasaki	74	0,758	0,574	1,7 (12,9)		42,9%	71,4%	85,7%
ERC-G5 Kawasaki	15	0,948	0,892	0,6 (9,5)		66,7%	86,7%	93,3%
ERC-G3b Tanaka	91	0,375	0,141	16,8 (21,2)		20,7%	50,0%	83,7%
ERC-G4 Tanaka	74	0,782	0,611	9,8 (13,6)		31,2%	66,2%	87,0%
ERC-G5 Tanaka	15	0,923	0,852	9,3 (13,4)		40,0%	86,7%	100,0%
B: ESTIMACIÓN DEL K EN ORINA DE 24H EN MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: MUESTRAS: N=464								
	N	r	R2	Med Dif Abs	95%LoA	P15	P30	P50
Mujer CKD-EPI	249	0,467	0,219	5,7 (23,3)	-40 - 51	34,9%	67,5%	93,6%
Varón CKD-EPI	215	0,680	0,463	5,4 (16,3)	-27 - 37	48,8%	78,1%	93,5%
Mujer Kawasaki	249	0,619	0,383	0,9 (13,3)	-25 - 27	37,8%	70,7%	89,2%
Varón Kawasaki	215	0,702	0,492	8,12 (14,5)	-20 - 37	50,2%	79,1%	96,3%
Mujer Tanaka	249	0,648	0,420	7,4 (13,2)	-18 - 33	32,5%	69,9%	92,8%
Varón Tanaka	215	0,710	0,505	19,7 (15,4)	-10 - 50	16,3%	51,6%	90,7%

B: ESTIMACIÓN DEL K EN ORINA DE 24H EN MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: MUESTRAS: N=464								
	N	r	R2	Med Dif Abs	95%LoA	P15	P30	P50
ERC-G3b CKD-EPI	161	0,442	0,195	6,9 (29,8)	-32 – 46	36,0%	68,9%	89,4%
ERC-G4 CKD-EPI	212	0,758	0,575	4,8 (14,4)	-23 – 33	41,5%	70,3%	93,9%
ERC-G5 CKD-EPI	91	0,859	0,738	4,8 (8,6)	-12 – 22	50,5%	83,5%	100%
ERC-G3b Kawasaki	161	0,595	0,354	7,3 (17,8)	-28 – 42	37,9%	66,5%	91,3%
ERC-G4 Kawasaki	212	0,779	0,606	3,8 (12,3)	-20 – 28	44,3%	76,4%	92,5%
ERC-G5 Kawasaki	91	0,855	0,731	-0,2 (10,0)	-20 – 19	51,6%	84,6%	94,5%
ERC-G3b Tanaka	161	0,569	0,324	17,2 (18,6)	-19 – 54	16,1%	47,8%	87,0%
ERC-G4 Tanaka	212	0,773	0,597	12,4 (13,6)	-14 -39	22,6%	62,7%	93,4%
ERC-G5 Tanaka	91	0,844	0,713	7,5 (11,4)	-15 - 30	46,2%	82,4%	96,7%

Resaltados los valores de mayor concordancia o precisión.

7.4. ANÁLISIS DE LOS IONES EN ORINA COMO FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Tal y como se establece en el apartado “métodos”, la progresión de la enfermedad renal se ha establecido mediante tres variables:

- Descenso anual medio del FGe, calculado como la media de la variación anual del FGe en cada paciente.
- Pérdida porcentual anual del FGe, calculado como la media de la variación anual del FGe expresado como porcentaje en cada paciente.
- Evento renal, definido como pérdida de más del 40% del FGe o entrada en tratamiento renal sustitutivo en el seguimiento.

En la tabla 24 se recogen los estadísticos descriptivos de estas tres variables y su distribución en función de la edad, sexo, IMC y estadio inicial de ERC. Se observa y de forma consistente con las tres variables de daño renal como a mayor deterioro basal del filtrado glomerular peor pronóstico renal.

Tabla 24. Variables que describen la progresión de la ERC en los 300 pacientes y su distribución por sexo, edad y estadios de ERC.

	n	Descenso anual del FGe (ml/min/1.73m ² /año) (DE)	Pérdida % anual del FGe (% anual) (DE)	Evento renal al finalizar el seguimiento % (n/total)
Global	300	-2,40 (3,02)	-7,48 (13,99)	53,3% (160/300)
Mujeres	138	-2,22 (2,87)	-8,37 (12,48)	52,9% (73/138)
Varones	162	-2,56 (3,14)	-6,73 (15,16)	53,7% (87/162)
Edad < 65 años	111	-2,83 (3,03) **	-8,74 (15,87)	58,6% (65/111)
Edad 65-79 años	132	-2,40 (3,10)	-9,56 (12,89)	49,2% (65/132)
Edad ≥ 80 años	57	-1,58 (2,66) **	-5,38 (12,39)	52,6% (30/57)
Normopeso	64	-2,09 (3,16)	-6,42 (18,46)	42,2% (27/64)
Sobrepeso	122	-2,49 (3,02)	-8,43 (12,50)	59,8% (73/122)
Obesidad	101	-2,37 (2,87)	-7,01 (12,09)	52,5% (53/101)
Mórbida	13	-3,37 (3,54)	-7,53 (16,60)	53,8% (7/13)
ERC estadio 3b	140	-2,15 (3,16) *	-5,76 (11,92) *	42,9% (60/140) *
ERC estadio 4	132	-2,33 (2,61) *	-7,49 (15,09) *	59,8% (79/132) *
ERC estadio 5	28	-3,97 (11,92) *	-16,07 (15,43) *	75,0% (21/28) *

* $p < 0,05$.

** $P < 0,05$ (entre edad < 65 años y ≥ 80 años).

Los parámetros de bioquímica urinaria que se han analizado para evaluar su asociación con la progresión de la enfermedad renal han sido las siguientes:

1. En un corte transversal con orinas de 24 horas en 184 pacientes:
 - a. Na y K medido en orina de 24 horas y estimado por las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka e Intersalt (esta última solo para el Na).
 - b. Cociente Na/K medido en orina de 24 horas y estimado por las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka.
 - c. Cociente Na/K en muestra simple de orina.

2. En varias determinaciones de orina de 24 horas en 230 pacientes:
 - a. Media del Na y del K medido en varias determinaciones de orina de 24 horas.
 - b. Cociente Na/K medido en varias determinaciones de orina de 24 horas.
3. En los 300 pacientes:
 - a. Media del Na y del K medio estimado en varias muestras simples de orina por paciente por las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka e Intersalt (esta última solo para el Na).
 - b. Media del cociente Na/K estimado en varias muestras simple de orina por paciente por las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka.
 - c. Media del cociente Na/K medido en varias muestras simples de orina por paciente.

7.4.1. Estudio transversal al inicio del seguimiento con orinas de 24 horas en 184 pacientes

En una correlación bivariada entre el descenso en los valores absolutos y porcentuales del FGe medio con las medidas de Na y K en orina de 24 horas, las estimaciones por fórmulas y el cociente Na/K medido y estimado se encontraron algunas asociaciones, aunque con un coeficiente de correlación modesto. En concreto, destacan la correlación negativa de las estimaciones por fórmulas entre excreción de Na y un mayor descenso anual del filtrado glomerular estimado (Tabla 25 y Figura 10a), así como la correlación también negativa entre caída del filtrado glomerular y una menor excreción de K estimada por fórmulas y también medida (Tabla 25 y Figura 10b).

Tabla 25. Correlaciones bivariadas entre variables de progresión de la ERC y medidas y estimaciones en un corte transversal en 184 pacientes.

	Descenso medio anual del FGe (ml/min/año) Coef Correlación	Sig	Descenso medio anual porcentual de FGe (%) Coef Correlación	Sig
Na medido en orina de 24 h (n=181)	-0,119	0,112	-0,58	0,435
Na orina 24 h, estimado por CKD_EPI (n=182)	-0,163	0,028	-0,174	0,071
Na orina 24 h, estimado por Kawasaki (n=182)	-0,157	0,035	-0,129	0,083
Na orina 24 h, estimado por Tanaka (n=182)	-0,178	0,016	-0,163	0,028
Na orina 24 h, estimado por Intersalt (n=182)	-0,165	0,026	-0,066	0,378
K medido en orina de 24 h (n=180)	-0,194	0,009	-0,112	0,135
K orina 24 h, estimado por CKD_EPI (n=182)	-0,232	0,002	-0,172	0,020
K orina 24 h, estimado por Kawasaki (n=182)	-0,209	0,005	-0,148	0,046
K orina 24 h, estimado por Tanaka (n=182)	-0,194	0,047	-0,156	0,035
Cociente Na/K medido en 24 horas (n=180)	0,065	0,385	0,065	0,386
Cociente Na/K estimado por CKD-EPI (n=182)	-0,050	0,501	-0,057	0,447
Cociente Na/K estimado por Kawasaki (n=182)	-0,050	0,501	-0,050	0,499
Cociente Na/K estimado por Tanaka (n=182)	-0,035	0,641	-0,047	0,525

Coeficiente de correlación de Pearson o no paramétrico según normalidad o no de la distribución de las variables.

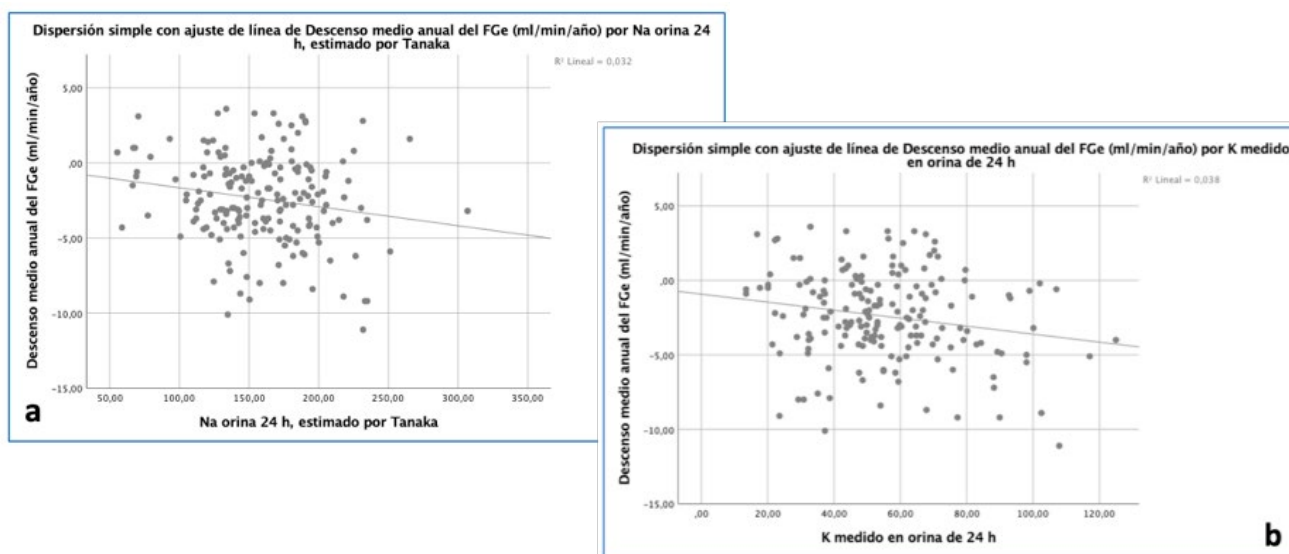


Figura 10. Correlaciones bivariadas en un corte transversal en 184 pacientes entre a) Descenso medio anual del FGe y Na en orina de 24 horas estimado por TANAKA. b) Descenso medio anual del FGe y Na medido en orina de 24 horas.

Comparando nuevamente las eliminaciones de Na y K con la caída del filtrado glomerular anual, tanto absoluta como porcentualmente, pero esta vez categorizando las eliminaciones de Na y K en categorías equivalentes a las recomendaciones dietéticas (Tabla 26) y categorizando el cociente Na/K en tres categorías.

Tabla 26. Recomendaciones dietéticas sobre la ingesta diaria de los cationes Na y K ^{115 116 117}.

	Dieta baja	Dieta normal	Dieta alta
Na	< 87 mmol/día	85-175 mmol/día	>175 mmol/día
K	< 60 mmol/día	60-90 mmol/día	>90 mmol/día

No se observan diferencias con las eliminaciones de K. **Con el Na, se observa una tendencia a una mayor caída del filtrado glomerular en el grupo de Na₀ > 175 mmol/día comparado con el de Na₀ < 87 mmol/día, que se hace estadísticamente significativo con las ecuaciones CKD_EPI, Kawasaki y Tanaka. Lo mismo ocurre con el cociente Na/K, en el que las estimaciones por fórmulas muestran asociación entre cocientes más bajos y mejor pronóstico renal (Tabla 27).**

Tabla 27. Análisis de la varianza (ANOVA) entre el descenso medio anual del FGe y excreción de Na en orina de 24 horas y cociente Na/K medido o estimado y categorizado.

Descenso medio anual del FGe (ml/min/año)	Categoría	N	Media descenso medio anual del FGe (ml/min/año)	Sig
Na medido en 24 h	Nao < 87 mmol/día	34	-1,89 (3,10)	
	Nao 87-175 mmol/día	95	-2,45 (2,77)	ns
	Nao > 175 mmol/día	52	-2,60 (3,18)	ns
Na estimado en 24 h por CKD-EPI	Nao < 87 mmol/día	42	-1,32 (2,25)	
	Nao 87-175 mmol/día	71	-2,68 (2,99)	0,044
	Nao > 175 mmol/día	69	-2,76 (3,13)	0,032
Na estimado en 24 h por Kawasaki	Nao < 87 mmol/día	9	-0,56 (2,33)	
	Nao 87-175 mmol/día	60	-2,11 (2,67)	ns
	Nao > 175 mmol/día	113	-2,39 (2,94)	0,036
Na estimado en 24 h por Tanaka	Nao < 87 mmol/día	10	-0,46 (2,22)	
	Nao 87-175 mmol/día	110	-2,33 (2,77)	ns
	Nao > 175 mmol/día	62	-2,39 (2,94)	0,048
Na estimado en 24 h por Intersalt	Nao < 87 mmol/día	32	-1,68 (2,72)	
	Nao 87-175 mmol/día	112	-2,43 (2,89)	ns
	Nao > 175 mmol/día	38	-2,87 (3,19)	ns
Na/K medido en 24 h (mmol/mmol)	Na/K < 2	55	-2,24 (2,89)	
	Na/K 2.01 – 2.75	50	-3,10 (2,60)	ns
	Na/K 2,75-3,5	28	-2,41 (3,75)	ns
	Na/K > 3,51	47	-1,86 (2,77)	ns
Na/K estimado en 24h por CKD-EPI	Na/K < 2	57	-2,05 (2,62)	
	Na/K 2.01 – 2.75	30	-1,94 (2,73)	ns
	Na/K 2,75-3,5	21	-3,53 (3,29)	0,046
	Na/K > 3,51	74	-2,52 (3,10)	ns
Na/K estimado en 24 h por Kawasaki	Na/K < 2	9	-0,89 (2,92)	ns
	Na/K 2.01 – 2.75	15	-2,45 (1,62)	ns
	Na/K 2,75-3,5	53	-2,20 (2,79)	0,046
	Na/K > 3,51	105	-2,39 (2,94)	0,011
Na/K estimado en 24 h por Tanaka	Na/K < 2	4	1,97 (1,30)	
	Na/K 2.01 – 2.75	17	-2,07 (1,99)	ns
	Na/K 2,75-3,5	55	-2,25 (2,76)	0,026
	Na/K > 3,51	106	-2,68 (3,08)	0,009

Analizando la variable evento renal, definida como pérdida de más del 40% del FGe o entrada en tratamiento renal sustitutivo en el seguimiento, **una mayor natriuresis se asoció a mayor probabilidad de evento renal.** Esta asociación se encontró en la diferencia de medias con las estimaciones de las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka ($p=0.008$, 0.010 , 0.009 respectivamente) y se mantuvo con las estimaciones de CKD-EPI y Tanaka al categorizar el Na en orina en función de las recomendaciones dietéticas que mostraron cómo la natriuresis < 87 mmol/día se asociaba a menos eventos renales ($p=0,044$; $p=0,033$ respectivamente).

Ni con el K en orina, ni con el cociente Na/K medido o estimado en 24 horas a partir de una muestra simple de orina en un corte transversal en 184 pacientes se encontraron asociaciones con mayor probabilidad de evento renal.

Explorando variables de confusión que pudieran influir en estas asociaciones, se ha analizado la influencia del sexo, la obesidad, la edad, el estado fumador o bebedor, la enfermedad renal de base, la HTA sistólica y diastólica en consulta, los antecedentes de cardiopatía isquémica y la toma de IECAs/ARAII, antialdosterónicos y diuréticos, junto a variables de laboratorio como la hemoglobina, bicarbonato, ácido úrico, PCR y proteinuria. Sólo han resultado significativas la asociación de eventos renales con la enfermedad renal de base (mayor riesgo en la nefropatía diabética), el ser bebedor, la TA sistólica en consulta y la proteinuria ($p: 0,035$; $0,026$; $0,005$; $0,000013$ respectivamente). En la regresión logística multivariada de estas variables junto con las estimaciones de eliminación de Na en orina de 24 horas que han sido significativas en el estudio bivariado **solo mantiene la asociación la proteinuria en gramos en orina de 24 horas** (OR: 1,524 IC:1,182 - 1,965), $p=0,001$).

De forma exploratoria se ha analizado la asociación entre un combinado mortalidad y/o evento cardiovascular y las distintas variables bioquímicas en orina al inicio del seguimiento en 184 pacientes. **Solo el Na medido en orina de 24 horas (>175 mmol vs < 87 mmol/24h) se asoció a una mayor morbimortalidad cardiovascular.**

Explorando variables de confusión que pudieran influir en estas asociaciones, se ha realizado un análisis univariante con múltiples parámetros clínicos y bioquímicos. Han resultado significativos con una mayor morbimortalidad cardiovascular los siguientes: edad ($p<0,0001$), diabetes mellitus ($p=0,008$), cardiopatía isquémica previa ($P=0,011$), insuficiencia cardíaca previa ($p=0,0002$), arteriopatía periférica previa ($0,004$), tratamiento

con diuréticos del asa al inicio del seguimiento ($p < 0,0001$), tratamiento con betabloqueantes al inicio del seguimiento ($p < 0,0001$), FGe al inicio ($p = 0,014$), y proteinuria > 1 gramo en 24h al inicio del seguimiento. En la regresión logística multivariada de estas variables junto con la medida de Na en orina de 24 horas que resultó significativa en el estudio bivariado sólo mantienen la asociación la edad (OR: 1.046 IC: 1,005-1,089), el tratamiento con diuréticos del asa al inicio del seguimiento (OR: 1,860 IC: 1,635–1,946) y la proteinuria > 1 gramo en 24 horas al inicio del seguimiento (OR: 1,579 IC: 1,346-1,911).

Por tanto: Por tanto, **en un análisis transversal en 184 pacientes al inicio del seguimiento la mayor natriuresis en orina de 24 horas y un Na/K > 2 estimado por cualquiera de las fórmulas se asocia a un mayor descenso del FGe en el seguimiento.** Se detectaron **menos eventos renales en los pacientes con dietas < 87 mmol/día (estimado por las fórmulas CKD-EPI y Tanaka)** en el análisis bivariado. **Ni el K ni el Na/K en orina medido o estimado se asoció a cambios en los eventos renales.** Hubo **mayor morbimortalidad en los pacientes con Na medido en orina > 175 mmol/día.**

7.4.2. En varias determinaciones de orina de 24 horas en 231 pacientes

Para evaluar si la media de varias determinaciones en orina de 24 horas mejora la capacidad pronóstica renal, se han analizado todas las muestras que cumplen los criterios de recogida de orina de Imbembo y Walser. La muestra final ha sido de 446 orinas en 231 pacientes.

Las correlaciones bivariadas entre caída del filtrado glomerular o descenso porcentual del filtrado glomerular con la media de la suma de Na, K y cociente Na/K de las 446 orinas de 24 horas en 231 pacientes no han mostrado asociación entre estas variables. Sin embargo, sí hay relación si se categorizan estas variables (Tabla 28). Los pacientes con menor natriuresis ($\text{Na}_o < 87$ mmol/día) tienen menor descenso anual del FGe ($p < 0,032$). Los pacientes con una menor media en el cociente Na/K en varias muestras de orina de 24 horas tienen también menos descenso del FGe tanto en números absolutos, como en porcentuales ($p = 0,035$ y $0,023$ respectivamente).

Tabla 28. Análisis de la varianza (ANOVA) entre el descenso medio anual del FGe o del porcentaje del FGe y la media del Na y K y del cociente Na/K medido en varias determinaciones de orina de 24 horas.

	Categoría	N	Descenso medio anual del FGe (ml/min/año)	Sig
Media del Na medido en 24 h (varias determinaciones)	Nao < 87 mmol/día	31	-1,42 (3,39)	
	Nao 87-175 mmol/día	137	-2,68 (2,77)	0,032
	Nao > 175 mmol/día	63	-2,87 (3,03)	0,025
Media del K medido en 24 h (varias determinaciones)	Ko < 60 mmol/día	148	-2,41 (2,94)	
	Ko 61-90 mmol/día	69	-2,70 (2,86)	ns
	Ko > 90 mmol/día	13	-3,80 (3,40)	ns
Media del cociente Na/K medido en 24 h (varias determinaciones)	Na/K < 2	58	-1,93 (2,80)	
	Na/K 2.01 – 2.75	57	-3,08 (2,79)	0,035
	Na/K 2,75-3,5	59	-3,24 (3,14)	0,016
	Na/K > 3,51	57	-1,97 (2,90)	ns

	Categoría	N	Descenso medio anual del porcentaje del FGe (%)	Sig
Media del Na medido en 24 h (varias determinaciones)	Nao < 87 mmol/día	31	-4,65 (15,77)	
	Nao 87-175 mmol/día	137	-9,25 (11,34)	ns
	Nao > 175 mmol/día	63	-9,07 (12,06)	ns
Media del K medido en 24 h (varias determinaciones)	Na/K < 2	148	-8,77 (12,22)	
	Na/K 2.01 – 2.75	69	-7,81 (12,11)	ns
	Na/K 2,75-3,5	13	-11,78 (13,41)	ns
Media del cociente Na/K medido en 24 h (varias determinaciones)	Na/K < 2	58	-5,51 (12,27)	
	Na/K 2.01 – 2.75	57	-10,70 (12,1)	0,023
	Na/K 2,75-3,5	59	-10,35 (13,05)	0,032
	Na/K > 3,51	57	-7,76 (11,03)	ns

Al igual que en el apartado anterior, al analizar la variable evento renal, definida como pérdida de más del 40% del FGe o entrada en tratamiento renal sustitutivo en el seguimiento, una mayor natriuresis en varias muestras de orina de 24 horas se asoció a mayor probabilidad de evento renal (Tabla 29). Al categorizar las variables: media de Na en orina de 24 horas y media de cociente Na/K en orina de 24 horas, tanto la excreción urinaria de Na < 87 mmol/día como el cociente Na/K < 2 mmol/mmol se asoció a menos eventos renales ($p=0,002$ y $0,001$ respectivamente) (Tabla 29).

Tabla 29. Asociación entre media del Na y K y cociente Na/K en varias determinaciones de orina de 24 horas con el pronóstico renal.

	Evento renal: NO Media (DE) N=104	Evento renal: SI Media (DE) N=127	p
Media del Na en orina de 24 h, (varias determinaciones)	137,82 (56,68)	159,00 (62,66)	0,008
Media del K en orina de 24 h, (varias determinaciones)	53,40 (21,58)	56,02 (18,98)	0,327
Media del cociente Na/K en orina de 24 h (varias determinaciones)	2,92 (1,86)	3,03 (1,16)	0,573
	Evento renal: NO	Evento renal: SI	
Media de Na en orina < o > 87 mmol/día	<87: 22/31 (71%) >87: 82/200 (41%)	<87: 9/31 (29%) > 87: 118/200 (59%)	0,002
Media del cociente Na/K en orina de 24 h < o > 2 mmol/mmol	<2: 37/58 (63,8%) >2: 67/173 (38,7%)	<2: 21/58 (36,2%) >2: 106/173: 61,3%	0,001

En el análisis bivariado comparando aparición de evento renal en el seguimiento con la situación basal al inicio de valoración en consulta de nefrología de los 231 pacientes incluidos en este análisis, las variables asociadas a un peor pronóstico han sido la enfermedad renal de base (peor pronóstico en la nefropatía diabética), el ser bebedor, la TA sistólica y diastólica en consulta y la proteinuria estimada en muestra simple de orina ($p: 0,003; 0,023; 0,037; 0,000043$ respectivamente). En la regresión logística multivariada de estas variables junto con la media de excreción de Na y la media del cociente Na/K en varias muestras de orina de 24 horas que fueron significativas en el estudio bivariado solo mantiene la asociación la proteinuria estimada en muestra simple de orina (OR: 1,452 IC:1,163 - 1,815), $p 0,001$).

El K urinario en varias muestras de orina de 24 horas no se asoció a cambios en el pronóstico renal. Ni el Na, ni el K en estos análisis se asociaron a cambios en la morbilidad cardiovascular.

Por tanto: **analizando la media de 464 determinaciones de orina de 24 horas en 231 pacientes, se demuestra en los análisis bivariados que los pacientes que hacen una dieta pobre en sodio ($N_{ao} < 87$ mmol/día) o presentan un cociente $Na/K < 2$ mmol/mmol tienen menos descenso del FGe, tanto porcentual como en números absolutos y, además, presentan menos eventos renales en el seguimiento.**

7.4.3. En los 300 pacientes

Para evaluar si las determinaciones de Na y K en muestra simple de orina tiene implicaciones pronósticas se han realizado dos tipos de estudios:

- 1: Con la primera muestra de iones en orina en cada paciente en el seguimiento en consulta.
- 2: Con la media de todas las determinaciones de iones en orina realizadas en el seguimiento.

Se han analizado las estimaciones en 24 h de cada catión a través de muestras simples de orina por las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka e Intersalt (en el caso del Na) y el cociente Na/K medido en muestra simple de orina y el estimado por las fórmulas Kawasaki y Tanaka. No se recoge el cociente Na/K estimado por CKD-EPI, dado que el resultado es idéntico al Na/K medido teniendo en cuenta como se calculan las estimaciones CKD-EPI:

$$Na_o \text{ 24horas CKD-EPI} = (Na_o \text{ ms} \times Cr_{24h\text{-CKD-EPI}}) / (Cr_o \text{ ms}/10) \quad Na_o \text{ ms}$$

$$K_o \text{ 24horas CKD-EPI} = (K_o \text{ ms} \times Cr_{24h\text{-CKD-EPI}}) / (Cr_o \text{ ms}/10) \quad K_o \text{ ms}$$

En la Tabla 30 se resumen las principales correlaciones bivariadas entre el descenso en los valores absolutos del FGe medio con las estimaciones de Na y K en orina de 24 horas, y el cociente Na/K medido y estimado tanto en una única muestra simple de orina como en la media de todas las muestras simples de orina de cada paciente realizadas en el seguimiento. Las asociaciones son muy débiles y la mayoría representan una correlación negativa de las estimaciones por fórmulas entre excreción de Na y un mayor descenso anual del FGe (Tabla 30 y Figura 11).

Tabla 30. Correlaciones bivariadas entre variables de progresión de la ERC y medidas y estimaciones en un corte transversal en 300 pacientes.

	1ª muestra de orina de cada paciente		Media de todas las 1ªs orinas de cada paciente	
	Media (DE)	Descenso medio anual del FGe Coef. Correlación y significación	Media (DE)	Descenso medio anual del FGe Coef. Correlación y significación
Na orina 24 h, estimado por CKD_EPI	178,6(119,9)	-0,150 p=0,010	176,0 (81,0)	-0,134 p=0,020
Na orina 24 h, estimado por Kawasaki	211,2(69,4)	-0,152 p=0,009	209,7 (46,2)	-0,145 p=0,012
Na orina 24 h, estimado por Tanaka	165,5 (42,5)	-0,129 p=0,028	165,5 (28,6)	-0,121 p=0,037
Na orina 24 h, estimado por Intersalt	144,7(45,8)	-0,166 p=0,04	142,4 (45,8)	-0,098 p=0,090
K orina 24 h, estimado por CKD_EPI	57,4 (31,8)	-0,111 p=0,06	53,9 (19,9)	-0,104 p=0,072
K orina 24 h, estimado por Kawasaki	54,7 (18,5)	-0,114 p=0,051	43,1 (6,8)	-0,108 p=0,062
K orina 24 h, estimado por Tanaka	44,4 (12,6)	-0,098 p=0,093	52,5 (9,6)	-0,079 p=0,171
Cociente Na ²⁺ /K medido en muestra simple	3,43 (2,17)	-0,058 p=0,319	3,59 (1,46)	-0,019 p=0,747
Cociente Na/K estimado por Kawasaki	3,99 (1,28)	-0,031 p=0,593	4,10 (0,86)	-0,025 p=0,661
Cociente Na/K estimado por Tanaka	3,83 (1,00)	-0,027 p=0,641	3,92 (0,68)	-0,018 p=0,754

Coeficiente de correlación de Pearson o no paramétrico según normalidad o no de la distribución de las variables.

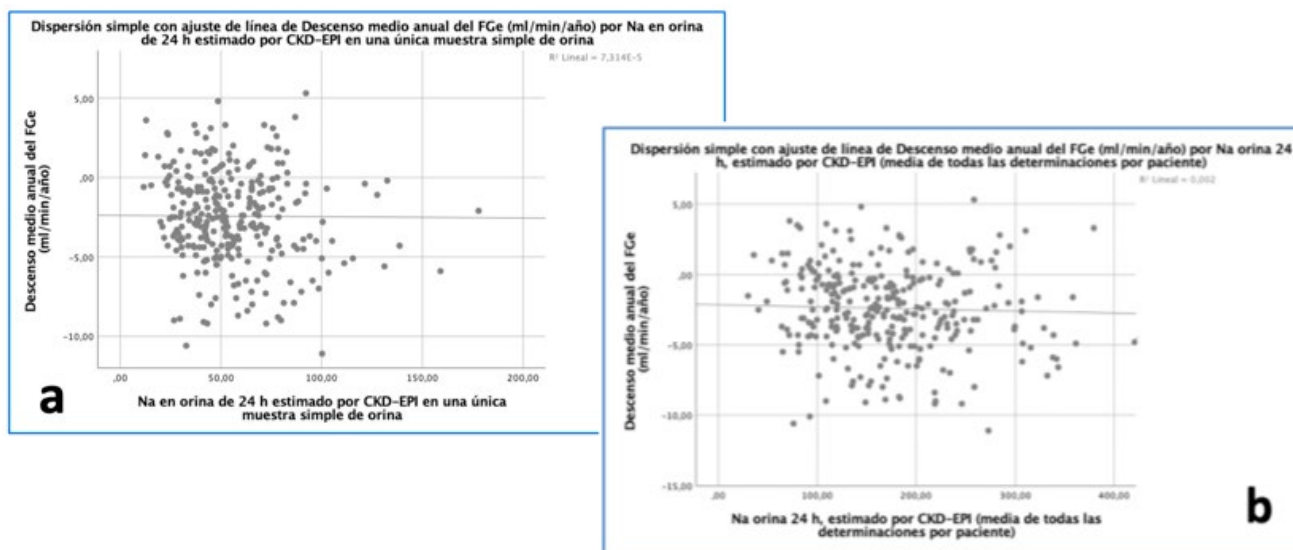


Figura 11. Correlaciones bivariadas en 300 pacientes entre a) Descenso medio anual del FGe y Na en orina de 24 horas estimado por CKD-EPI en una única muestra simple de orina por paciente. b) Descenso medio anual del FGe y Na en orina de 24 hora estimado por CKD-EPI como media de todas las muestras simples de orina en cada paciente.

Se han comparado las eliminaciones de Na y K y el cociente Na/K (tanto en una única muestra simple de orina inicial como con la media de todas las muestras de orina en el seguimiento), con la caída del filtrado glomerular anual, tanto absoluta como porcentual, pero esta vez categorizando las eliminaciones de Na y K en categorías equivalentes a las recomendaciones dietéticas. En las Tablas 31 y 32 se muestran los resultados de las comparaciones con el Na y con el cociente Na/K. No se muestran los resultados del K dado que no se encuentra significación en ninguna de las asociaciones. Las tres fórmulas infraestiman las eliminaciones urinarias de K en eliminaciones altas, por lo que > 90 % de los pacientes entran en el grupo de excreción de K < 60 mmol/día. Tampoco hay diferencias si las comparaciones se hacen con cuartiles de eliminación de K en cualquiera de las fórmulas.

Las correlaciones bivariadas muestran la tendencia a mayor pérdida de FGe cuanto mayores son las eliminaciones de Na estimadas por fórmulas, que sólo se hacen significativas con la fórmula CKD-EPI en una única muestra simple de orina y con la fórmula Kawasaki en la media de varias determinaciones.

Con el cociente Na/K la asociación es más robusta. A menor cociente mejor pronóstico renal, siendo la media de varias determinaciones directas, la de mayor significación estadística (Tablas 31 y 32).

Tabla 31. Análisis de la varianza (ANOVA) entre el descenso medio anual del FGe y las estimaciones de eliminación de Na Con distintas fórmulas y el cociente Na/K medido o estimado en una única muestra de orina o como media de todas las muestras simple de orina por paciente en el seguimiento.

Estimación (1 muestra simple de orina)	N	Descenso medio anual del FGe (ml/min/año)	Categoría	Estimación (Media de todas las muestras simples de orina)	N	Descenso medio anual del FGe (ml/min/año)
Na - CKD-EPI	57	-1,60 (2,70)	Nao < 87 mmol/día	Na - CKD-EPI	28	-1,47 (3,24)
	110	-2,57 (3,02) p=0,043	Nao 87-175		141	-2,33 (2,82) p=ns
	126	-2,71 (2,94) p=0,018	Nao > 175		131	-2,67 (3,15) p=ns
Na - Kawasaki	6	-2,35 (2,66)	Nao < 87 mmol/día	Na - Kawasaki	0	
	83	-1,90 (2,71) p=ns	Nao 87-175		68	-1,49 (2,99)
	204	-2,66 (3,03) p=ns	Nao > 175		232	-2,67 (2,98) p=0,05
Na - Tanaka	11	-1,57 (2,21)	Nao < 87 mmol/día	Na - Tanaka	2	-0,5 (2,05)
	166	-2,38 (2,97) p=ns	Nao 87-175		193	-2,36 (2,85) p=ns
	116	-2,61 (2,98) p=ns	Nao > 175		105	-2,52 (3,31) p=ns
Na - Intersalt	35	-1,71 (2,08)	Nao < 87 mmol/día	Na - Intersalt	45	-1,85 (2,41)
	176	-2,35 (3,06) p=ns	Nao 87-175		160	-2,46 (3,08) p=ns
	82	-2,96 (2,95) p=0,037	Nao > 175		95	-2,57 (3,17) p=ns
Na/K medido	78	-2,16 (2,79)	Na/K < 2	Na/K medido	37	-1,28 (2,90)
	60	-2,33 (3,17) p=ns	Na/K 2.01 - 2.75		54	-2,58 (3,03) p=0,043
	43	-2,48 (3,14) p=ns	Na/K 2,75-3,5		60	-3,01 (3,00) p=0,006
	113	-2,65 (2,88) p=ns	Na/K > 3,51		149	-2,36 (3,00) p=0,048
Na/K Kawasaki	13	-1,12 (3,38)	Na/K < 2	Na/K Kawasaki	2	3,65 (0,21)
	36	-2,14 (2,64) p=ns	Na/K 2.01 - 2.75		20	-2,08 (2,45) p=ns
	60	-2,72 (3,15) p=ns	Na/K 2,75-3,5		48	-1,55 (2,65) p=ns
	184	-2,50 (2,90) p=ns	Na/K > 3,51		230	-2,65 (3,06) p=ns
Na/K Tanaka	8	-0,66 (3,12)	Na/K < 2	Na/K Tanaka	1	3,5
	33	-1,74 (2,45) p=ns	Na/K 2.01 - 2.75		16	-1,83 (2,65) p=ns
	72	-2,78 (3,13) p=ns	Na/K 2,75-3,5		59	-1,69 (2,63) p=ns
	180	-2,51 (2,92) p=ns	Na/K > 3,51		224	-2,65 (3,09) p=ns

Tabla 32. Análisis de la varianza (ANOVA) entre el descenso medio anual porcentual del FGe y las estimaciones de eliminación de Na con distintas fórmulas y el cociente Na/K medido o estimado en una única muestra de orina o como media de todas las muestras simple de orina por paciente en el seguimiento.

Estimación (1 muestra simple de orina)	N	Descenso medio anual porcentual del FGe (%)	Categoría	Estimación (Media de todas las muestras simples de orina)	N	Descenso medio anual porcentual del FGe (%)
Na - CKD-EPI	57	-5,12 (12,50)	Nao < 87 mmol/día	Na - CKD-EPI	28	-5,42 (16,14)
	110	-7,99 (12,79) p=ns	Nao 87-175		141	-7,03 (13,91) p=ns
	126	-9,11 (12,20) p=0,046	Nao > 175		131	-8,42 (13,63) p=ns
Na - Kawasaki	6	-5,57 (10,7)	Nao < 87 mmol/día	Na - Kawasaki	0	
	83	-6,37 (12,27)	Nao 87-175		68	-3,33 (17,91)
	204	-8,61 (12,66) p=ns	Nao > 175		232	-8,70 (12,40) p=0,005
Na - Tanaka	11	-3,51 (8,40)	Nao < 87 mmol/día	Na - Tanaka	2	-0,15 (8,13)
	166	-7,57 (12,75) p=ns	Nao 87-175		193	-7,43 (13,87) p=ns
	116	-8,83 (12,49) p=ns	Nao > 175		105	-7,48 (13,99) p=ns
Na - Intersalt	35	-6,49 (10,52)	Nao < 87 mmol/día	Na - Intersalt	45	-7,39 (12,19)
	176	-8,26 (12,70) p=ns	Nao 87-175		160	-8,28 (14,77) p=ns
	82	-7,79 (13,01) p=ns	Nao > 175		95	-6,19 (13,45) p=ns
Na/K medido	78	-6,28 (12,72)	Na/K < 2	Na/K medido	37	-1,27 (2,90)
	60	-7,46 (14,47) p=ns	Na/K 2.01 - 2.75		54	-7,40 (14,46) p=0,043
	43	-9,24 (12,94) p=ns	Na/K 2,75-3,5		60	-10,13 (13,06) p=0,006
	113	-8,70 (11,32) p=ns	Na/K > 3,51		149	-8,03 (11,87) p=0,048
Na/K Kawasaki	13	-2,92 (13,65)	Na/K < 2	Na/K Kawasaki	2	17,25 (4,88)
	36	-4,62 (13,27) p=ns	Na/K 2.01 - 2.75		20	-7,49 (11,36) p=ns
	60	-9,78 (13,21) p=ns	Na/K 2,75-3,5		48	-1,03 (18,41) p=ns
	184	-8,31 (11,96) p=ns	Na/K > 3,51		230	-9,05 (12,60) p=ns
Na/K Tanaka	8	-2,00 (12,98)	Na/K < 2	Na/K Tanaka	1	13,8
	33	-3,36 (12,99) p=ns	Na/K 2.01 - 2.75		16	-6,61 (13,37) p=ns
	72	-9,10 (13,71) p=0,029	Na/K 2,75-3,5		59	-2,15 (17,33) p=ns
	180	-8,53 (11,75) p=0,029	Na/K > 3,51		224	-9,05 (12,66) p=ns

Al igual que en el apartado anterior, al analizar la variable evento renal, definida como pérdida de más del 40% del FGe o entrada en tratamiento renal sustitutivo en el seguimiento, no se detectaron diferencias entre eliminaciones de Na y K o cociente Na/K estimadas por las distintas fórmulas con el pronóstico renal, independientemente de que se tratara de una única muestra de orina o de la media de todas las orinas en el seguimiento.

Al categorizar la excreción de Na y el cociente Na/K sí se encontraron diferencias, que se recogen en la Tabla 33. Las más robustas son con medias de todas las muestras simples de orina: Un $\text{Na}_0 < 150$ mmol/día estimado por la fórmula de Tanaka y un cociente Na/K < 2 medido en varias determinaciones son las variables que se asocian a un mejor pronóstico renal.

Al igual que ocurría en el punto anterior, las asociaciones observadas en el análisis bivariado se pierden en el multivariante al introducir la albuminuria, esta vez por el cociente proteína/creatinina en muestra simple de orina. No hubo asociaciones con morbimortalidad.

Tabla 33. Asociación entre distintas medidas y estimaciones en una única muestra simple de orina o en la media de todas las muestras simples de orina en el seguimiento con el pronóstico renal.

Una única muestra simple de orina	Evento renal: SI	Media de todas las muestras simples de orina	Evento renal: SI
CKD-EPI	< 87: 24/57(42%)	CKD-EPI	< 87: 11/28 (39,3%)
Na_o > o < 87 mmol/día	> 87: 134/236 (57%) p=0,046	Na_o > o < 87 mmol/día	> 87: 149/272 (54,8%) p=ns
Tanaka	56/110 (50,9%)	Tanaka	< 150: 38/91 (41,8%)
Na_o > o < 150 mmol/día	102/81 (55,7%) p=ns	Na_o > o < 150 mmol/día	> 150: 122/209 (58,4%) p=0,008
Cociente Na/K medido	40/78 (51,3%)	Cociente Na/K medido	13/37 (35,1%)
Na/K > o < 2 mmol/mmol	118/216 (54,6%) p=ns	Na/K > o < 2 mmol/mmol	147/263 (55,9%) p=0,018
Tanaka	60/113 (53,1%)	Tanaka	32/76 (42,1%)
Na/K > o < 3,5 mmol/mmol	98/180 (54,4%) p=ns	Na/K > o < 3,5 mmol/mmol	128/224 (57,1%) p=0,023

Por tanto, en análisis de muestras simples de orina en 300 pacientes se confirma la relación entre menor natriuresis con menos caída del FGe. La estimación con mayor potencia estadística es la media del cociente Na/K medido directamente en varias muestras simples de orina. Su valor < 2 mmol/mmol se asocia a menos caída del FGe y menos eventos renales en el seguimiento.

7.5. HIPERPOTASEMIA E IONES EN ORINA

En un corte transversal en los 300 pacientes al inicio del seguimiento 32 de ellos (10,7%) presentaron un K sérico > 5,5 mEq/L. En 5 (1,7%) de ellos la kalemia fue > 6.0 mEq/L. En el seguimiento de toda la cohorte se han realizado 1834 determinaciones de K sérico en 300 pacientes (media 6,2 determinaciones por paciente). De ellas 180 fueron > 5,5 mEq/L (9,87%) en 111 pacientes. 32 fueron > 6 mEq/L (1,8%) en 30 pacientes. Por tanto, en el seguimiento, el 37% de los pacientes presentaron al menos un episodio de hiperpotasemia, de los que en un 10% fue grave. Además 48 pacientes (41%) presentaron al menos una recurrencia de la hiperpotasemia en el seguimiento y 15 (14%) presentaron dos o más recurrencias.

La distribución por estadios de ERC al inicio del seguimiento en 300 pacientes como en las 1834 determinaciones de K sérico se refleja en la Tabla 34.

Tabla 34. Distribución de las cifras de K sérico en función de los estadios de ERC en un corte transversal en 300 pacientes y en 1834 determinaciones.

Estudio transversal al inicio del seguimiento en 300 pacientes				
	K < 5,0 mmol/L	K (5,0 – 5,49) mmol/L	K (5,5 – 5,99) mmol/L	K > 6 mmol/L
ERC G3b	132 (71,7%)	29 (15,8%)	20 (10,9%)	3 (1,6%)
ERC G4	76 (70,4%)	24 (22,2%)	6 (5,6%)	2 (1,9%)
ERC G5	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)	0 (0%)
TOTAL	211 (70,3%)	57 (19%)	27 (9%)	5 (1,7%)
Análisis de las 1834 determinaciones de K en el seguimiento				
	K < 5,0 mmol/L	K (5,0 – 5,49) mmol/L	K (5,5 – 5,99) mmol/L	K > 6 mmol/L
ERC G3b	514 (65,2%)	193 (24,5%)	70 (8,9%)	11 (1,4%)
ERC G4	509 (64,0%)	217 (27,3%)	54 (6,8%)	15 (1,9%)
ERC G5	160 (63,7%)	61 (24,3%)	24 (9,6%)	6 (2,4%)
TOTAL	1183 (64,5%)	471 (25,7%)	148 (8,1%)	32 (1,7%)

En un corte transversal en los 300 pacientes al inicio del seguimiento, y analizando qué características de los pacientes podrían asociarse a presentar en el seguimiento al menos un episodio de hiperpotasemia, se identifican el diagnóstico de diabetes mellitus (42,8% de los diabéticos presentaron al menos un episodio de hiperpotasemia frente al 32,1% en los no diabéticos; $p=0,037$) y el uso de quelantes de K (68,8% de los que los tenían prescrito presentaron al menos un episodio de hiperpotasemia frente al 35,2% de los que no los tenían prescrito. $P=0,008$). Los varones y los fumadores tuvieron más hiperpotasemias en términos porcentuales (41,4 vs 31,9% (mujeres) y 43,0 vs 33% (no fumadores)), sin significación estadística.

Ni la ingesta de IECAs o betabloqueantes o antialdosterónicos al inicio del seguimiento se asociaron, en esta cohorte, a más episodios de hiperpotasemia.

Los parámetros antropométricos y bioquímicos séricos que se asocian a la aparición de al menos un episodio de hiperpotasemia se recogen en la Tabla 35. Se detecta asociación con mayor IMC, mayor TA sistólica, menor hemoglobina, menor bicarbonato y menor PCR. Ni el FGe ni el estadio de ERC se asoció a más casos de hiperpotasemia.

Tabla 35. Correlaciones bivariadas entre hiperpotasemia y variables antropométricas y bioquímicas en 1834 determinaciones de K sérico.

	Sin episodios de hiperpotasemia	Al menos un episodio de hiperpotasemia $K \geq 5,5$ mmol/L	p
IMC	29,1 (5,5) kg/m ²	30,4 (6,11) kg/m ²	0,002
TA sistólica	139,9 (21,9) mm Hg	143,9 (21,1) mm Hg	0,018
Ta diastólica	69,2 (14,1) mm Hg	68,0 /13,9) mm Hg	Ns
Hemoglobina	12,5 (1,76) g/dL	12,1 (1,7) g/dL	0,007
Bicarbonato	23,8 (3,6) mmol/L	22,8 (3,7) mmol/L	0,001
Glucosa	113,2 (41,0) mg/dL	117,9 (47,4) mg/dL	NS
eGFR	28,9 (12,6) ml/min/1.73m ²	28,3 (11,9) ml/min/1.73m ²	NS
Albúmina	3,74 (0,52) g/dL	3,80 (0,51) g/dL	NS
PCR	9,6 (23,0) mg/dL	6,8 (15,4) mg/dL	0,032

Coefficiente de correlación de Pearson o de Spearman según normalidad o no de la distribución de las variables.

La proporción de eventos renales fue superior en los pacientes que presentaron al menos un episodio de hiperpotasemia (59,5% (66/111) vs 49,7% (94/189); $p=0,065$ y en los pacientes con hiperpotasemia recurrente (más de un episodio de hiperpotasemia) (64,6% (31/48) vs 51,2% (129/252); $p=0,06$), aunque sin significación estadística.

No se demostró relación en esta cohorte entre episodios de hiperpotasemia o hiperpotasemia recurrente con mayor morbimortalidad cardiovascular.

Tabla 36. *Correlaciones bivariadas entre K sérico y varios parámetros de excreción urinaria de K.*

	n	K Sérico Coef Correlación	Sig
K medido en orina de 24 horas	460	0,143	0,002
K estimado por CKD-EPI en orina de 24 horas	1804	0,184	0,0001
K estimado por Kawasaki en orina de 24 horas	1804	0,174	0,0001
K estimado por Tanaka en orina de 24 horas	1804	0,167	0,0001
Cociente K/Cr en muestra simple de orina	1805	0,162	0,0001
Excreción Fraccional de K en muestra simple	1805	-0,060	0,011

*Coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman según normalidad o no de la distribución de las variables.
N=número de muestras analizadas.*

En la Tabla 36 y en las figura 12 se recogen las correlaciones entre K sérico y los distintos parámetros de excreción urinaria de K, en las que se observa como todos los parámetros correlacionan de forma estadísticamente significativa, pero con una elevada dispersión y un coeficiente de correlación pequeño.

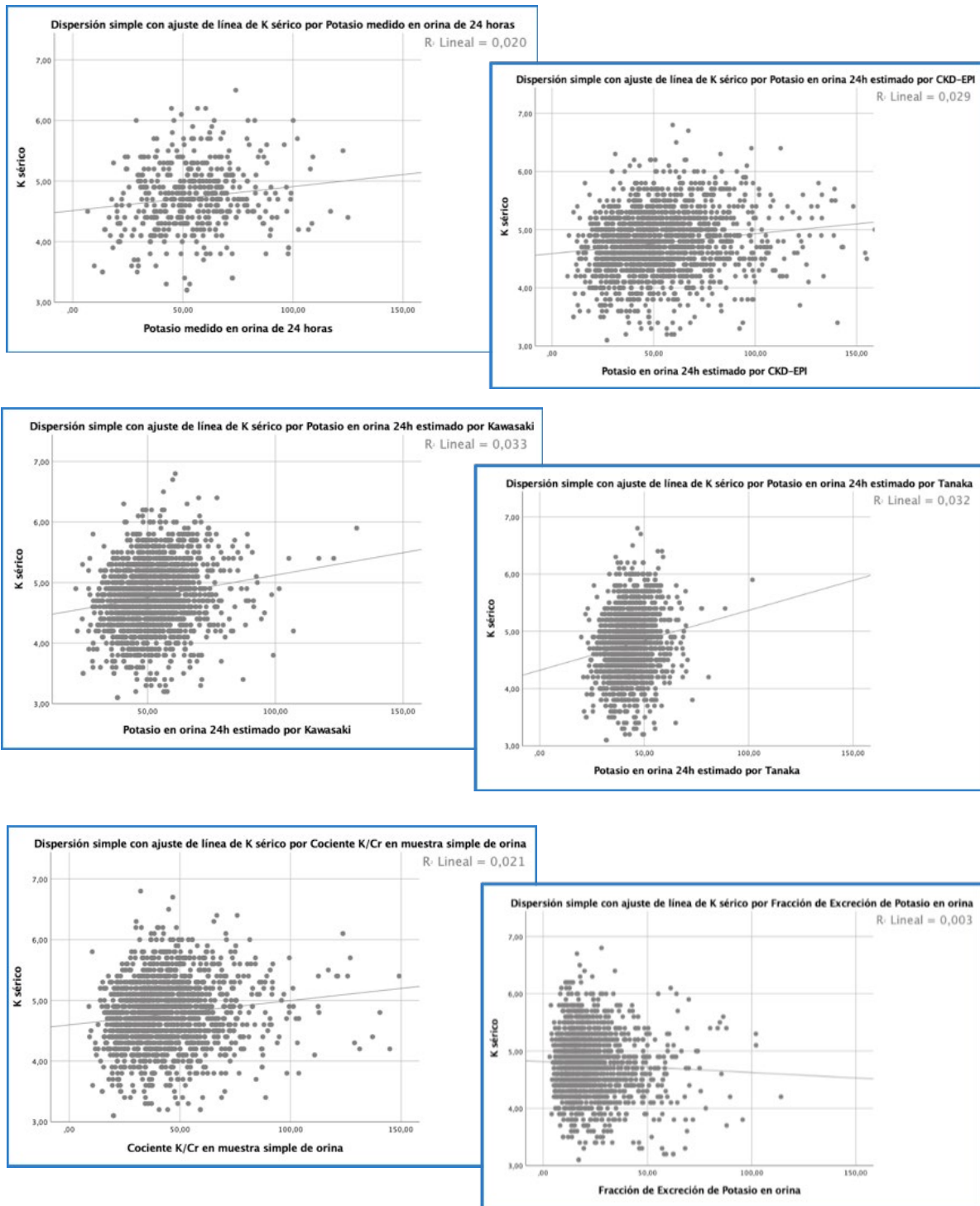


Figura 12. Correlaciones bivariadas entre K sérico y varias estimaciones de eliminación urinaria de K: K medido en orina de 24 horas, K en orina de 24 horas estimado por CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka, Cociente K/Cr en muestra simple de orina y excreción fraccional de K.

En los pacientes con hiperpotasemia ($K > 5,5$) se demuestra un aumento en la excreción urinaria de K y en el cociente K/Cr en muestra simple de orina. No hay diferencias en la fracción de excreción de K (Tabla 37).

Tabla 37. Comparación de medias de variables de eliminación de K en orina en función de si hay o no hiperpotasemia ($K < 5,5$ mmol/L).

	K < 5,5 - n	K ≥ 5,5 - n	p
K medido en orina de 24 horas	53,9 (19,7) n=420	63,1 (20,2) n=40	0,005
K estimado por CKD-EPI en orina de 24 horas	52,7 (25,5) n=1626	65,6 (32,9) n=178	<0,0001
K estimado por Kawasaki en orina de 24 horas	51,9 (11,8) n = 1626	59,2 (21,0) n=178	<0,0001
K estimado por Tanaka en orina de 24 horas	42,6 (8,3) n= 1626	47,7 (14,2) n=178	<0,0001
Cociente K/Cr en muestra simple de orina	43,2 (18,6) n=1627	51,0 (24,3) n=178	<0,0001
Excreción Fraccional de K en muestra simple	22,3 (14,4) n=1627	23,4 (29,0) n=178	0,397

Para establecer el mejor punto de corte en sensibilidad y especificidad de los parámetros de excreción urinaria de K con mayor significación estadística se realizan análisis de curvas ROC, que se recoge en la Figura 13. Todas muestran resultados muy similares en lo referente al área bajo la curva. El punto de corte, la sensibilidad y especificidad y los valores predictivos y positivos de cada una de estas pruebas se recogen en la Tabla 38.

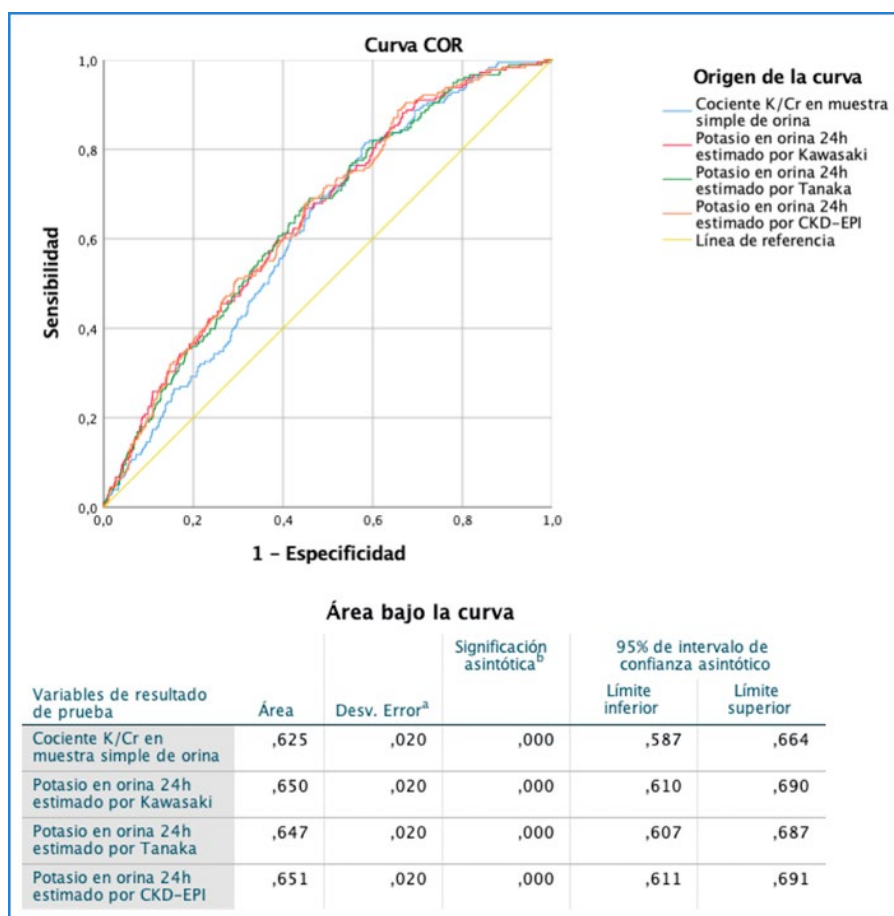


Figura 13. Análisis curva ROC de distintos parámetros de excreción de K en orina con la aparición de hiperkalemia, $K \geq 5,5$ en 1627 muestras de orina.

Tabla 38. Punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico para hiperpotasemia en el análisis ROC, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

	Punto de corte Curva ROC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
K medido en orina de 24 horas	56	57,5 %	57,5 %	11 %	93 %
K estimado por CKD-EPI en orina de 24 horas	53,9	60 %	60 %	14 %	93 %
K estimado por Kawasaki en orina de 24 horas	53,5	60 %	60 %	14 %	93 %
K estimado por Tanaka en orina de 24 horas	44	61 %	59 %	14 %	93 %
Cociente K/Cr en muestra simple de orina	43	61 %	56 %	13 %	93 %
Cociente K/Cr/Bic) en muestra simple de orina	1,903	62%	62%	15%	94%

El valor predictivo de los parámetros se pierde a medida que progresa la ERC. Así, en la prueba más sencilla en práctica clínica, el cociente K/Cr en muestra simple de orina, se ha realizado el análisis curva COR en los distintos estadios de ERC. El área bajo la curva disminuye en el estadio 4 respecto al 3b y aún disminuye más en el estadio 5 (Área: 0,685; 0,594 y 0,058 respectivamente) (Figura 14).

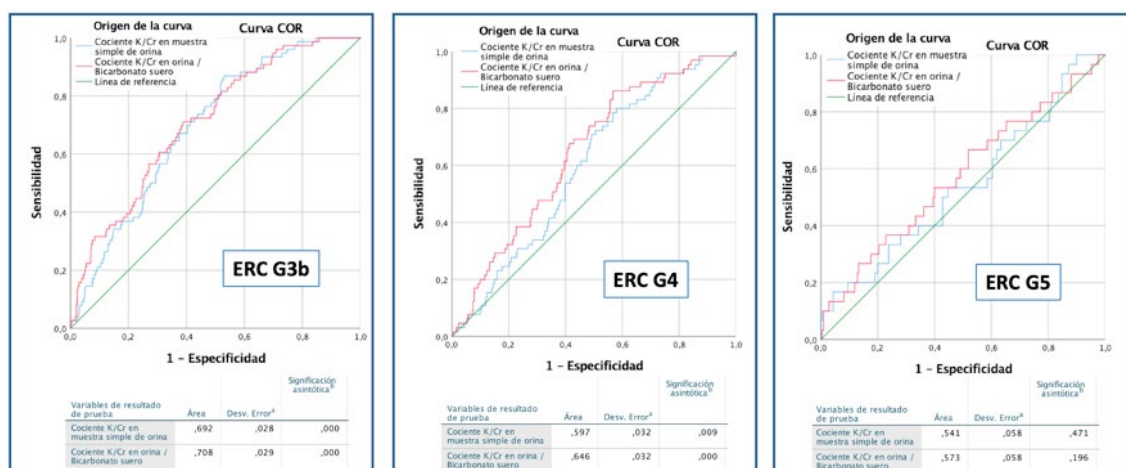


Figura 14. Análisis curva ROC en distintos estadios de ERC del cociente K/Cr en muestra simple de orina y del cálculo [(K/Cr)/Bicarbonato] con la aparición de hiperkalemia, $K \geq 5,5$ en 1627 muestras de orina.

Dado que el bicarbonato sérico se asocia a la cifra de K sérico (a menor bicarbonato mayor cifra de K sérico), se ha definido la variable [K/Cr]/Bicarbonato por si pudiera mejorar el rendimiento de las curvas COR. Se comprueba como el área bajo la curva mejora hasta 0,660, siendo el punto de corte 1,903 el de mayor sensibilidad y especificidad (Tabla 38). En la Figura 12 se recogen las curvas del cociente K_0/Cr_0 ajustado al bicarbonato plasmático en los distintos estadios de ERC.

Por tanto, en esta serie de pacientes con ERC G3b-5noD se confirma la elevada prevalencia de hiperpotasemia (10,7% en un análisis transversal, 37% en el seguimiento). La diabetes, el sobrepeso, la HTA sistólica, la anemia y la acidosis metabólica son los principales factores asociados a hiperpotasemia en esta cohorte. La eliminación urinaria de K y el cociente K_0/Cr_0 , no así la EFK se asocian a hiperpotasemia. Se han definido curvas ROC de estas variables y sus puntos de corte con mayor especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo, y se confirma que se reduce a medida que progresa la ERC. Por último, los pacientes con hiperkalemia tienden a un peor pronóstico renal, si bien sin significación estadística.

7.6. ESTIMACIÓN DE PROTEINURIA

Para conocer el rendimiento de las estimaciones de proteinuria sólo se han tenido en cuenta aquellas orinas de 24 horas que se consideran bien recogidas en función de los criterios de Imbembo y Walser: 184 en 300 pacientes y 464 en 775 muestras. Las variables que se han comparado con la proteinuria en orina de 24 horas medida son la proteinuria estimada por CKD-EPI y el cociente Proteína/Creatinina en muestra simple de orina.

En la Tabla 39 y en la figura 15 se detalla la media de las proteinurias medidas y estimadas, y estratificadas según la proteinuria sea < 1 gramo, 1-3 gramos o > 3 gramos en 24 horas, así como su coeficiente de correlación. Se muestra una excelente correlación global de las estimaciones en muestra simple de orina, con un coeficiente de correlación mejor en las estimaciones por CKD-EPI, tanto en 181 como en 463 muestras. A mayor proteinuria, mayor dispersión de las estimaciones.

Tabla 39. Correlaciones bivariadas entre proteinuria medida en 24 horas y estimada en muestra simple de orina tanto por CKD-EPI como por Cociente Proteínas/Creatinina en 181 muestras de pacientes individualizados o de 463 de 775 muestras que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.

EN 181 MUESTRAS DE PACIENTES INDIVIDUALIZADOS				
PROTEINURIA en 24 horas	GLOBAL (n=181) Media (DE), r	< 1 gr/24h (n=105) Media (DE), r	1-3 gr/24h (n=47) Media (DE), r	>3gr/24h (n=29) Media (DE), r
Medida en 24 horas	1486 (2103)	327 (269)	1747 (539)	5343 (2712)
Estimada por CKD-EPI	1440 (2001) 0,859	341 (320) 0,854	1878 (1534) 0,458	4710 (2359) 0,686
Estimada por Prot./Cr _o	1192 (1545) 0,796	300 (280) 0,823	1711 (1270) 0,506	3586 (1741) 0,470
EN 463 MUESTRAS				
PROTEINURIA en 24 horas	GLOBAL (n=463) Media (DE), r	< 1 gr/24h (n=229) Media (DE), r	1-3 gr/24h (n=156) Media (DE), r	>3gr/24h (n=77) Media (DE), r
Medida en 24 horas	1666 (2009)	375 (285)	1779 (564)	5305 (2274)
Estimada por CKD-EPI	1580 (1898) 0,953	384 (348) 0,921	1778 (1063) 0,716	4717 (2192) 0,757
Estimada por Prot./Cr _o	1186 (1651) 0,801	316 (309) 0,795	1216 (1020) 0,333	3700 (2326) 0,552

Se muestra la media global y estratificada por intensidad de proteinuria medida en orina de 24 horas. r = coeficiente de correlación de Spearman.

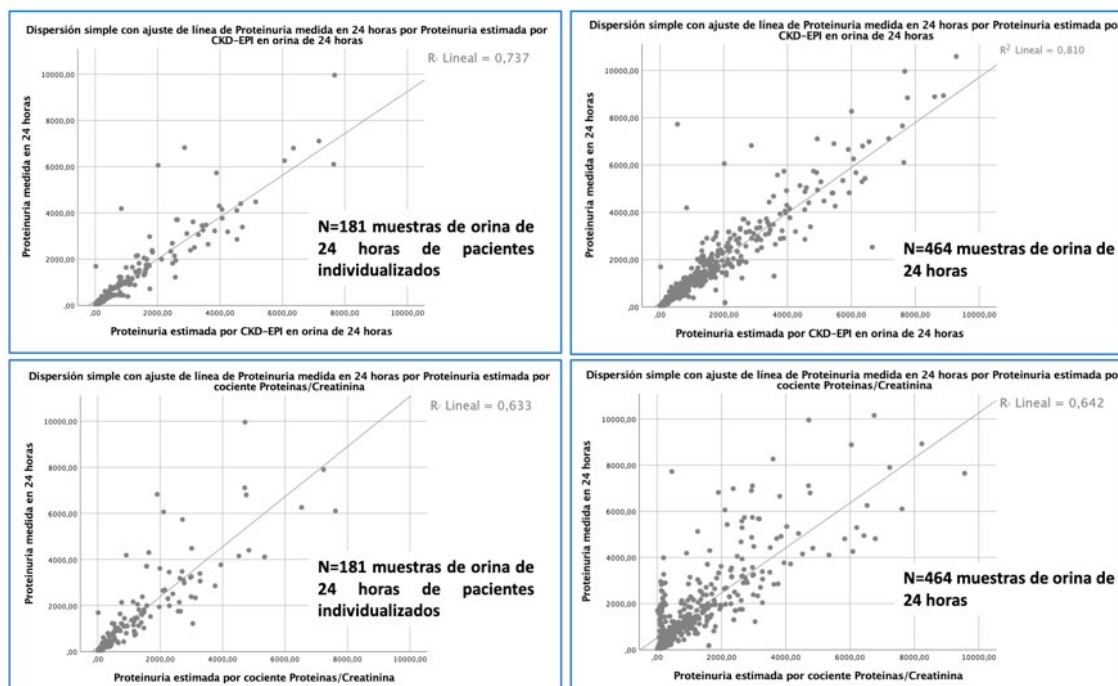


Figura 15. Representación gráfica de las correlaciones bivariadas entre proteinuria medida en 24 horas y estimada en muestra simple de orina tanto por CKD-EPI como por Cociente Proteínas/Creatinina en 181 muestras de pacientes individualizados o de 463 de 775 muestras que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.

La fórmula CKD-EPI también obtuvo mayor precisión que el cociente proteína/creatinina en muestra simple de orina en función de los porcentajes de valores de proteinuria estimada que caen en el 15-30-50% de los valores medidos (P15, P30, P50), tanto en el grupo de 181 como en el de 464 muestras (Tabla 40).

El gráfico de Bland-Altman de las dos estimaciones pone de manifiesto la mayor correlación y precisión de la fórmula CKD-EPI en la población y en las muestras analizadas, así como la tendencia, especialmente en las estimaciones por cociente proteínas/creatinina en muestra simple de orina a infraestimar la proteinuria en 24 horas en rangos muy elevados de proteinuria (Figura 16).

Tabla 40. Estadísticos de la correlación entre proteinuria medida en orina de 24 horas y la estimada por CKD-EPI y por cociente Proto/Cro, para 184 muestras en pacientes individualizados (A) y para 464 muestras (B).

MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: UNA MUESTRA POR PACIENTE: N=184							
Fórmula	r	R ²	Media diferencia absoluta	95% LoA (mg/día)	P15	P30	P50
CKD-EPI	0,859	0,737	60,0 (1098)	-2092 – 2212	33,7%	65,8%	84,2%
Prot _o /Cr _o	0,796	0,633	307 (1286)	-2214 – 2828	25,5%	51,1%	77,2%

MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: 464 ORINAS DE 24 H							
Fórmula	r	R ²	Media diferencia absoluta	95% LoA (mg/día)	P15	P30	P50
CKD-EPI	0,900	0,810	92,2 (880)	-1633– 1818	40,3%	72,0%	90,7%
Prot _o /Cr _o	0,801	0,642	486 (1205)	-1876 – 2848	21,3%	42,7%	69,4%

Resaltados en amarillo los valores de mayor concordancia o precisión.

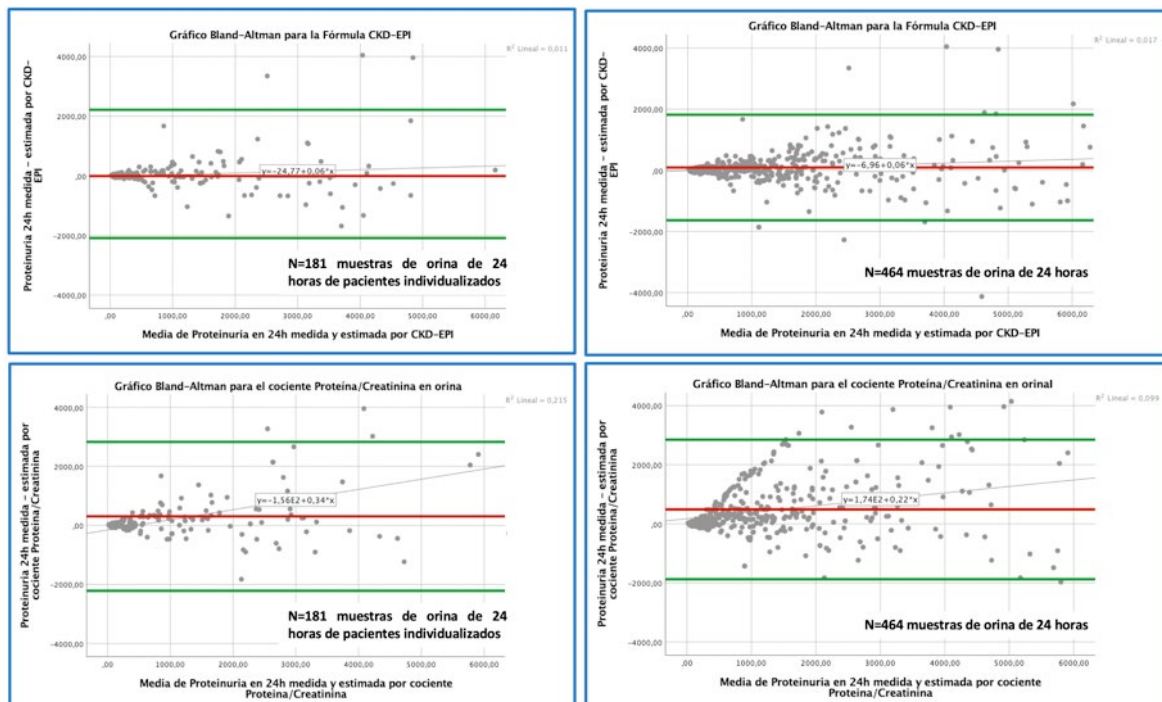


Figura 16. Gráfico de Blan-Altman con las dos estimaciones CKD-EPI y cociente Proteínas/creatinina en muestra simple de orina para la proteinuria en orina de 24 horas tanto en 181 muestras de orina en pacientes individualizados como en 464 muestras de orina de 24 horas que cumplen los criterios de Imbembo y Walser.

Las barras horizontales del modelo Bland-Altman representan la media y ± 1.96 DE del valor medio determinado de la proteinuria medida en orina de 24h – proteinuria estimada por cada fórmula.

En la Tabla 41 se detalla el rendimiento de las dos estimaciones, estratificado por sexo, y por intensidad de la proteinuria. Respecto al sexo, se mantiene el buen rendimiento especialmente la fórmula CKD-EPI, siendo más precisas en el hombre que en la mujer (P30 en la fórmula CKD_EPI del 67,1% vs 64,6% y de 72,6% vs 71,5% en la mujer respecto al hombre en 183 pacientes y 464 muestras respectivamente). La precisión con CKD-EPI se mantiene independientemente de la intensidad de la proteinuria. La precisión de las estimaciones de proteinuria en 24 horas a través del cociente proteínas/creatinina en muestra simple de orina son mucho más mediocres, con P30 en el entorno del 50%, siendo más precisa esta vez en la mujer que en el hombre. En los estadios más avanzados de ERC la precisión de la fórmula CKD-EPI mejora, no así la del cociente Proteínas/Creatinina en muestra simple de orina (CKD-EPI: P30= 64,6, 71,7 y 85,7% en estadios ERC G3, G4 y G5 en 464 muestras, $p=0,009$). No hubo diferencias en el rendimiento de las fórmulas en función del índice de masa corporal o de la edad (datos no mostrados).

Por último, se ha evaluado el impacto pronóstico de las dos estimaciones de proteinuria de 24 horas (CKD-EPI y Proto/Cro) al inicio del seguimiento, sobre el pronóstico renal (inicio de tratamiento sustitutivo y/o pérdida de un 40% de FG en el seguimiento) y en toda la cohorte de 300 pacientes.

En el análisis bivariado, las variables asociadas a un peor pronóstico renal han sido la diabetes, el ser bebedor, el antecedente de insuficiencia cardiaca, la ingesta de quelantes de K y la proteinuria en 24 horas ya sea medida como estimada con cualquiera de las dos fórmulas. En la regresión logística multivariada de estas variables se mantiene la asociación con el diagnóstico de diabetes mellitus, los quelantes de K y la proteinuria estimada en 24 horas (OR: 1,322 IC: 1,133 - 1,544 si se incluye en el modelo la estimación por CKD-EPI; OR: 1,435 IC: 1,179 - 1,747) si se incluye la estimación por Creatinina/Proteína en muestra simple de orina).

No se ha demostrado en esta cohorte asociación de la proteinuria con una mayor morbimortalidad cardiovascular.

Tabla 41. Estadísticos de la correlación entre proteinuria medida en orina de 24 horas y la estimada con distintas fórmulas, estratificada por sexo e intensidad de proteinuria, para 183 muestras en pacientes individualizados (A) y para 464 muestras (B).

MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: UNA MUESTRA POR PACIENTE: N=183								
Fórmula	N	r	R ²	Media diferencia absoluta	95% LoA (mg/día)	P15	P30	P50
Varones CKD-EPI	85	0,908	0,824	182 (1116)	-2005 – 2369	28,2%	67,1%	89,4%
Mujeres CKD-EPI	98	0,787	0,620	-44 (1078)	-2157 – 2069	38,4%	64,6%	79,8%
Varones Prot _o /Cr _o	85	0,895	0,800	767 (1511)	-2195 – 3729	16,5%	37,6%	76,5%
Mujeres Prot _o /Cr _o	98	0,841	0,707	-82 (898)	-1842 - 1678	33,3%	62,6%	77,8%
CKD-EPI y proteinuria medida								
< 1 gr/24h	107	0,854	0,729	-13 (167)	-340 – 314	26,2%	62,6%	81,3%
1-3 gr/24h	47	0,458	0,210	132 (1373)	-2559 – 2823	40,4%	72,3%	91,5%
> 3 gr/24h	29	0,471	0,452	633 (2033)	-3352 – 4618	51,7%	69,0%	86,2%
Prot_o/Cr_o y proteinuria medida								
< 1 gr/24h	107	0,823	0,677	28 (165)	-295 – 351	20,6%	49,5%	78,5%
1-3 gr/24h	47	0,506	0,256	35 (1101)	-2123 – 2193	31,9%	57,4%	83,0%
> 3 gr/24h	29	0,470	0,221	1758 (2439)	-3022 - 6538	34,5%	48,3%	65,5%
b) MUESTRAS CON LOS CRITERIOS DE IMBEMBO Y WALSER: 464 ORINAS DE 24 H								
Fórmula	N	r	R ²	Media diferencia absoluta	95% LoA (mg/día)	P15	P30	P50
Varones CKD-EPI	215	0,924	0,853	-128 (897)	-1886 – 1630	40,5%	72,6%	91,2%
Mujeres CKD-EPI	249	0,861	0,741	-61 (866)	-1758 – 1636	40,2%	71,5%	90,4%
Varones Prot _o /Cr _o	215	0,848	0,720	-906 (1326)	-3505 – 1693	12,6%	28,4%	63,7%
Mujeres Prot _o /Cr _o	249	0,845	0,714	-125 (954)	-1995 – 1745	28,9%	44,6%	74,3%
CKD-EPI y proteinuria medida								
< 1 gr/24h	227	0,761	0,579	-8 (227)	-453 -437	34,9%	66,8%	87,3%
1-3 gr/24h	157	0,504	0,254	-6 (919)	-1807 – 1795	40,8%	75,8%	94,9%
> 3 gr/24h	77	0,749	0,562	588 (1582)	-2513 - 3689	55,8%	80,5%	93,5%
Prot_o/Cr_o y proteinuria medida								
< 1 gr/24h	227	0,637	0,406	60 (255)	-440 – 560	22,3%	44,1%	73,4%
1-3 gr/24h	157	0,320	0,102	553 (994)	-1395 – 2501	21,7%	41,4%	63,7%
> 3 gr/24h	77	0,552	0,305	1605 (2178)	-2664 – 5874	18,2%	41,6%	70,1%

Resaltados en amarillo los valores de mayor concordancia o precisión.

7.7. CALCULADORA DE LAS DISTINTAS FÓRMULAS

Se ha diseñado una calculadora de todas las ecuaciones utilizadas en este estudio a fin de facilitar su incorporación a la práctica clínica diaria. Para ello se introducen los siguientes parámetros:

- Edad, peso y altura.
- Datos de laboratorio:
 - Suero: Creatinina, Na, K, Bicarbonato.
 - Orina, muestra simple: Na, K, Creatinina, Proteínas.
 - Orina, 24 horas: Na, K, Creatinina, Proteínas.

El resultado que se aporta es:

- FGe por CKD-EPI. Aclaramiento de creatinina. Estadio de ERC. Recogida adecuada o no de la orina (según criterios de Imbembo y Walser).
- Estimación de Creatinina en orina de 24 horas por las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka.
- Estimación de Na en orina de 24 horas por las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki, Tanaka e Intersalt. Estimación de ingesta de Na (Dieta pobre en Na, normal o alta en Na).
- Estimación de K en orina de 24 horas por las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka. Estimación de ingesta de K (Dieta pobre en K, normal o alta en K).
- Cociente Na/K.
- Cociente K/Cr.
- Estimación de proteinuria por cociente proteínas/creatinina y por CKD-EPI.

La calculadora está disponible en este enlace o usando el código QR.

https://1drv.ms/u/s!AgiQ_sHiYOxgis8A4M0uDAGv1mQ1Ng?e=KbsfKB





8. DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

En una amplia cohorte de pacientes (n=300) con ERC G3b-G5noD de la consulta externa de nefrología del Hospital Universitario Infanta Leonor y analizados retrospectivamente durante al menos 24 meses y con una mediana de seguimiento de 72 (25) meses se demuestra la utilidad de la bioquímica urinaria en muestra simple de orina como herramienta que permite estimar la bioquímica de la orina de 24 horas e identificar escenarios de mayor progresión de la enfermedad renal.

La cohorte de pacientes analizada es representativa de los pacientes que se atienden en los servicios de nefrología: edad avanzada (64,2 (14,8) años), FGe medio de 32,8 ml/min/1.73m² (9,2) y elevada proteinuria (cociente proteína/creatinina medio 1,18 mg/mg) al inicio del seguimiento, lo que justifica que a su finalización casi uno de cada tres pacientes (30,7%) estuvieran ya en tratamiento renal sustitutivo o en tratamiento conservador y paliativo de su ERCA. Este es uno de los motivos por los que se ha elegido esta población concreta y no todo el espectro de pacientes con ERC, y es que los pacientes con ERC G3b tienen un riesgo de progresión y de eventos cardiovasculares muy superior al de la ERC G3a¹¹⁸. De hecho, este fue uno de los motivos por los que la KDIGO modificó la clasificación de la ERC en el año 2012 y subdividió el estadio G3¹. Por otra parte, se trata de una población poco representada en los estudios de bioquímica urinaria, por lo que resulta oportuno aportar evidencia sobre su utilidad en esta población.

La morbimortalidad cardiovascular encontrada en esta serie (6,7 eventos por 100 pacientes/año y 7% de mortalidad) es inferior a la descrita en estudios prospectivos de ERC ^{119 120} El carácter retrospectivo del estudio puede que haya dificultado registrar de forma adecuada la mortalidad y los eventos vasculares. El fin del seguimiento en cada paciente se corresponde con la última visita en consulta externa desde su inclusión. En 29 de los 300 pacientes analizados no se ha podido acceder a información clínica posterior a su última visita, por lo que es plausible que presentaran algún evento grave que interrumpiera su seguimiento en nuestro centro y que no haya sido contabilizado. Este hecho podría explicar la falta de asociación de algunas variables analizadas en este trabajo con una mayor morbimortalidad cardiovascular.

A continuación, se discuten los principales hallazgos de este estudio:

8.1. ADECUACIÓN DE LA RECOGIDA DE ORINA DE 24 HORAS

Una de las conclusiones de este análisis retrospectivo es que, **en práctica clínica habitual, los pacientes con ERC G3b-5noD recogen mal la orina de 24 horas**. A diferencia de lo que ocurre con otras pruebas de laboratorio, en la orina de 24 horas se necesita la colaboración del paciente, tanto en la recogida, como en el almacenamiento y en la conservación¹²¹. Para minimizar el riesgo de recolecciones de orina inadecuadas en la consulta de nefrología del HUIL, y de forma protocolizada, toda petición de orina de 24 horas se acompaña de una hoja de instrucciones. Además, el personal auxiliar facilita a los pacientes un recipiente plástico de 3 litros y, en caso de duda, informa de cómo debe hacerse la recolección de la orina. La desviación estándar de la variación en la creatinina en dos muestras de orina de 24 horas en un mismo paciente en este estudio fue de 366,4 mg, el 32% de la media de excreción de creatinina en orina en 24 horas de todas las muestras, lo que confirma el mal cumplimiento a pesar de las medidas anteriores. Es por ello por lo que se han utilizado los criterios de Imbembo y Walser⁸⁰ para definir como orinas bien recogidas aquellas con creatinina en orina de 24 horas en el rango de los 15-25 mg/kg/día en varones y 10-20 mg/kg/día en mujeres. Con estos criterios se han considerado mal recogidas el 38,7% de las muestras en un corte transversal y el 42,5% de todas las determinaciones en orina de 24 horas realizadas en el seguimiento.

Este porcentaje de orinas recogidas de forma inadecuada es similar al comunicado en otras series^{88,122} e inferior al de otras en las que los criterios de inclusión de mg de creatinina por kg de peso fueron más estrictos^{118, 123}. Así, la tasa de recolección inadecuada de orina de 24 horas aumenta hasta el 76,9% en un estudio prospectivo de 416 muestras de orina en 257 pacientes, en los que los criterios de selección basados en la creatinina en orina fueron 15-20 mg/kg en mujeres y 20-25 mg/kg en hombres¹¹⁸.

En nuestra serie, los hombres, los mayores de 80 años, los obesos y el estadio ERC G5 se asociaron a una corrección de orina inadecuada según los criterios de inclusión predefinidos. En otros trabajos se hace referencia, además, al nivel socioeconómico, al apoyo familiar^{118, 124} y a la información recibida por los pacientes sobre la técnica¹¹⁸.

Se ha descrito el descenso progresivo de la creatinina urinaria a medida que disminuye el filtrado glomerular¹²⁵. En nuestra serie sí se observan diferencias en la excreción de

creatinina entre los estadios G3b y G4 (Creatinina en orina de 24h = 17 (3,7) y 15.0 (3,6) mg/kg respectivamente $p=0,001$). No así con el estadio 5, quizá porque el número de pacientes analizados en este estadio en el corte transversal realizado fue de solo 15. Sin embargo, y dada esta tendencia a eliminar menos creatinina en orina de 24 horas a medida que progresa la enfermedad renal, es probable que algunas de las muestras se hayan recogido de forma adecuada y, sin embargo, hayan sido rechazadas de acuerdo con los criterios de inclusión, lo que refuerza la necesidad de disponer y utilizar en la práctica clínica de estimaciones fiables de la excreción de creatinina en orina de 24 horas.

En el trabajo de Tynkevich E y colaboradores¹²², se identifican en 1609 pacientes varios factores asociados a una menor creatinina en orina de 24 horas y que incluyen la diabetes, acidosis metabólica y mayor proteinuria. En nuestra serie de 300 pacientes no se han confirmado estos hallazgos (datos no mostrados), quizá porque el número de pacientes analizados es insuficiente para conseguir significación estadística, y más probablemente, porque todos los pacientes presentaban al inicio del seguimiento un $FG < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$, y en la serie de Tynkevich E las principales diferencias en la eliminación de creatinina en orina de 24 horas se describieron entre los pacientes con $FGe > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ y los que tenían $< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Tampoco hemos encontrado asociación entre eliminaciones más bajas de creatinina con un peor pronóstico renal.

8.2. ESTIMACIONES DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS A TRAVÉS DE MUESTRA SIMPLE DE ORINA

Se han descrito muchas ecuaciones para estimar la eliminación de creatinina en orina de 24 horas (Tabla 6). **En este trabajo se han analizado las fórmulas que más se han estudiado en la literatura, CKD-EPI⁷⁴, Kawasaki⁸³ y Tanaka⁸⁵.** CKD-EPI para la creatinina en orina de 24 horas por ser la más estudiada en población caucásica similar a la de nuestro ámbito y Kawasaki y Tanaka por ser las que más se han analizado en estimaciones sobre eliminación urinaria de los cationes Na y K. Se han analizado varios parámetros, incluyendo el coeficiente de correlación, los porcentajes de valores de creatinina en orina estimada por fórmula que entran en el 15%, 30% o 50% de la creatinina medida en orina de 24 horas (P15, P30, P50), el sesgo medio (media de la diferencia absoluta entre creatinina en orina de 24 horas estimada y medida), y el análisis Bland-Altman con sus límites de concordancia al 95%. Entre todos estos parámetros, el P30 es, probablemente, el de mayor utilidad clínica para la estimación del margen de error de cada fórmula, y el que aporta una comparación más intuitiva entre las distintas fórmulas. A modo de ejemplo, en las dos ecuaciones más utilizadas en práctica clínica para estimar el filtrado glomerular, CKD-EPI y MDRD, los P30 de estas fórmulas respecto al filtrado glomerular medido fueron el 84,1% en el caso de CKD-EPI y 80,6% en el caso de MDRD¹²⁶.

Las ecuaciones con mejor rendimiento para estimar la creatinina en 24 horas han sido la CKD-EPI, seguida de la Kawasaki. Los coeficientes de correlación, el sesgo medio, y el P30 son excelentes tanto en el análisis de 184 muestras individualizadas como en las 464 orinas de 24 horas analizadas (P30 en CKD-EPI: 95,1-96,1%; P30 en Kawasaki: 90,2 – 91,4%) (Tabla 15). La fórmula de Tanaka tiene una buena concordancia, pero tanto el P30 (75-80%) como el sesgo medio (-111,7 - -103,1) están muy distantes de las otras dos fórmulas. El análisis mediante el gráfico de Bland-Altman permite juzgar visualmente la concordancia entre el método medido y el estimado y si la variabilidad es consistente a lo largo del rango de valores y en torno a la línea de la diferencia media¹²⁷. En las estimaciones de creatinina en orina de 24 horas los gráficos Bland-Altman muestran como las tres ecuaciones tienden a infraestimar la excreción urinaria de creatinina en rangos muy elevados de creatininuria, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de utilizar estas ecuaciones en práctica clínica (Figuras 4 y 5).

Los resultados de este estudio muestran que las ecuaciones CKD-EPI y Kawasaki son útiles, en práctica clínica, para estimar la creatinina en orina de 24 horas en la población con ERC G3b-5 de nuestro medio y con un nivel de precisión superior al de otras estimaciones ampliamente utilizadas como las ecuaciones para estimar el filtrado glomerular.

Otro aspecto para destacar es que el rendimiento de estas dos ecuaciones se mantiene en todos los estadios de ERC analizados (ERC G3b, G4 y G5) e independientemente de la franja de edad que analicemos. La precisión por P30 es algo mayor en varones que en mujeres (91,9-94,1% vs 98,6-98,8% en varones con la ecuación CKD-EPI), si bien el sesgo es algo inferior en las mujeres (5,85 mg (164,7) vs 50,46 (214) mg de creatinina en hombres en 464 orinas), si bien estas diferencias no tienen relevancia clínica.

Nuestros resultados comparan bien con otros publicados. Así, en 464 muestras de orina correspondientes a población chilena de edad media 51,8 años y creatinina sérica media de 1.0 mg/dL, el mejor rendimiento en términos de P30 se obtuvo con las fórmulas de Walser y CKD-EPI (91,3 y 89,1%), siendo inferior la ecuación de Kawasaki (47,8%)¹²⁸. En 293 pacientes polacos ingresados en una clínica de hipertensión arterial, de 54 (16) años y con creatinina sérica de 0,94 (0,46) mg/dL, las fórmulas más precisas para estimar la creatinina urinaria fueron Rule y CKD-EPI. La precisión estimada por P30 variaba en función de los criterios predefinidos de inclusión de las muestras. Si se aplicaban criterios más laxos que los utilizados en nuestro estudio (13-29 mg/kg/día en hombres y 9-26 mg/kg/día en mujeres), el P30 obtenido fue de 86, 80 y 89% para las ecuaciones CKD-EPI, Kawasaki y Rule (n=248), mientras que si los criterios eran más estrictos (>20 mg/kg/día en hombres y > 15 mg/kg/día en mujeres), el P30 fue de 94, 99 y 95% (n=109)⁸⁸.

En el trabajo en el que se validó la fórmula CKD-EPI para estimar la creatinina en orina de 24 horas, se analizaron 1644 pacientes de tres estudios realizados en población americana con un amplio rango de FGe. El 40% presentaban FGe < 60 ml/min/1.73m² y el 25% FGe < 30 ml/min/1.73m²⁷⁴ Este porcentaje tan relevante de pacientes con FGe disminuido posiblemente justifique la excelente concordancia de esta fórmula CKD-EPI en nuestra población.

Por tanto, en una población muy homogénea de pacientes con FGe < 45 ml/min/1.73m², y probablemente muy representativa de los pacientes que se atienden habitualmente en las consultas externas de nefrología de nuestro país, **identificamos**

la fórmula CKD-EPI (y la Kawasaki como alternativa) como herramienta muy útil para estimar la creatinina en orina de 24 horas en todos los estadios de ERC analizados (G3b, 4 y 5 no diálisis). Las implicaciones para la práctica clínica del uso de estas fórmulas serían:

1. Permitirían estimar las eliminaciones de determinados cationes y de las proteínas en orina evitando la recogida de orina de 24 horas. Este aspecto se desarrollará en otros apartados de la discusión.
2. Disminuirían los errores asociados a una interpretación inadecuada de la bioquímica de orinas de 24 horas que no han sido bien recogidas.

8.3. PRECISIÓN DE LAS ECUACIONES PARA ESTIMAR LAS ELIMINACIONES DE Na Y DE K EN ORINA DE 24 HORAS

La determinación de cationes (Na y K) en orina de 24 horas es una herramienta de gran interés en práctica clínica ya que correlaciona directamente con la ingesta de estos cationes. Poder reemplazar la orina de 24 horas por muestras simples de orina para estimar la ingesta de Na y K es un recurso muy utilizado tanto en estudios poblacionales como en la clínica diaria, al ser una herramienta de ayuda a la toma de decisiones ante pacientes concretos. En nuestro estudio y dada la excelente correlación obtenida de fórmula CKD-EPI con la creatininuria medida en orina de 24 horas, la hemos utilizado y añadido a las fórmulas más utilizadas para estimar la eliminación urinaria de Na (Tanaka, Kawasaki e Intersalt) y de K (Tanaka y Kawasaki), tal y como se expone en los apartados métodos y resultados.

Los resultados de la orina medida de 24 horas en un corte transversal en 184 pacientes se reflejan en la Tabla 18 y muestran como **la mayoría de los pacientes con ERC siguen una dieta normal de Na** (52,5 % eliminan entre 87 y 175 mmol de Na al día) **y muy pocos hacen una dieta pobre en sal** en función de las mediciones urinarias en 24 horas (18,5% eliminan menos de 87 mmol de Na al día). **Al contrario, con el K, en el que la mayoría (62,5%) de los pacientes siguen una dieta pobre en K** (< 60 mmol/día de K en orina de 24 horas), y sólo el 7,1% harían una dieta rica en K de acuerdo con las recomendaciones actuales (> 90 mmol/día de K en orina de 24 horas).

Estos resultados son similares a otros publicados. Así, en China, en 5235 pacientes con ERC G1-5 y FGe medio de 56.7 ml/min, la eliminación media de Na y K fue de 148 y 35,3 mmol/día respectivamente [96]. En 1083 personas de 11 países del mundo y representativas del estudio PURE (The prospective Urban Rural Epidemiological Study), de edad media 57,3 años, la eliminación urinaria media de Na y K fue de 179,5 y 59,9 mmol /día respectivamente⁸⁹. Por último, en 382 pacientes en Polonia, con edad media 56,2 años y Crs media de 0,95 mg/dL (17% con FGe < 60 ml/min/1.73m²) la eliminación urinaria de Na y K fue de 158 y 54 mmol/día respectivamente ⁹².

Estos datos sugieren, al igual que ocurre en otros países, que nuestros pacientes con ERC G3b-5 ingieren más Na y menos K de lo aconsejable, máxime teniendo en cuenta los beneficios cardionefroprotectores asociados a dietas con menos Na y más K y que se han detallado en el apartado introducción.

Todas las fórmulas para estimar las eliminaciones urinarias de Na y K a través de muestras simples de orina correlacionan con las mediciones en orina de 24h, sin embargo, con mucha más dispersión de lo que observábamos con la creatinina urinaria, y con importantes diferencias entre las distintas ecuaciones.

Para el Na todas las fórmulas sobreestiman ligeramente la eliminación urinaria de Na (aproximadamente en 12-15 mmol/día), excepto la fórmula de Kawasaki que sobreestima entre 53 y 57 mmol/día, según analizamos 184 muestras en pacientes individualizados o 464 muestras de orina de 24 horas (Tabla 21). **En conjunto las fórmulas Tanaka, CKD-EPI e Intersalt, y por ese orden son las de mayor rentabilidad**, con una precisión estimada por el P30 en torno al 44-54,5%. El análisis gráfico de Bland-Altman confirma una gran amplitud en los límites del 95% de acuerdo entre estimación y medida. Por tanto, **las ecuaciones para estimar la eliminación urinaria de Na en 24 horas pueden ser útiles a nivel poblacional, pero deben interpretarse con cautela a la hora de tomar decisiones clínicas a nivel individual.**

Estos resultados son consistentes con la mayoría de otras series publicadas ^{92-96, 129}, en los que la precisión para el Na urinaria estimada por el P30 osciló entre el 35 y el 64%.

En el caso del K, las fórmulas Kawasaki y CKD-EPI, no así la Tanaka, correlacionan mucho mejor, con un sesgo (diferencia media entre K medido y estimado) que infraestima en aproximadamente 4,5 mmol la eliminación de K en orina de 24 horas y una

precisión estimada por el P30 del 69-74,6% (Tabla 21). El análisis de Bland-Altman muestra como la ecuación Kawasaki tiende a infraestimar y la CKD-EPI tiende a sobreestimar la excreción de K en eliminaciones urinarias elevadas de este catión.

Estos resultados, son mejores que los de otras series publicadas ^{92 130}, por lo que **además de la clara utilidad de las fórmulas para estimar la eliminación urinaria de K en 24 horas en el análisis de grupos o poblaciones, también tienen interés clínico, especialmente las fórmulas Kawasaki y CKD-EPI, en el análisis individual.**

Este es el primer estudio, en nuestro conocimiento, que analiza las estimaciones de Na y K urinarias mediante fórmulas en una población muy homogénea de pacientes con ERC y FGe muy reducido ($< 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$) y en el que se comprueba como mantienen su precisión en todos los estadios de ERC analizados (3b-5). De hecho, en el caso del K, el sesgo medio y la precisión estimada por P30 mejoran a mayor gravedad de la ERC (Tabla 23). También es la primera vez en la que se compara, en la ERC avanzada, la fórmula CKD-EPI para estimar la creatinina urinaria en 24 horas ajustada para el Na y K con otras ecuaciones. En población hipertensa, sin embargo, sí que se ha descrito la utilidad del valor combinado de la ecuación CKD-EPI con la PAHO para estimar las eliminaciones urinarias de Na y K¹³¹.

Hemos mostrado, en nuestra serie, que **la ecuación CKD-EPI es, para los dos cationes en conjunto, la de mejor rendimiento para estimar las eliminaciones urinarias de Na y K en orina de 24 horas, al ser similar al resto de fórmulas para el Na y mínimamente inferior a la ecuación de Kawasaki para el K.**

Probablemente no sea posible conseguir una ecuación que permita estimar con precisión la eliminación urinaria de Na y K en 24 horas a través de una única muestra simple y es que, a diferencia de lo que ocurre con la creatininuria y con la proteinuria, la excreción urinaria de Na y K es mucho menos constante y fluctúa, por muchos factores entre los que se incluyen la ingesta de alimentos, factores neurohormonales y cambios posturales^{132, 133}. Además, se ha sugerido que, en los pacientes con ERC, la natriuresis nocturna es mayor que la diurna¹³⁴, lo que influiría, lógicamente en el rendimiento de las ecuaciones que se basan en muestras simples de orina.

8.4. IONES EN ORINA COMO FACTORES DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El reconocimiento de la asociación entre ingesta de Na y K, ya sea estimada mediante cuestionarios dietéticos o mediante las determinaciones en muestra simple o en orina de 24 horas, con el pronóstico renal y de morbimortalidad (Tablas 3 y 4), hace que uno de los objetivos de este estudio sea analizar en la muestra seleccionada, que ya presenta un FGe muy disminuido, si se confirman estas asociaciones.

Se han analizado el Na, el K urinario en 24 horas, medido y estimado por fórmulas y el cociente Na/K medido en muestra simple de orina y también medido y estimado en orina de 24 horas. La progresión de ERC se ha calculado a través del descenso medio anual y porcentual del FGe y se ha definido la variable evento renal, dicotómica, como la necesidad de tratamiento renal sustitutivo o la pérdida de más del 40% del FGe en el seguimiento. Se ha seleccionado este valor del 40% de descenso del FGe porque se ha demostrado como el de mayor rendimiento en estudios de seguimiento de función renal, por su asociación intensa y uniforme con el riesgo de progresión a la necesidad de tratamiento renal sustitutivo¹³⁵.

Los resultados muestran que una mayor eliminación urinaria de Na y un elevado cociente Na/K en orina se correlacionan con una mayor progresión de la ERC. Estas asociaciones se hacen más evidentes al categorizar las eliminaciones de Na en clases equivalentes a las recomendaciones dietéticas (Tabla 26) y al categorizar el cociente Na/K en valores superiores o inferiores a 2 mmol/mmol. Las fórmulas que han mostrado mejor significación estadística han sido:

- **Mejor pronóstico renal con natriuresis < 87 mmol/día** (dieta pobre en Na) respecto a natriuresis > 87 mmol/día:
 - Estimado por CKD-EPI en un análisis transversal tanto en los estudios con 184 como con 300 pacientes al inicio del seguimiento.
 - Medido en varias muestras de orina de 24 horas en 231 pacientes en el seguimiento.
- **Mejor pronóstico renal con cociente Na/K < 2:**
 - Estimado por CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka al inicio del seguimiento en los estudios con 184 pacientes.

- Medido en varias muestras de orina de 24 horas en los estudios con 231 pacientes.
- Calculado directamente en varias determinaciones de muestra simple de orina en 300 pacientes.

En base a estos resultados se aconseja utilizar el Na urinario estimado mediante CKD-EPI y el cociente Na/K calculado directamente en muestras simples de orina como herramientas para estimar el riesgo de progresión renal de los pacientes con ERC G3b-5noD.

Por tanto, y al igual que sugieren muchos otros estudios observacionales, tal y como se ha detallado en la introducción (Tabla 3), en los pacientes de nuestra serie con ERC avanzada (G3b-5) la dieta pobre en Na (estimada como la natriuresis < 87 mmol/día) se asocia a un mejor pronóstico renal. Además, una herramienta sencilla de determinar como el cociente Na/K puede ser útil para estimar el pronóstico, especialmente si se analiza en varias determinaciones en el seguimiento. La ingesta de Na aumenta el volumen intravascular y puede aumentar la presión arterial y, por tanto, la presión intraglomerular^{136,137}, lo que podría justificar una mayor progresión de la enfermedad renal. En nuestra serie sí se demuestra una correlación modesta entre la natriuresis en 24 horas medida y la estimada por CKD-EPI y la TA sistólica y la diastólica (CKD-EPI: TA sistólica: $r=0,122$, $p=0,036$; TA diastólica: $r=0,136$, $p=0,019$). Por otra parte, una mayor ingesta de sal, y, por tanto, una mayor natriuresis aumenta la proteinuria¹³⁸. Esta asociación también se demuestra en nuestra serie (datos no mostrados).

Por tanto, el peor control de la presión arterial y la mayor proteinuria secundaria a una mayor ingesta de Na en la dieta podría explicar el peor pronóstico renal en nuestros pacientes y justificar, además, la asociación que también se demuestra entre el cociente Na/K y el pronóstico renal. También podría explicar por qué estas asociaciones que se detectan en el análisis bivariado se pierden en el análisis multivariado, en el que únicamente queda la proteinuria como principal factor de progresión de la enfermedad renal.

La excreción urinaria de K en nuestro estudio aporta algunos datos llamativos. **La kaliuresis medida es baja: 54,7 – 55,1 mmol/24h**, y contrasta previamente con lo observado en población sana española (73,5 (32,3) mmol/día)¹³⁹. La edad y las restricciones dietéticas de los pacientes con ERC podrían justificar estos hallazgos. Además, la excreción intestinal de K por el colon podría estar aumentada en estos pacientes. Se sabe que a

medida que progresa la ERC aumenta la excreción colónica de K al aumentar la expresión de canales de amplia conductancia para el K (BK) en la mucosa del colon, la actividad de la bomba Na-K-ATPasa y la diferencia de potencial transmural, favoreciéndose la capacidad secretora de K de la mucosa del colon¹⁴⁰. El aumento en la excreción de K por el colon podría justificar el por qué la kaliuresis de los pacientes de nuestra serie disminuye a medida que desciende el FGe (Tabla 18) y, en este caso, infraestimaría la ingesta real de K.

Por otra parte, **no hemos demostrado la asociación descrita por otros autores (Tabla 4) de un mejor pronóstico renal con dietas altas en K**. Sólo en uno de los escenarios analizados se detecta lo contrario, una modesta asociación entre mayor kaliuresis, medida en orina de 24 horas al inicio del seguimiento en 184 pacientes, con mayor descenso del filtrado glomerular. **Por tanto, el K en orina no tiene implicaciones pronósticas en nuestra población de pacientes con ERC G3-5noD**. Estos hallazgos son similares a los recientemente publicados en una serie retrospectiva de 695 pacientes de Canadá, de 69 (16) años y FGe medio de 15 (6) ml/min/1.73m², en la que no encontraron asociación entre cuartiles de excreción de K en orina de 24 horas con peor pronóstico renal¹⁴¹. La diferencia entre los estudios que sí encuentran una menor progresión de la ERC con kaliuresis crecientes, con nuestro estudio y el de Canadá puede estar en la gravedad de la ERC, ya que se trata de pacientes con FGe muy disminuido y más medicados con inhibidores del sistema renina-angiotensina. La etiología de la enfermedad renal también puede influir en estas diferencias, ya que alguno de los trabajos que relacionan el K con el pronóstico renal excluían a los diabéticos que se sabe tienen más riesgo de hiperpotasemia y peor pronóstico renal.

Por tanto, en nuestro estudio en pacientes con ERC G3b-5, la ingesta de más K (estimado por su excreción urinaria) no se asocia a efecto nefroprotector alguno y sí a mayor riesgo de hiperpotasemia. Las implicaciones de estos resultados son muy relevantes en un momento en el que está abierto un debate sobre si debemos liberalizar la ingesta de K en los pacientes con ERC avanzada por sus aparentes efectos nefroprotectores⁶⁰. Los resultados de nuestro estudio no avalan, por tanto, la estrategia de aumentar el aporte de K en los pacientes con FGe muy disminuido.

8.5. HIPERPOTASEMIA E IONES EN ORINA

En la serie de 300 pacientes analizados la prevalencia de hiperpotasemia (definida como $K > 5,5$ mmol/L) es similar a la comunicada en la literatura^{63 64}; 10,7% en un corte transversal y 37% en el seguimiento, con un riesgo de recurrencia muy alto (41%) lo que confirma la relevancia de esta alteración electrolítica en los pacientes con ERC, además de por su frecuencia, por el riesgo de morbimortalidad asociada, como se ha comentado con anterioridad⁶⁸.

Hay poca información en la literatura sobre los factores que se asocian a la hiperpotasemia en la ERC y la utilidad de los iones en orina y los distintos índices de excreción de K en el abordaje de la hiperpotasemia de estos pacientes. En nuestra serie no hemos encontrado diferencias significativas entre el estadio de ERC y/o el FGe con la prevalencia de hiperpotasemia, quizá por el seguimiento estrecho de estos pacientes en las consultas de nefrología y que permiten medidas preventivas y correctoras precoces. **Las variables bioquímicas asociadas a hiperpotasemia son mayor IMC, mayor TA sistólica, menor hemoglobina, menor bicarbonato y menor PCR.** La obesidad es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de ERC¹⁴², pero no de un mayor riesgo de hiperpotasemia. Los obesos, en nuestra serie, tenían más anemia y peor control de la presión arterial, lo que probablemente haya contribuido a este hallazgo en el análisis bivariado.

Las alteraciones electrolíticas asociadas a la anemia son poco conocidas, si bien han sido descritas con anterioridad. En 500 pacientes anémicos y comparados con 500 controles Mansoor y colaboradores¹⁴³ encontraron cifras más elevadas de K en los pacientes con anemia. (4,37 (0,12)) vs 4,09 (0,11)). Los cambios en la actividad de la bomba Na/K/ATPasa eritrocitaria son los que se especulan que podrían estar asociados a esta alteración. Las implicaciones clínicas de esta asociación se desconocen, si bien resulta aconsejable conocer esta asociación a la hora de valorar individualmente a los pacientes con FGe disminuido.

Por último, la relación entre acidosis metabólica e hiperpotasemia es bien conocida, ya que la hiperpotasemia es causa y consecuencia de la acidosis metabólica en la ERC¹⁴⁴. Nuestra serie confirma la estrecha relación entre estas dos variables. En un análisis transversal en los 300 pacientes, el 14% de los pacientes con acidosis metabólica (n=86) (Bicarbonato plasmático < 22 mmol/L) tuvieron hiperpotasemia ($K > 5,5$ mmol/L), frente a solo el 10,9% de los pacientes que no tuvieron acidosis (n=202).

En las 1780 muestras el resultado es mucho más llamativo: 12,3% vs 8,4%. En una amplia serie americana con más de 33.000 pacientes analizados transversalmente anualmente durante 4 años, los datos son más llamativos, con una prevalencia de hiperpotasemia en los pacientes con acidosis metabólica del 33-39% (definido con los mismos criterios que los anteriormente expuestos)¹⁴⁵.

La importancia de esta correlación es evidente, ya que la acidosis metabólica puede tratarse con suplementos de bicarbonato o con intervenciones dietéticas que tienen impacto sobre la progresión de la ERC⁵⁸⁻⁵⁹, y que además mejoran la hiperpotasemia, entre otras cosas por facilitar la redistribución transcelular de K.

En nuestro estudio hemos confirmado como **tanto el K en orina de 24 horas medido o estimado con las fórmulas CKD-EPI, Kawasaki y Tanaka, como el cociente K/Cr en muestra simple de orina, no así la excreción fraccional de K, se asocian al K sérico. Además, sus medias son claramente diferentes en los pacientes con y sin hiperpotasemia** (Tabla 37). El análisis de las curvas ROC de estos parámetros junto al de una nueva variable que combina el cociente K/Cr con el bicarbonato [(K/Cr)/Bicarbonato], nos permite definir unos puntos de corte con una sensibilidad y especificidad en torno al 61-62% y un valor predictivo negativo del 93-94 % que pueden ser de interés en la práctica clínica, especialmente el K/Cr y el [(K/Cr)/Bicarbonato], que pueden calcularse fácilmente en muestra simple de orina.

A modo de ejemplo, ante un paciente con hiperkalemia y un cociente K/Cr muy superior al punto de la curva ROC de 43 mEq/g, puede deducirse que mantiene una buena capacidad para excretar K. Una restricción juiciosa de los aportes de K podría ser suficiente para controlar la kalemia. Sin embargo, si su cociente K/Cr es muy cercano al valor 43 o incluso si es inferior, significa que su capacidad renal para excretar K está muy disminuida y que deben explorarse otras actuaciones para disminuir el K sérico, como puede ser tratar la acidosis metabólica, optimizar la eliminación intestinal de K (garantizar un ritmo intestinal regular, y/o utilizar intercambiadores intestinales de K), o en último término revisar los fármacos que puedan interferir con la excreción urinaria de K.

Hasta donde sabemos es la primera vez en la literatura que se exploran estos cocientes en muestra simple de orina en el abordaje clínico de los pacientes con ERC G3b-5. En nuestra serie hemos constatado que pierden sensibilidad y especificidad con la progresión de la ERC, especialmente en el estadio G5.

8.6. ESTIMACIONES DE PROTEINURIA MEDIANTE MUESTRA SIMPLE DE ORINA

En este trabajo se demuestra la buena correlación entre proteinuria medida en orina de 24 horas y la proteinuria estimada por el cociente proteína/creatinina en muestra simple de orina y, además, se muestra el rendimiento de la proteinuria estimada en muestra simple de orina por la ecuación CKD-EPI, que es muy superior al obtenido con la proteinuria estimada por el cociente.

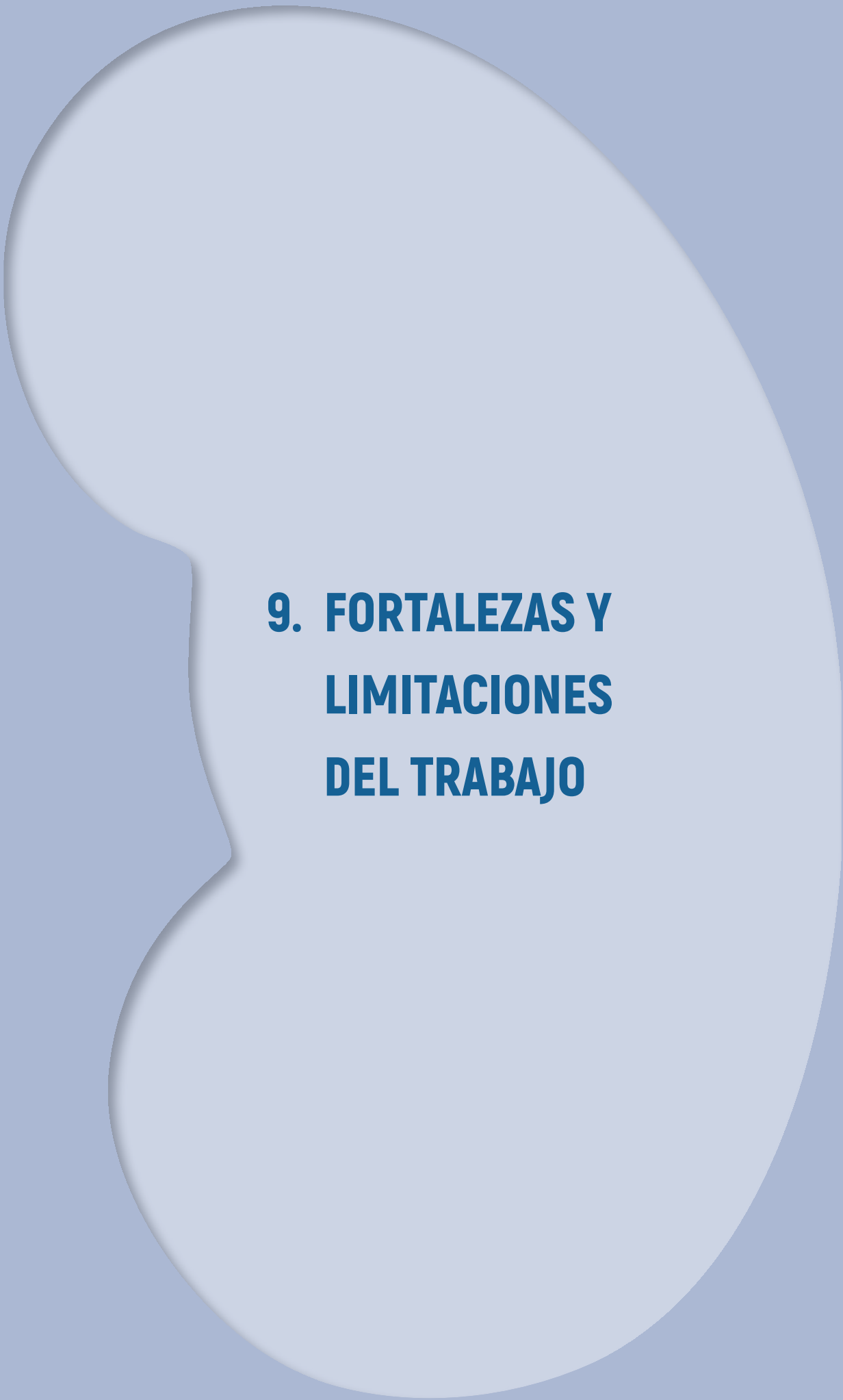
En las Tablas 40 y 41 y en la Figura 16 se resumen los coeficientes de correlación, el sesgo, los valores P15, P30 y P50, así como la dispersión de las dos estimaciones. La estimación por el cociente proteína/creatinina pierde precisión con proteinurias > de 1 gramo/24h y, tiende a infraestimar la proteinuria en 24 horas en rangos muy elevados de proteinuria. Sin embargo, la estimación por CKD-EPI mantiene su buen rendimiento en coeficiente de correlación, sesgo medio y P30 independientemente de la intensidad de la proteinuria, del sexo y del estadio de ERC analizado. Al menos en nuestra serie **la estimación mediante muestra simple de orina de la proteinuria en 24 horas por la ecuación CKD-EPI es muy superior a la obtenida con el tan utilizado en práctica clínica cociente proteína/creatinina urinaria.**

En los últimos años, se están proponiendo alternativas al cociente proteínas/creatinina en muestra simple de orina mediante el ajuste de este cociente con ecuaciones que estiman la creatinina urinaria en 24 horas. En China en 120 pacientes con ERC, Crs media: 2,84 mg/dL, y edad media de 67 años, la precisión del cociente proteína/creatinina en muestra simple de orina mejoró al multiplicar el valor por la estimación de la creatinina en orina de 24 horas obtenida por la ecuación de Cockcroft-Gault¹⁴⁶. Otros trabajos posteriores han confirmado la mayor precisión de este abordaje, si bien no se ha generalizado su uso en práctica clínica. Por otra parte, la fórmula CKD-EPI sólo se ha utilizado para estimar la proteinuria en 24 horas en niños chinos con patología glomerular¹⁴⁷.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio con la proteinuria en muestra simple de orina ajustada a la fórmula CKD-EPI para estimar la creatinina en orina de 24 horas invitan a reproducir estos resultados en otros escenarios clínicos como nefropatías proteinúricas con función renal preservada.

Por último, y como ya es conocido, hemos confirmado el gran impacto pronóstico de la proteinuria en la progresión de la enfermedad renal. No así en la morbimortalidad cardiovascular, si bien ya se han expuesto las dificultades metodológicas de este trabajo para evaluar adecuadamente morbimortalidad.





9. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO

9. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO

9.1. FORTALEZAS

Varias son las fortalezas que destacar de este trabajo: Se trata de una población muy homogénea seguida en un único hospital y que se caracteriza por una función renal muy deteriorada en el momento de la inclusión, a diferencia de la mayoría de los trabajos publicados que analizan la bioquímica urinaria en pacientes en todo el espectro del filtrado glomerular. Esto permite que tengamos datos sobre progresión de la enfermedad renal, teniendo en cuenta el elevado porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento renal sustitutivo o paliativo en el seguimiento. Por otra parte, las muestras en orina de 24 horas que se han incluido en los análisis han sido restringidas a criterios muy estrictos en función de la excreción de creatinina por el peso, lo que disminuye el riesgo de sesgo por inadecuada recogida de la orina de 24 horas, y afianza los resultados expuestos. Por último se aportan nuevas herramientas para la valoración clínica de los pacientes, como son los puntos de corte de las curvas ROC para ilustrar la sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas para hiperpotasemia, como es el cociente K/Cr en muestra simple de orina; y las estimaciones de Na, K y proteinuria en 24 horas a través de muestras simple de orina que son fáciles de realizar gracias a la ecuación para estimar la excreción de creatinina en orina de 24 horas por CKD-EPI y que mejoran, especialmente en lo referente a la proteinuria, las herramientas actualmente disponibles.

9.2. LIMITACIONES

Varias son las limitaciones en este estudio. Se trata de pacientes seguidos de forma muy homogénea en un único centro, lo que limita la generalización de los hallazgos a otros escenarios. Los pacientes tienen un FGe < 45 ml/min/1.73m², lo que representa una fortaleza para algunas conclusiones, pero limita la generalización de estos hallazgos a estadios más precoces de la ERC. Otra limitación inherente a la metodología es la propia variabilidad e imprecisión de las muestras de orina. Las especificaciones de error total en los analitos urinarios son algo más del doble que las de los analitos equivalentes en suero. Los análisis realizados en varias muestras de orina por paciente pretenden minimizar esta limitación que es común a todos los estudios que analizan la bioquímica urinaria. Como ya se ha comentado en la discusión, en algo menos del 10% de los pacientes no se ha podido conocer de forma exhaustiva los eventos cardiovasculares, lo que puede limitar las conclusiones y resultados referentes al pronóstico cardiovascular aportados en este trabajo. Por último, el carácter observacional retrospectivo hace que sólo podamos establecer asociaciones y, en ningún caso causalidad.

10. CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

1. En el análisis retrospectivo de 300 pacientes con ERC E3b-5noD seguidos en la consulta externa de nefrología del Hospital Universitario Infanta Leonor se demuestra la utilidad de la bioquímica urinaria en muestra simple de orina como herramienta que permite estimar la bioquímica de la orina de 24 horas e identificar escenarios de mayor progresión de la enfermedad renal.
2. La recogida de orina de 24 horas en práctica clínica es inadecuada en un elevado porcentaje de pacientes. Las mujeres, los más jóvenes y aquellos con mayor FGe recogen mejor la orina de 24 horas.
3. La estimación de creatinina en orina de 24 horas por la ecuación CKD-EPI en nuestra población es una buena alternativa a la medida en orina de 24 horas. Es una fórmula de gran precisión y que se mantiene independientemente de la edad y del estadio de ERC.
4. Las fórmulas analizadas que usan muestras simples de orina para estimar la eliminación en orina de 24 horas de los cationes Na y K correlacionan bien con las mediciones en orina de 24 horas. Las más precisas son las fórmulas Tanaka y CKD-EPI para el Na y Kawasaki y CKD-EPI para el K. Las del Na son útiles para análisis poblacionales, y poco precisas para análisis individuales. Las fórmulas para el K correlacionan mejor y son más precisas que para el Na, por lo que resultan útiles no solo para análisis poblacionales, sino también para análisis individuales.
5. La eliminación de Na, no así la del K, tiene implicaciones pronósticas renales. A menor eliminación de Na en orina de 24 horas o menor cociente Na/K mejor pronóstico renal. Estas asociaciones son más robustas si se mantienen en más de una determinación por paciente.

6. La hiperpotasemia ($K \geq 5,5$ mmol/L) es frecuente y recurrente en la ERC G3b-5 y se asocia a mayor excreción de K tanto medido como estimado en orina de 24 horas por todas las fórmulas, y mayor cociente K/Cr en muestra simple de orina. Se han identificado mediante curvas ROC los puntos de corte de cada uno de estos parámetros con mayor sensibilidad y especificidad con escaso valor predictivo positivo, pero un importante valor predictivo negativo. Estos valores predictivos se pierden a medida que progresa el deterioro del filtrado glomerular.
7. En la cohorte analizada se demuestra una buena correlación entre el cociente proteína/creatinina estimado a través de muestra simple de orina y la proteinuria medida en 24 horas, La proteinuria estimada por CKD-EPI en muestra simple de orina ha demostrado una correlación y precisión muy superior a la obtenida por el cociente proteína/creatinina, incluso en proteinurias superiores a 1 gramo al día.
8. En los 300 pacientes de esta cohorte la proteinuria, tanto medida como estimada, es el principal factor asociado a una mayor progresión de la ERC.
9. Finalmente, estos resultados invitan a explorar estas asociaciones en estudios prospectivos en todo el espectro de la ERC, para afianzar la utilidad de la bioquímica urinaria en estos pacientes.

11. ANEXO

11. ANEXO

1: DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN DEL HUIL

Ref: 57/424425.9/21

	ANEXO : INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION	
	FECHA ENTRADA: 18/11/2021	Página 1 de 1
CÓDIGO INTERNO: 113-21		

INFORME FAVORABLE DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

D. JOSE GARCIA HINOJOSA, Presidente del Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Infanta Leonor y Hospital Virgen de la Torre.

CERTIFICA

INVESTIGADOR PRINCIPAL: ROBERTO ALCAZAR ARROYO
TITULO DEL ESTUDIO: 113-21 UTILIDAD DE LA BIOQUIMICA URINARIA EN EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E3B-5noD
Servicio/ Departamento: NEFROLOGIA
Convocatoria/versión: Versión del protocolo: 1 Fecha del protocolo: noviembre 2021

El Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Infanta Leonor y Hospital Virgen de la Torre, en su reunión de fecha 2 de diciembre de 2021, acta nº 13, y tras la evaluación del estudio especificado y, teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

- Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
- Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
- Consideraciones generales del ensayo /estudio clínico.
- El documento HIP/CI que se utilizará en el estudio contiene toda la información necesaria de forma clara y cumple con la normativa vigente.
- Cuestiones relacionadas con las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro.

Emite un **INFORME FAVORABLE**

Este Comité **ACEPTA** que dicho estudio clínico sea realizado en el Servicio de NEFROLOGIA del Hospital Universitario Infanta Leonor por D ROBERTO ALCAZAR ARROYO como investigador principal en el centro.

Lo que firmo en Madrid a 7 de diciembre de 2021

Fdo: Dr. José García Hinojosa

Firmado digitalmente por: GARCIA HINOJOSA JOSE
Fecha: 2021.12.07 08:03

Presidente del Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Infanta Leonor y Hospital Virgen de la Torre

La autenticidad de este documento se puede comprobar en www.madrid.org/isy mediante el siguiente código seguro de verificación: 129618556747175212322



12. REFERENCIAS

12. REFERENCIAS

- 1 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: S1–150.
- 2 K. Brück, V.S. Stel, G. Gambaro, S. Hallan, H. Völzke, J. Ärnlöv, European CKD Burden Consortium, et al. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2135-47.
- 3 E.J. Williamson, A.J. Walker, K. Bhaskaran, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430-6
- 4 Ortiz A, Sanchez-Niño MD, Crespo-Barrio M, De-Sequera-Ortiz P, Fernández-Giráldez E, García-Maset R, Macía-Heras M, Pérez-Fontán M, Rodríguez-Portillo M, Salgueira-Lazo M, Sánchez-Álvarez E, Santamaría-Olmo R, Simal-Blanco F, Pino-Pino MD. The Spanish Society of Nephrology (SENEFRO) commentary to the Spain GBD 2016 report: Keeping chronic kidney disease out of sight of health authorities will only magnify the problem. *Nefrología* 2019; 39:29-34
- 5 Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010; 30: 78-86.
- 6 Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología.* 2018; 38: 606–15.
- 7 Listerri JL, Micó Pérez RM, Velilla-Zancada S, Rodríguez-Roca GC, Prieto-Díaz MA, Martín Sánchez V, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in the spanish population attended in primary care: Results of the IBERICAN study. *Med Clin (Barc).* 2021; 156:157-65
- 8 Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11: e0158765
- 9 Escobar C, Aranda U, Palacios B, Capel M, Sicras A, Sicras A, Hormigo A, Alcázar R, Manito N, Botana M. Epidemiology, clinical profile, management, and two-year risk complications among patients with chronic kidney disease in Spain. *Nefrología* 2021; 41: 670-88.
- 10 Registro Español de Enfermos Renales. Informe 2021. [Consulta el 15/11/2022] - Disponible en: <https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=29>
- 11 García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, et al: Information and consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *NEFROLOGIA* 2021 <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.07.010>

- 12 National Institute for Health and Care Excellence. Guideline chronic kidney disease. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/documents/draft-guideline>. 2021. [Consulta el 15/11/2021].
- 13 Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014; 85: 1303–9.
- 14 National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardio-vascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-35109807660997>. 2014. [Consulta el 15/11/2021]
- 15 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99: (S3) S1-S87.
- 16 Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin- converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient- level data. *Ann Intern Med*. 2001; 135:73–87.
- 17 Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 728–41.
- 18 Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383:2219-29
- 19 Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021; 385: 2252-63.
- 20 Heerspink HJ, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383:1436–46.
- 21 Evans M, Lewis RD, Morgan AR, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther* 2022; 39: 33-43.
- 22 Global Burden of Disease Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709–33
- 23 Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M et al. Dietary salt restriction in chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients* 2018; 10: 732

- 24 Robinson AT, Edwards DG, Farquhar WB. The influence of dietary salt beyond blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21: 42
- 25 McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2: CD010070
- 26 Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012; 82: 330-7
- 27 Ma Y, He FJ, Sun Q, et al. 24-hour urinary sodium and potassium excretion and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022; 386: 252-63
- 28 Burnier M. Sodium intake and progression of chronic kidney disease—has time finally come to do the impossible: a prospective randomized controlled trial? *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 381-38
- 29 . Lin J, Hu FB, Curhan GC. Associations of diet with albuminuria and kidney function decline. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 836–843
- 30 Vegter S, Perna A, Postma MJ et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 165–73
- 31 Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al. Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1682–192
- 32 Smyth A, Dunkler D, Gao P et al. The relationship between estimated sodium and potassium excretion and subsequent renal outcomes. *Kidney Int* 2014; 86: 1205–12
- 33 He J, Mills KT, Appel LJ, et al. Urinary sodium and potassium excretion and CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1202–12
- 34 Sugiura T, Takase H, Ohte N et al. Dietary salt intake is a significant determinant of impaired kidney function in the general population. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43: 1245–54
- 35 Yoon CY, Noh J, Lee J et al. High and low sodium intakes are associated with incident chronic kidney disease in patients with normal renal function and hypertension. *Kidney Int* 2018; 93: 921–31
- 36 Deriaz D, Guessous I, Vollenweider P et al. Estimated 24-h urinary sodium and sodium-to-potassium ratio are predictors of kidney function decline in a population-based study. *J Hypertens* 2019; 37: 1853–60
- 37 Kang M, Kang E, Ryu H et al. Measured sodium excretion is associated with CKD progression: results from the KNOW-CKD study. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 512-9
- 38 Elfassy T, Zhang L, Raij L et al. Associations of 24-hour urinary sodium and potassium excretion with markers of renal function: the CARDIA study. *Kidney Int* 2020; 150: 1413–14

- 39 Alcázar R, Cordon A. Fisiopatología del potasio que igual desconoces. En Alcázar R, editor. Preguntas clave en Hiperkalemia. Permanyer; 2021, p. 1-8.
- 40 Wei KY, Gritter M, Vogt L, De Borst MH, Rotmans JI, Hoorn EJ. Dietary potassium and the kidney: lifesaving physiology. *Clin Kidney J* 2020; 13: 952-68
- 41 Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346: f1378
- 42 Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a meta-regression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 471-80
- 43 Ndanuko RN, Ibrahim R, Hapsari RA, Neale EP, Raubenheimer D, Charlton KE. Association between the Urinary Sodium to Potassium Ratio and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2021; 12:1751-67.
- 44 Fryer JN, Burns KD, Ghorbani M et al. Effect of potassium depletion on proximal tubule AT1 receptor localization in normal and remnant rat kidney. *Kidney Int* 2001; 60: 1792-9
- 45 Wang W, Soltero L, Zhang Petal. Renal inflammation is modulated by potassium in chronic kidney disease: possible role of Smad7. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F1123-F1130
- 46 Kim HW, Park JT, Yoo TH et al.; on behalf of the KNOW-CKD Study Investigators. Urinary potassium excretion and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 330-40
- 47 Leonberg-Yoo AK, Tighiouart H, Levey AS et al. Urine potassium excretion, kidney failure, and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 341-9
- 48 Noori, N. et al. Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 338-47.
- 49 Smyth, A. et al. Diet and Major Renal Outcomes: A Prospective Cohort Study. The NIH-AARP Diet and Health Study. *J Ren Nutr* 2016; 26: 288-98.
- 50 Kieneker, L. M. et al. Low potassium excretion but not high sodium excretion is associated with increased risk of developing chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 90: 888-96.
- 51 Deriaz D, Guessous I, Vollenweider P et al. Estimated 24-h urinary sodium and sodium-to-potassium ratio are predictors of kidney function decline in a population-based study. *J Hypertens* 2019; 37: 1853-60
- 52 Mun, K. H. et al. Association of Dietary Potassium Intake with the Development of Chronic Kidney Disease and Renal Function in Patients with Mildly Decreased Kidney Function: The Korean Multi-Rural Communities Cohort Study. *Int Med J Exp Clin Res* 2019; 25: 1061-70.

- 53 Alcázar Arroyo R. Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease]. *Nefrología*. 2008;28 Suppl 3:87-93.
- 54 Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 907 – 14.
- 55 Dobre M, Yang W, Chen J, et al., CRIC Investigators. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:670 – 8.
- 56 Hultin S, Johnson DW, Badve SV. Recent evidence on the effect of treatment of metabolic acid on the progression of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30: 467-73
- 57 Noce A, Marrone G, Wilson Jones G, et al. N. Nutritional Approaches for the Management of Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2021; 13:2534.
- 58 Navaneethan SD, Shao J, Buysse J, Bushinsky DA. Effect of treatment of metabolic acidosis in CKD. A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 1011-20
- 59 Hultin S, Hood C, Campbell KL, et al. A systematic review and meta-analysis on effects of bicarbonate therapy on kidney outcomes. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 695-705.
- 60 Carrero JJ, González-Ortiz A, Avesani CM, et al. Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16: 525-42.
- 61 Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: new explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1981-9
- 62 de Sequera Ortíz P, Alcázar Arroyo R, Albalade Ramón M. Nefrología al día. Trastornos del Potasio. Hipopotasemia. Hiperpotasemia (Fecha de actualización 04/05/2021). Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/383>
- 63 Belmar Vega L, Galabía ER, Bada da Silva J, Bentanachs González M, Fernández Fresnedo G, Piñera Haces C, et al. Epidemiología de la hiperpotasemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2019;39: 277-86.
- 64 Puchades M, Górriz J. Epidemiología de la hiperpotasemia. *Monogr Nefrol*. 2019; 1: 3-9.
- 65 Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, et al. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120: c8–c16.
- 66 Rossignol P, Lamiral Z, Frimat L, Girerd N, Duarte K, Ferreira J, Chanliou J, Castin N. Hyperkalaemia prevalence, recurrence, and management in chronic haemodialysis: a prospective multicentre French regional registry 2-year survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32: 2112-8.

- 67 Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, Bushinsky DA. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol*. 2017; 46:213-21
- 68 Gasparini A, Evans M, Barany P, Xu H, Jernberg T, Ärnlöv J, Lund LH, Carrero JJ. Plasma potassium ranges associated with mortality across stages of chronic kidney disease: the Stockholm CREAtinine Measurements (SCREAM) project. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34 :1534-41.
- 69 Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9: 459-69.
- 70 Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes-a Danish population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33: 1610-20
- 71 Caravaca-Fontán F, Valladares J, Díaz-Campillejo R, Barroso S, Luna E, Caravaca F. Renal potassium handling in chronic kidney disease: Differences between patients with or without hyperkalemia. *Nefrologia* 2020; 40:152-9.
- 72 Moreno-Carbonell V, Morales-García LJ, Martínez-López R. 24-hour pre-analytical phase: what we do and what we should do. *Rev Lab Clin* 2016; 9: 115-23.
- 73 Alruwaily AF, Dauw CA, Bierlein MJ, Yan P, Asplin JR, Ghani KR, Wolf JS Jr, Hollingsworth JM. How Much Information is Lost When You Only Collect One 24-Hour Urine Sample during the Initial Metabolic Evaluation? *J Urol*. 2016; 196: 1143-8
- 74 Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, Beck GJ, Froissart M, Navis G, Rodby R, Torres VE, Zhang YL, Greene T, Levey AS. Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 184-91
- 75 Xiang A, Nourian A, Ghiraldi E, Friedlander JI. Improving Compliance with 24-H Urine Collections: Understanding Inadequacies in the Collection Process and Risk Factors for Poor Compliance. *Curr Urol Rep*. 2021; 22: 38
- 76 Mann SJ, Gerber LM. Addressing the problem of inaccuracy of measured 24-hour urine collections due to incomplete collection. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21: 1626-34
- 77 Kaminska J, Dymicka-Piekarska V, Tomaszewska J, Matowicka-Karna J, Koper- Lenkiewicz OM. Diagnostic utility of protein to creatinine ratio (P/C ratio) in spot urine sample within routine clinical practice. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020; 57: 345-64
- 78 Gerber LM, Mann SJ. Development of a model to estimate 24-hour urinary creatinine excretion. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16: 367-71

- 79 Vega J, Huidobro JP, Guarda F. Evaluación de la recolección de orina de 24 horas a partir de la creatininuria: fórmulas para estimarla y su rendimiento. *Rev Med Chile* 2021; 149: 242-7
- 80 Imbembo AL, Walser M. Nutritional assessment. In: *Nutritional Assessment, the Johns Hopkins Handbook*, edited by Walser M, Imbembo AL, Margolis S, Philadelphia, W.B. Saunders, 1984: 9-30.
- 81 Cockcroft, D. W. & Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
- 82 Walser, M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *J Parenter Enteral Nut.* 1987; 11: 73S-78S.
- 83 Kawasaki, T., Itoh, K., Uezono, K. & Sasaki, H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20: 7-14.
- 84 Goldwasser, P., Aboul-Magd, A. & Maru, M. Race and creatinine excretion in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 16-22.
- 85 Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, Hashimoto T. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 97-103
- 86 Rule AD, Bailey KR, Schwartz GL, Khosla S, Lieske JC, Melton LJ 3rd. For estimating creatinine clearance measuring muscle mass gives better results than those based on demographics. *Kidney Int.* 2009; 75: 1071-8
- 87 Gerber, L. M. & Mann, S. J. Development of a model to estimate 24-hour urinary creatinine excretion. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 367-71.
- 88 Jedrusik P, Symonides B, Gaciong Z. Performance of 24-hour urinary creatinine excretion-estimating equations in relation to measured 24-hour urinary creatinine excretion in hospitalized hypertensive patients. *Sci Rep* 2019; 9: 3593
- 89 Mente A, O'Donnell MJ, Dagenais G et al. Validation and comparison of three formulae to estimate sodium and potassium excretion from a single morning fasting urine compared to 24 h measures in 11 countries. *J Hypertens* 2014; 32: 1005-15
- 90 Huang L, Crino M, Wu et al. Mean population salt intake estimated from 24-h urine samples and spot urine samples: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2016; 45: 234-50
- 91 McLean R. Measuring population sodium intake: A review of methods. *Nutrients* 2014; 6: 4651-62
- 92 Jedrusik P, Symonides B, Gaciong Z. Comparison of three formulas to estimate 24-hour urinary sodium and potassium excretion in patients hospitalized in a hypertension unit. *J Am Soc Hypertens* 2018; 12: 457-69

- 93 Imai E, Yasuda Y, Horio M – Validation of the equations for estimating daily sodium excretion from spot urine in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 861-7
- 94 Ogura M, Kimura Ai Takane K et al: Estimation of salt intake from spot urine samples in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2012; 13: 36
- 95 Dougher CE, Rifkin DE, Anderson C, et al. Spot urine sodium measurements do not accurately estimate dietary sodium intake in chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 298-305
- 96 Hu J, Wang Y, Song N et al. Estimating 24-hour urinary sodium excretion from spot urine samples in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2020; 30: 11-21
- 97 Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346: f1378
- 98 Binia A, Jaeger J, Hu Y, et al. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015; 33:1509-20
- 99 Iwahori T, Miura K, Ueshima H. Time to consider use of the Sodium-to-Potassium ratio for practical sodium reduction and potassium increase. *Nutrients* 2017; 9: 700.
- 100 Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension*. 1989; 14:570-7
- 101 Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, et al; Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the Trials of Hypertension Prevention follow-up study. *Arch Intern Med*. 2009; 169:32-40
- 102 Mirmiran P, Nazeri P, Bahadoran Z. Dietary Sodium to Potassium Ratio and the Incidence of Chronic Kidney Disease in Adults: A Longitudinal Follow-Up Study. *Prev Nutr Food Sci* 2018; 23: 87-93
- 103 Swift SL, Drexler Y, Sotres-Alvarez D, et al. Associations of sodium and potassium intake with chronic kidney disease in a prospective cohort study: findings from the Hispanic Community Health Study/ Study of Latinos, 2008–2017. *BMC Nephrol* 2022; 23: 133
- 104 Hattori H, Hirata A, Kubo S, et al Estimated 24 h Urinary Sodium-to-Potassium Ratio Is Related to Renal Function Decline: A 6-Year Cohort Study of Japanese Urban Residents. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 5811
- 105 Koo H, Hwang S, Kim T, et al. The ratio of urinary sodium and potassium and chronic kidney disease progression. *Medicine* 2018; 97: 44

- 106 Ogata S, Akashi Y, Sakusabe T, et al. A multiple 24-hour urine collection study indicates that kidney function decline is related to urinary sodium and potassium excretion in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022; 101:164-73
- 107 Kaminska J, Dymicka-Piekarska V, Tomaszewska J, et al. Diagnostic utility of protein to creatinine ratio (P/C ratio) in spot urine sample within routine clinical practice. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020; 57; 345-64
- 108 Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, et al. Cost-benefit analysis, and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol.* 2001; 55:436-47
- 109 Montero N, Soler MJ, Pascual MJ, et al. Correlation between the protein/creatinine ratio in spot urine and 24-hour urine protein. *Nefrologia.* 2012;32: 494-501.
- 110 Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: the chronic kidney disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65:878-88.
- 111 Ahmed PI, Islam MN, Alam MB, et al. Comparison of 24-hour urinary protein and spot urinary protein-creatinine ratio in the assessment of proteinuria in patients with glomerulonephritis. *J Dhaka Med Coll.* 2015; 23:194-202.
- 112 Kristal B, Shasha SM, Labin L, et al. Estimation of quantitative proteinuria by using the protein-creatinine ratio in random urine samples. *Am J Nephrol.* 1988; 8:198-203.
- 113 Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem.* 2005; 51:1577-86.
- 114 Villafruela JJ, Pascual J, Teruel JL, et al. Correlation between protein to creatinine ratio in a single urine sample and daily protein excretion. *Contrib Nephrol* 1990; 83:120-3
- 115 EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods, and Food Allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, et al. Dietary reference values for sodium. *EFSA J.* 2019; 17: e05778.
- 116 EFSA Panel on dietetic products, nutrition, and Allergies (NDA), Turck D, Bresson JL, Burlingame B, et al. Dietary reference values for potassium. *EFSA J.* 2016; 14: 4592
- 117 Campbell NRC, Whelton PK, Orias M, et al. 2022 World Hypertension League, Resolve to Save Lives and International Society of Hypertension dietary sodium (salt) global call to action. *J Hum Hypertens* 2022; May 17: 1-10. Doi: 10.1038/s41371-022-00690-0.
- 118 Baek SD, Baek CH, Kim JS, Kim SM, Kim JH, Kim SB. Does stage III chronic kidney disease always progress to end-stage renal disease? A ten-year follow-up study. *Scand J Urol Nephrol.* 2012; 46: 232-8.

- 119 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305
- 120 Quiroga B, Verdalles Ú, Reque J, et al. Cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease (stages I-IV). *Nefrologia*. 2013; 33: 539-45.
- 121 Saldaña IM, Errores preanalíticos en la recolección de orina de 24 horas. *An Fac Med* 2021; 82: 199-205
- 122 Huidobro E JP, Vega J, Sepúlveda RA, Astorga A. Desempeño comparativo de ecuaciones de estimación de excreción urinaria de creatinina. *Rev Med Chil*. 2021; 149:1561-8.
- 123 Boyd C, Wood K, Whitaker D, Ashorobi O, Harvey L, Oster R, Holmes RP, Assimos DG. Accuracy in 24-hour Urine Collection at a Tertiary Center. *Rev Urol*. 2018; 20:119-24.
- 124 DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychol*. 2004; 23: 207-18
- 125 Tynkevich E, Flamant M, Haymann JP, Metzger M, Thervet E, Boffa JJ, Vrtovsnik F, Houillier P, Froissart M, Stengel B; NephroTest Study Group. Decrease in urinary creatinine excretion in early-stage chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014; 9: e111949.
- 126 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150:604-12.
- 127 Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia Medica* 2015; 25: 141-51
- 128 Huidobro JP, Sepúlveda RA, Muñoz GM. Nueva fórmula para estimar creatininuria en población chilena. *Rev Med Chile* 2020; 148: 734-9
- 129 Ji C, Sykes L, Paul C, Dary O, et al; Sub-Group for Research and Surveillance of the PAHO-WHO Regional Expert Group for Cardiovascular Disease Prevention Through Population-wide Dietary Salt Reduction. Systematic review of studies comparing 24-hour and spot urine collections for estimating population salt intake. *Rev Panam Salud Publica*. 2012; 32: 307-15
- 130 Doenya-Barak K, Beberaashvili I, Bar-Chaim A, et al. Daily sodium, and potassium excretion can be estimated by scheduled spot urine collections. *Nephron* 2015; 130: 35-40
- 131 J drusik P, Symonides B, Gaciong Z. Estimation of 24-hour urinary sodium, potassium, and creatinine excretion in patients with hypertension: can spot urine measurements replace 24-hour urine collection? *Pol Arch Intern Med*. 2019; 129:506-15.
- 132 Castaneda-Bueno M, Arroyo JP, Gamba G. Independent regulation of Na⁺ and K⁺ balance by the kidney. *Med Princ Pract*. 2012; 21: 101-14
- 133 Rakova N, Juttner K, Dahlmann A, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab*. 2013; 17: 125-31

- 134 Fukuda M, Motokawa M, Miyagi S, et al. Polynocturia in chronic kidney disease is related to natriuresis rather than to water diuresis. *Nephrol Dial Transpl.* 2006; 21: 2172-7
- 135 Górriz JL, Cos Claramunt FX, Duque N, Matali A. Review of the renal endpoints used in cardiovascular safety clinical trials in type 2 diabetes mellitus patients and their importance in primary care. *Prim Care Diabetes.* 2019;13: 485-94.
- 136 Dworkin LD, Benstein JA, Tolbert E, et al. Salt restriction inhibits renal growth and stabilizes injury in rats with established renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 437-42
- 137 Koomans HA, Roos JC, Dorhout Mees EJ, et al. Sodium balance in renal failure. A comparison of patients with normal subjects under extremes of sodium intake. *Hypertension* 1985; 7: 714-21
- 138 Weir MR, Townsend RR, Fink JC, et al. Urinary sodium is a potent correlate of proteinuria: lessons from the chronic renal insufficiency cohort study. *Am J Nephrol.* 2012; 36:397-404.
- 139 Rodríguez-Rodríguez E, Ortega RM, Andrés Carvajales P, González-Rodríguez LG. Relationship between 24 h urinary potassium and diet quality in the adult Spanish population. *Public Health Nutr.* 2015; 18: 850-9.
- 140 Batlle D, Boobés K, Manjee KG. The Colon as the Potassium Target: Entering the Colonic Age of Hyperkalemia Treatment? *EBioMedicine.* 2015; 2: 1562-3.
- 141 Hundemer GL, Sood MM, Ramsay T, Akbari A. Urinary Potassium Excretion and Progression From Advanced CKD to Kidney Failure. *Can J Kidney Health Dis.* 2022; 9: 20543581221084501.
- 142 Sandino J, Martín-Taboada M, Medina-Gómez G, Vila-Bedmar R, Morales E. Novel Insights in the Physiopathology and Management of Obesity-Related Kidney Disease. *Nutrients.* 2022; 22; 14:3937.
- 143 Mansoor F, Bai P, Kaur N, et al. Evaluation of serum electrolyte levels in patients with Anemia. *Cureus* 2021; 13: e18417
- 144 Chen W, Abramowitz MK. Epidemiology of acid-- base derangements in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24: 280-8
- 145 Cook E, Davis J, Israni R, et al. Prevalence of metabolic acidosis among patients with chronic kidney disease and hyperkalemia]. *Adv Ther* 2021; 38: 5238-52.
- 146 Fan-C, Yang WC, Yang CY, et al. Urinary protein/creatinine ratio weighted by estimated urinary creatinine improves the accuracy of predicting daily proteinuria. *Am J Med Sci* 2015; 349: 477-87
- 147 Sun LY, Xu K, Yao Y, et al. Suitability of estimated urine protein using different estimated 24 h urine creatinine equations in children with glomerular diseases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2022; 60: 1178-84.