







<sup>1</sup> Servicio de Clínica Médica del Hospital  
J. B. Iturraspe, Santa Fe, Argentina.<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad Nacional del Litoral, Santa  
Fe.

# EFFECTIVIDAD CLÍNICA DE LOS ÍNDICES URINARIOS EN LA CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL

## CLINICAL EFFICIENCY OF URINARY INDICES IN THE CLASSIFICATION OF RENAL FAILURE

Melina Beloso  0009-0000-2632-2735,<sup>1</sup> Guillermina Cravero  0009-0000-1354-9869,<sup>1</sup>  
Manuel Protto  0009-0005-9252-549X,<sup>1</sup> Virginia Heinzmann Dotti  0000-0002-9230-  
7039,<sup>1</sup> Federico Galluccio  0009-0006-7208-9229,<sup>1,2</sup> Maximiliano Gabriel Castro   
0000-0003-0112-8455<sup>1,2</sup>

### RESUMEN

**Objetivos.** En las guías de insuficiencia renal (IR), la densidad urinaria (DU) no figura en el algoritmo diagnóstico, mientras que se recomiendan los índices urinarios (IU): fracción de excreción de sodio (FeNa) y fracción de excreción de urea (FeUr). Se propone evaluar la efectividad de la utilización de los IU (nuevo algoritmo, NA) comparados con el juicio clínico asistido por un análisis de orina completa (algoritmo tradicional, AT) para la clasificación de la IR según su mecanismo, debido a la ausencia de estudios similares. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio de efectividad clínica con evaluación longitudinal y prospectiva de adultos internados en un hospital regional de Santa Fe que presentaron IR al ingreso o durante la internación. Se excluyó a los pacientes en quienes no fueron evaluados los parámetros bioquímicos de interés. Se definió IR por los criterios KDIGO 2012. Se comparó con el test de McNemar la clasificación presuntiva de la IR según su mecanismo, utilizando el AT con respecto al NA, el cual consistió en la reevaluación por el médico tratante de su diagnóstico presuntivo con la obtención del resultado del sodio urinario (NaU) y del cálculo de los IU. Se evaluó la correlación entre los parámetros bioquímicos utilizando la prueba de Spearman. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de los marcadores bioquímicos por análisis ROC y se compararon las áreas bajo la curva (AUC, su sigla en inglés) con el test de Hanley-McNeil. Se comparó la concordancia ( $\kappa$  de Cohen) de ambos con el diagnóstico definitivo al alta hospitalaria, comparando los valores  $\kappa$  entre ambos con un test z. **Resultados.** Se analizaron 97 casos de IR, 53,6% de sexo masculino, con una mediana de 58 (49-63) años. Utilizando el AT se clasificó el 69,8% ( $n = 67$ ) como prerrenal y el 27,1% ( $n = 26$ ) como parenquimatoso; mientras que con el NA los porcentajes fueron 52,6% ( $n = 51$ ) y 45,4% ( $n = 44$ ), respectivamente ( $p < 0,001$ ). Se encontró correlación entre los IU ( $P = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ), FeNa y DU ( $P = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ) y FeNa con NaU ( $P = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ). El AUC de la DU para la clasificación del mecanismo de IR fue menor que la del FeNa (0,71, IC [intervalo de confianza] del 95% = 0,61-0,80 vs. 0,83, IC del 95% = 0,74-0,90,  $p = 0,03$ ) y esta última fue mayor que la del FeUr (0,59, IC del 95% = 0,48-0,69,  $p < 0,001$ ), sin diferencias respecto del NaU (0,79, IC del 95% = 0,69-0,86,  $p = 0,33$ ). Se obtuvo una concordancia moderada entre el diagnóstico presuntivo y el diagnóstico al alta con el AT [ $\kappa = 0,54$ , IC del 95% = 0,39-0,69,  $p < 0,001$ ] y NA [ $\kappa = 0,58$ , IC del 95% = 0,45-0,71,  $p < 0,001$ ], sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos ( $p = 0,84$ ). Se interpretaron al alta 66,7% ( $n = 52$ ) como IR agudas. **Conclusiones.** La adición de los IU al algoritmo diagnóstico cambió significativamente la presunción del mecanismo de la IR. Sin embargo, no aumentó la concordancia con el diagnóstico definitivo, a pesar de un mejor rendimiento diagnóstico del FeNa comparado con la DU. Si bien resalta la necesidad de una mayor inclusión de pacientes, al día de hoy no se encuentran publicados estudios que evalúen la efectividad de la utilización de estos IU, en comparación con la DU acompañada del juicio clínico y del resto de las determinaciones presentes en un análisis de orina completa.

**PALABRAS CLAVE.** Densidad urinaria, índices urinarios, fracción de excreción de urea, fracción de excreción de sodio, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda.

### ABSTRACT

**Objectives.** In the guidelines for renal failure (RF), urine density (UD) is not included in the diagnostic algorithm, while urinary indices (UI) are recommended: fractional excretion of sodium (FeNa) and fractional excretion of urea (FeUr). Our aim is to evaluate the effectiveness of using UI (new algorithm, NA) compared to clinical judgment assisted by a complete urine analysis (traditional algorithm, TA) for classifying RI according to its mechanism, due to the lack of similar studies.

**Methods.** An effectiveness study with longitudinal and prospective evaluation of adults admitted to a regional hospital in Santa Fe who presented RF upon admission or during hospitalization was conducted. Patients in whom the biochemical parameters of interest were not evaluated were excluded. RF was defined by KDIGO 2012 criteria. The presumptive classification of RF according to its mechanism using TA was compared with NA using the McNemar test. NA involved the reevaluation by the treating physician of their presumptive diagnosis with the determination of urinary sodium (NaU) and the calculation of UI. The correlation between the biochemical parameters was evaluated using the Spearman test. The diagnostic performance of the biochemical markers was evaluated by ROC analysis, and the areas under the curve (AUC) were compared using the Hanley-McNeil test. The concordance (Cohen's  $\kappa$ ) of both algorithms with the definitive diagnosis at hospital discharge was compared, and  $\kappa$  values were compared between the two using a z-test. **Results.** Ninety-seven cases of RF were analyzed, with 53.6% being male, and a median age of 58 (49-63) years. Using TA, 69.8% ( $n = 67$ ) were classified as prerenal and 27.1% ( $n = 26$ ) as parenchymal, while with NA, the percentages were 52.6% ( $n = 51$ ) and 45.4% ( $n = 44$ ), respectively ( $p < 0.001$ ). There was a correlation between UI ( $P = 0.43$ ;  $p < 0.001$ ), FeNa and UD ( $P = -0.46$ ;  $p < 0.001$ ), and FeNa with NaU ( $P = 0.73$ ;  $p < 0.001$ ). The AUC of UD for classifying the mechanism of RI was lower than that of FeNa (0.71, 95% CI = 0.61-0.80 vs. 0.83, 95% CI = 0.74-0.90;  $p = 0.03$ ), and the latter was higher than that of FeUr (0.59, 95% CI = 0.48-0.69,  $p < 0.001$ ), with no difference regarding NaU (0.79, 95% CI = 0.69-0.86,  $p = 0.33$ ). There was moderate concordance between the presumptive diagnosis and the discharge diagnosis with TA [ $\kappa = 0.54$  (95% CI = 0.39-0.69);  $p < 0.001$ ] and NA [ $\kappa = 0.58$  (95% CI = 0.45-0.71);  $p < 0.001$ ], with no statistically significant difference between them ( $p = 0.84$ ). At discharge, 66.7% ( $n = 52$ ) of cases were interpreted as acute RF. **Conclusions.** The addition of UI to the diagnostic algorithm significantly changed the presumption of the mechanism of RF. However, it did not increase the concordance with the definitive diagnosis, despite the better diagnostic performance of FeNa compared to UD. While it highlights the need for further inclusion of patients, to date, there are no published studies evaluating the efficiency of using these UI compared to UD accompanied by clinical judgment and the rest of the information from a complete urine analysis.

**KEY WORDS.** Urine density, urinary indices, fractional excretion of urea, fractional excretion of sodium, renal failure, acute tubular necrosis.

## Introducción

La insuficiencia renal (IR) aguda es un motivo de internación y permanencia hospitalaria frecuente. En un estudio realizado entre 1992 y 2001 en pacientes hospitalizados, la IR aguda fue un diagnóstico al alta en 23,8/1000 pacientes, con una mortalidad de entre el 15,2% y el 32,6% (1). Mientras tanto, un estudio realizado en un hospital universitario de Buenos Aires en 2013 encontró un 26,9% de IR en los pacientes internados, de las cuales el 46,7% se desarrolló durante la internación (2). Es esperable que las estimaciones de la incidencia de IR aguda sean heterogéneas entre los estudios, ya que las definiciones de IR aguda son múltiples y han variado con los años (3,4).

Las guías actuales favorecen un diagnóstico sensible y temprano, al mismo tiempo que introducen el concepto de lesión renal aguda (5).

Clásicamente, en la literatura médica, se ha categorizado la IR según su mecanismo (prerenal o vascular, renal o intraparenquimatoso y posrenal u obstructiva) y por su duración (aguda o crónica) (6). La aproximación clínica para determinar lo anterior se realiza a través de la anamnesis y el examen físico, complementados por un análisis de orina completa. Ésta es una herramienta diagnóstica útil y no invasiva, que puede aproximar la capacidad del riñón de concentrar la orina, al mismo tiempo que evaluar el daño tubular/glomerular a partir de los hallazgos en el sedimento urinario.

La capacidad de concentrar la orina a través del análisis del análisis semicuantitativo de la densidad urinaria es una práctica habitual, presente en libros tradicionales de medicina (7).

Sin embargo, la misma puede estimarse por diversos métodos y el método de referencia es la osmolaridad urinaria (8), cuya medición requiere tecnología compleja, no disponible en la mayoría de los centros asistenciales. La densidad urinaria, en particular, es un estimador de la osmolaridad urinaria inadecuado ya que para el mismo valor de densidad urinaria se corresponde un amplio rango de valores de osmolaridad urinaria, lo que ha llevado a desaconsejar su uso (8).

Los índices urinarios (IU) –fracción excretada de sodio (FeNa) y la fracción excretada de urea (FeUr)– funcionan como medición de la capacidad de reabsorción de sustancias diana y como estimadores de la función tubular. A partir de su introducción, se comenzó a recomendar su utilización para definir el mecanismo de la IR aguda, en particular para diferenciar el prerrenal de la necrosis tubular aguda (9,10).

En escenarios controlados, donde se evaluó el FeNa de manera aislada para discriminar entre los mecanismos mencionados de IR, su sensibilidad y especificidad fue del 90% y 82%, respectivamente (11). Por otro lado, la FeUr está menos estudiada, con estimaciones variables de sensibilidad y especificidad (12,13). Sin embargo se ha postulado que estos podrían tener un rol limitado (14), en especial debido a la complejidad de los escenarios clínicos que se abordan en internación fuera de los escenarios controlados de los ensayos diagnósticos.

No obstante lo mencionado, el debate existente y la diversidad de metodologías disponibles, al día de hoy no hay estudios que evalúen la efectividad de la utilización de los IU en el algoritmo diagnóstico del mecanismo de la insuficiencia renal.

Por todo ello, el presente estudio se propone evaluar la efectividad de la utilización de los IU (nuevo algoritmo, NA) comparado con el juicio clínico asistido por una orina completa (algoritmo tradicional, AT) para la clasificación de la IR según su mecanismo, debido a la ausencia de estudios similares.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de efectividad clínica con evaluación longitudinal y prospectiva de adultos internados en el servicio de Clínica Médica de un hospital regional de Santa Fe que presentaron IR al ingreso o durante la internación. Se excluyó a los pacientes en quienes no fueron evaluados los parámetros bioquímicos de interés y aquellos que no brindaran su consentimiento. Se definió IR por los criterios KDIGO 2012 (5) la cual fue determinada por el médico tratante (responsable de la inclusión del paciente) y verificada por los investigadores. No hubo exclusiones debidas a diagnósticos erróneos de IR.

Se solicitó a los médicos tratantes (en todos los casos con dos o tres años de experiencia en clínica médica) que al mo-

mento del diagnóstico de IR les solicitaran a los pacientes un análisis de orina completa que incluyó: bioquímica habitual, sedimento urinario, ionograma urinario, urea y creatinina urinaria para el cálculo de los IU.

Se puso a disponibilidad de los médicos tratantes planillas estandarizadas en las cuales debían registrar datos clínicos básicos de los pacientes incluidos y su diagnóstico presuntivo referente al mecanismo y tiempo de evolución de la IR (construido con la anamnesis, examen físico y orina completa), manteniéndose ciego al ionograma e IU, lo cual se denominó AT.

En un segundo momento, se puso a disponibilidad del médico tratante el sodio urinario (NaU) y el cálculo de los IU, y se le solicitó que completara la planilla con su diagnóstico final del mecanismo y tiempo de evolución de la IR pos-IU, a lo cual se lo llamó NA. Si bien durante los 15 días previos al comienzo del estudio se puso a disponibilidad de los potenciales médicos tratantes bibliografía acerca de la utilización de los IU, no se protocolizó el punto de corte para su utilización e interpretación.

Para los fines del estudio, se utilizó el punto de corte de menor 1% de FeNa para prerrenal y menor 35% de FeUr para prerrenal.

Se utilizó como comparador el diagnóstico definitivo del mecanismo de la IR al alta hospitalaria. Se destaca que el diagnóstico al alta se construyó entre un grupo de al menos tres médicos tratantes del paciente durante su internación, cuyo responsable no es el médico que incluyó al paciente en el estudio y realizó las impresiones diagnósticas por el AT/NA. Se decidió utilizar esta metodología debido a la ausencia de un método de referencia disponible.

Se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes y se resguardó su confidencialidad.

Para el análisis estadístico, se expresaron las variables cualitativas como porcentajes y las variables cuantitativas como media +/- desvío estándar (DE) o mediana y percentilo 25/75, según correspondiera. Los principales análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS Statistics 27.0v. Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se comparó con el test de McNemar la clasificación presuntiva de la IR según su mecanismo, utilizando el AT con respecto al NA. Se evaluó la correlación entre los parámetros bioquímicos utilizando la prueba de Spearman. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de los marcadores bioquímicos por análisis ROC; y se compararon las áreas bajo la curva (AUC, su sigla en inglés) con el test de Hanley-McNeil (en MedCalc). Se comparó la concordancia ( $\kappa$  de Cohen) de ambos con el diagnóstico definitivo al alta hospitalaria, comparando los valores  $\kappa$  entre ambos con un test z (en R *commander*).

Las curvas ROC se graficaron con el software GraphPad Prism.

## Resultados

Se analizaron 97 casos de IR, 53,6% de sexo masculino, con una mediana de 58 (49-63) años.

Se identificaron comorbilidades en el 53,6% ( $n = 52$ ) de los pacientes; la diabetes fue la más frecuente (27,8% [ $n = 27$ ]). Recibieron terapia con diuréticos el 19,6% ( $n = 19$ ). La mediana de internación fue de 5 (0-11) días. La creatinina sérica fue 2,25 (3,4-1,6) mg/dl, urea: 0,84 (1,1-0,6) y NaU: 52 (85-32).

Utilizando el AT se clasificó al 69,8% ( $n = 67$ ) como prerrenal y al 27,1% ( $n = 26$ ) como parenquimatoso; mientras que con el NA los porcentajes fueron 52,6% ( $n = 51$ ) y 45,4% ( $n = 44$ ), respectivamente ( $p < 0,001$ ).

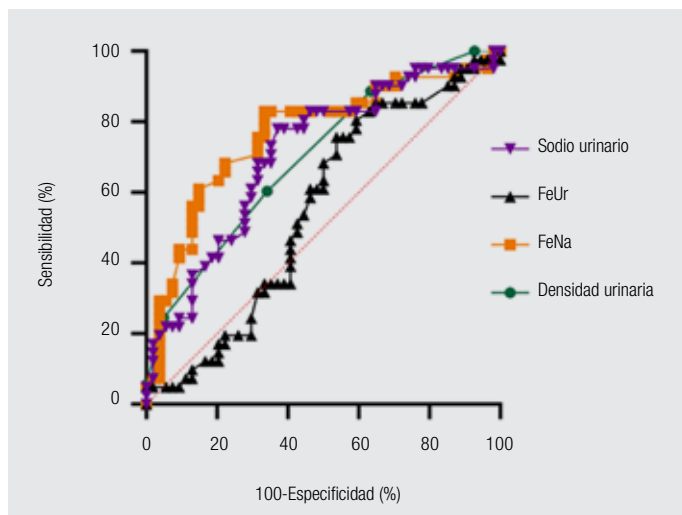
Se encontró correlación entre los IU ( $p = 0,43$ ;  $p < 0,001$ ), FeNa y DU ( $p = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ) y FeNa con NaU ( $p = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ).

El AUC de la DU para la clasificación del mecanismo de IR fue menor que la del FeNa (0,71, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,61-0,80 vs. 0,83, IC del 95%: 0,74-0,90;  $p = 0,03$ ) y esta última fue mayor que la del FeUr (0,59, IC del 95%: 0,48-0,69,  $p < 0,001$ ), sin diferencias respecto del NaU (0,79, IC del 95%: 0,69-0,86,  $p = 0,33$ ) (tabla 1, Fig. 1).

**TABLA 1. ÁREAS BAJO LA CURVA DE LA DENSIDAD URINARIA, SODIO URINARIO E ÍNDICES URINARIOS**

Variable	AUC	IC del 95%
DU	0,708	0,605 a 0,797
FeNa	0,829	0,737 a 0,899
FeUr	0,585	0,478 a 0,685
Na urinario	0,786	0,689 a 0,864

DU: densidad urinaria; FeNa: fracción excretada de sodio; FeUr: fracción excretada de urea; Na: sodio.



**Figura 1.** Curvas ROC de densidad urinaria, sodio urinario e índices urinarios.

Se obtuvo una concordancia moderada entre el diagnóstico presuntivo y el diagnóstico al alta con el AT [ $\kappa = 0,54$  (IC del 95%: 0,39-0,69);  $p < 0,001$ ] y NA [ $\kappa = 0,58$  (IC del 95%: 0,45-0,71);  $p < 0,001$ ], sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos ( $p = 0,84$ ).

Al alta se interpretó el 66,7% ( $n = 52$ ) como IR agudas.

## Discusión

Actualmente existe un debate sobre la recomendación de clasificar los episodios de IR según su mecanismo, debido a que se ha observado que una clasificación inadecuada de los mismos como prerrenales puede favorecer la sobrecarga hídrica iatrogénica de los pacientes (15).

Sin embargo, determinar el mismo permite al clínico un abordaje etiológico, al mismo tiempo que decidir la terapéutica adecuada.

Los avances en el campo de la fisiología han permitido desarrollar alternativas a los abordajes tradicionales. Sin embargo, a casi 40 años de la introducción de los IU, no hay estudios que evalúen su efectividad en la vida real para el diagnóstico del mecanismo de la IR, fuera de los escenarios controlados de los clásicos estudios diagnósticos.

Si bien desde una perspectiva bayesiana el examen complementario va a tener una utilidad sujeta a la probabilidad previa de tener la enfermedad (la cual depende en mayor medida del juicio clínico), pensamos que en el diagnóstico del mecanismo de la IR esto toma especial relevancia. Y se debe a que, si bien las recomendaciones actuales descartan la utilización de la densidad urinaria y promueven la utilización de los IU, en la vida real estos podrían cumplir un papel menor en la construcción diagnóstica, tanto por el peso de la probabilidad pre-test como por el complemento de los múltiples análisis presentes en un análisis de orina completo tradicional. Mientras tanto, la baja capacidad de la densidad urinaria para predecir la osmolaridad urinaria (lo que se debe principalmente a su medición semicuantitativa y de baja precisión) y su limitada capacidad diagnóstica aislada en ensayos controlados podrían ser menores en la vida real. Es por todo lo anterior que realizamos este estudio de efectividad antes-después de los IU, en el cual encontramos que el agregado del resultado de los IU cambió de manera significativa la impresión diagnóstica inicial de los médicos tratantes acerca del mecanismo involucrado en la IR. Sin embargo, esto no se asoció a una mayor concordancia con el comparador elegido (diagnóstico del mecanismo al alta).

La principal limitación del estudio, y de estudios similares (16), radica en la elección del comparador. Si bien se podría hipotetizar sobre el rol de algunas pruebas invasivas o metodologías complejas como estudios de referencia para definir el mecanismo por el cual se desarrolló la IR,

en la mayoría de los casos debemos conformarnos con el diagnóstico definitivo al alta hospitalaria realizado por médicos con experiencia. Esto tiene como beneficio el poder observar la evolución del cuadro y la respuesta a la terapéutica instaurada, a la luz de los exámenes complementarios disponibles y de la historia natural esperable para la IR según su mecanismo. Así también permite discernir entre pacientes con enfermedad renal crónica que pudieran haber sido interpretados en primera instancia como IR agudas de origen renal.

Se destaca en este trabajo la posibilidad de reposicionar los algoritmos tradicionales de abordaje diagnóstico del mecanismo de la IR, lo que deriva en una optimización de los recursos disponibles.

## Conclusión

La utilización de un nuevo algoritmo para el abordaje etiológico del mecanismo de la IR, agregando al proceso diagnóstico la utilización de los IU, cambió de manera significativa la impresión diagnóstica realizada por el médico tratante y no presentó una mayor concordancia con el diagnóstico definitivo al alta, comparado con el algoritmo tradicional.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer a las autoridades hospitalarias y a los integrantes del Servicio de Clínica Médica de la institución que participaron en la atención e inclusión de pacientes al estudio. [RAM](#)

## Referencias bibliográficas

- Xue JL, Daniels F, Star RA, et al. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1135-42
- Callegari CM, Pablo R, Laham G, Díaz C. Incidencia e impacto de injuria renal aguda comunitaria e intrahospitalaria en un hospital universitario de Buenos Aires. *Rev Nefrol Diálisis Traspl* 2017;37:13-20
- Biesen WV, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314-9
- Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2178-87
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-184
- Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003;289:747-51
- Álvarez ME. Semiología médica. Ed. Médica Panamericana, p. 1636
- Souza ACP, Zatz R, de Oliveira RB, et al. Is urinary density an adequate predictor of urinary osmolality? *BMC Nephrol* 2015;16:46
- Lima C, Macedo E. Urinary biochemistry in the diagnosis of acute kidney injury. *Dis Markers* 2018;2018:4907024
- Gottfried J, Wiesen J, Raina R, Nally JV. Finding the cause of acute kidney injury: which index of fractional excretion is better? *Cleve Clin J Med* 2012;79:121-6
- Abdelhafez M, Nayfeh T, Atieh A, et al. Diagnostic performance of fractional excretion of sodium for the differential diagnosis of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2022;17:785-97
- Pépin MN, Bouchard J, Legault L, Ethier J. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2007;50:566-73
- Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl [Internet]* 2011;15 [último acceso: 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794161/>
- Perazella MA, Coca SG. Traditional urinary biomarkers in the assessment of hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:167-74
- Patil VP, Salunke BG. Fluid overload and acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med* 2020;24(Suppl. 3):S94-7
- Espinel CH. The FeNa Test: use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA* 1976;236:579-81