

Índice

1. Enfermedad Renal Crónica.....	3
1.1. ¿Cuál es la definición de enfermedad renal crónica (ERC)?	3
1.2. ¿Debemos realizar el cribado de la ERC a la población general?	3
1.3. ¿Cómo se clasifica a los pacientes con ERC?	4
1.4. ¿Cuáles son las complicaciones asociadas a la ERC?	5
1.5. ¿El riesgo de complicaciones incrementa con la progresión de la enfermedad crónica?	6
1.6. ¿Cuándo deben ser derivados al nefrólogo los pacientes con ERC?	6
2. Marcadores bioquímicos para evaluación de la Función Renal	7
2.1. ¿Cuáles son los marcadores de daño renal?	7
2.2. ¿Cuál es el método recomendado para detectar la proteinuria?	7
2.3. ¿Es suficiente el valor de la creatinina sérica para evaluar la función renal?	7
2.4. ¿Debemos medir o estimar el valor del FG?.....	7
3. Utilización e interpretación de ecuaciones de estimación del FG	8
3.1. ¿Qué es la tasa de filtración glomerular?	8
3.2. ¿Cómo se mide el FG?.....	8
3.3. ¿Qué nos indica el FG?.....	8
3.4. ¿Por qué medir el FG como un indicador de la función renal?	8
3.5. ¿Por qué ajustamos el FG por el área de superficie corporal?	9
3.6. ¿Cómo varía el FG según la edad?	9
3.7. ¿Qué diferencia hay entre el aclaramiento de creatinina y el FG?	9
3.8. ¿Cuál es el método recomendado para la estimación del FG?	9
3.9. ¿Qué es la ecuación Cockcroft-Gault (C&G)?.....	10
3.10. ¿Qué es la ecuación MDRD-IDMS (“Modification of Diet in Renal Disease”)?.....	10
3.11. ¿Qué es la ecuación CKD-EPI?.....	11
3.12. ¿Qué ecuación debemos utilizar para estimar el FG?	12
3.13. ¿Cómo debemos expresar los resultados de creatinina y del FG estimado (FGe)? ..	12
3.14. ¿Siempre podemos estimar el FG?.....	12
3.15. ¿Cuándo hay que recoger orina de 24 horas para calcular el aclaramiento de creatinina?.....	13
3.16. ¿Qué es la cistatina C?	13
3.17. ¿Existen ecuaciones de estimación del FG basadas en cistatina C estandarizada? ..	14

3.18. En el diagnóstico o evaluación de la ERC, ¿cuándo se deben utilizar ecuaciones de estimación del FG basadas en cistatina?.....	14
4. Marcadores bioquímicos para la evaluación de la lesión renal.....	16
4.1. ¿Cómo se define la proteinuria?.....	16
4.2. ¿Qué es la albuminuria?	16
4.3. ¿Cuáles son los tipos de proteinuria?.....	16
4.4. ¿Qué magnitud biológica debe determinarse? (proteína frente a albúmina)	17
4.5. ¿Cuando consideramos proteinuria clínicamente significativa?	17
5. Bibliografía	19

1. Enfermedad Renal Crónica

1.1. ¿Cuál es la definición de enfermedad renal crónica (ERC)?

La ERC se define como “la presencia de alteraciones funcionales o estructurales del riñón con duración igual o superior a 3 meses y con repercusión para la salud del paciente”.

Los criterios diagnósticos de ERC incluyen la presencia de un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 mL/min/1.73m² o de marcadores de daño renal: albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario, anomalías detectadas por técnicas de imagen, alteración en electrolitos o en la función tubular, anomalías en la biopsia renal o historia de trasplante renal.

1.2. ¿Debemos realizar el cribado de la ERC a la población general?

La mayoría de guías clínicas proponen el cribado de la ERC en las poblaciones de alto riesgo como en pacientes con HTA, DM tipo 2 o enfermedad cardiovascular establecida. Así mismo, la mayoría de guías consideran la posibilidad de ampliar estos criterios a otros grupos de alto riesgo como por ejemplo:

- Personas mayores de 60 años.
- Obesidad (IMC>35 kg/m²).
- DM tipo 1 con más de 5 años de evolución.
- Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad renal.
- Enfermedades obstructivas del tracto urinario.
- Pacientes en tratamiento prolongado con fármacos neurotóxicos.
- Individuos con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Antecedentes de insuficiencia renal aguda.
- Pacientes con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes o neoplasias.

La mayoría de las guías internacionales y un documento de consenso español en el que han participado varias sociedades científicas, incluidas la SEN y la SEQC recomiendan hacer el cribado mediante la evaluación del FG y de la albuminuria al menos una vez al año (recomendación débil), recordando que el diagnóstico no debe basarse en una única determinación de FG y/o albuminuria y siempre debe confirmarse su persistencia durante un periodo superior a tres meses. Esto es debido a que los pacientes con ERC,

sobre todo en los primeros estadios, están frecuentemente sin diagnosticar porque la ERC es asintomática. El cribado de la ERC favorecerá la detección precoz de estos pacientes con ERC oculta lo que permitirá optimizar las posibilidades de tratamiento, retrasar la progresión de la enfermedad y disminuir la morbimortalidad.

1.3. ¿Cómo se clasifica a los pacientes con ERC?

La organización internacional Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ha establecido una clasificación de la ERC basada en categorías del FG, categorías de albuminuria (A1 a A3) y en la etiología de la ERC. La causa se establecerá según la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica o según un diagnóstico anatomopatológico observado o presunto.

Los valores y descripción para cada una de las categorías (tanto del FG y de la albuminuria) se exponen en las tablas siguientes:

Categoría de FG	FG (ml/min/1.73m ²)	Descripción
G1	≥ 90	Normal o elevado
G2	60 - 89	Descenso leve
G3a	45 - 59	Descenso leve – moderado
G3b	30 - 44	Descenso moderado – intenso
G4	15 - 29	Descenso intenso
G5	< 15	Fallo renal

Categoría de albuminuria	ACR		Descripción
	(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 3	< 30	Normal o incremento leve
A2	3 – 30	30 – 300	Incremento moderado
A3	> 30	> 300	Incremento intenso

A partir de los resultados de distintos estudios clínicos que incluyen individuos normales, individuos con riesgo de desarrollar ERC y pacientes con ERC, la organización internacional KDIGO ha establecido una nueva clasificación pronóstica de la ERC basada en los estadios de FG y de albuminuria:

PRONÓSTICO ERC SEGÚN FG Y ALBUMINURIA		CATEGORÍAS SEGÚN ALBUMINURIA (ACR)		
		A1	A2	A3
CATEGORIAS SEGÚN FG (mL/min/1,73m ²)		Normal-Leve <30 mg/g <3mg/mmol	Moderada 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Grave >300 mg/g >30 mg/mmol
G1	> 90			
G2	60 - 89			
G3a	45 - 59			
G3b	30-44			
G4	15-29			
G5	<15			

Los colores indican el riesgo relativo ajustado para mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal agudo, complicaciones específicas de la enfermedad renal y riesgo de progresión. En color verde: riesgo de referencia (no hay enfermedad renal si sólo existe un descenso del FG y no existen marcadores de lesión renal); en amarillo: riesgo moderado; en naranja: riesgo alto y en rojo: riesgo muy alto.

1.4. ¿Cuáles son las complicaciones asociadas a la ERC?

La ERC es el resultado de la pérdida de la función renal que puede, en algunos individuos, conducir a una enfermedad renal crónica terminal (ERCT) que requerirá tratamiento sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal) y en el mejor de los casos de un trasplante renal. Un paciente con enfermedad renal puede presentar complicaciones y comorbilidades que incluyen:

- Hipertensión.
- Malnutrición (balance metabólico negativo).
- Anemia.
- Alteraciones óseas y minerales (hiperfosfatemia, hipocalcemia y/o déficit de vitamina D).
- Hiperparatiroidismo secundario.
- Hipoalbuminemia.

- Dislipemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia).
- Enfermedad cardiovascular.
- Calcificación vascular.
- Neuropatía.
- Disminución de la capacidad para realizar actividades de la vida diaria.
- Menor calidad de vida.

La mayoría de estas complicaciones pueden ser prevenidas o retrasadas mediante un diagnóstico y tratamiento temprano.

1.5. ¿El riesgo de complicaciones incrementa con la progresión de la enfermedad crónica?

La prevalencia de las complicaciones aumenta conforme disminuye el FG por debajo de 60 mL/min/1.73m² (estadio 3 o superiores de ERC).

1.6. ¿Cuándo deben ser derivados al nefrólogo los pacientes con ERC?

Los pacientes con ERC deben ser derivados al nefrólogo si presentan:

- FGe < 30 ml/min/1,73 m² (excepto > 80 años sin progresión renal, albuminuria < 300 mg/g).
- Cociente albúmina/creatinina en orina > 300 mg/g.
- Deterioro agudo en la función renal (caída del FGe > 25 %) en menos de un mes, descartados factores exógenos (diarrea, vómitos, depleción por diuréticos en tratamiento con IECA o ARA II, o inhibidores directos de la renina).
- ERC e HTA refractaria al tratamiento (> 140/90 mmHg).
- Alteraciones en el potasio (> 5,5 mmol/L o < 3,5 mmol/L sin recibir diuréticos).
- Anemia: hemoglobina < 10,5 g/dL.
- Progresión renal (descenso del FGe >5 ml/min/1,73m²/ año de forma mantenida)
- Hematuria no urológica asociada a proteinuria.
- Disminución del FGe > 25 % en menos de un mes o un incremento de la concentración de creatinina en suero > 25 % en menos de un mes, descartados factores exógenos (diarrea, vómitos, depleción por diuréticos en tratamiento con IECA o ARA II, o inhibidores directos de la renina).

Las complicaciones de la ERC y el riesgo de desarrollar fallo renal son mayores entre los pacientes con estadios 4 y 5 de ERC.

2. Marcadores bioquímicos para evaluación de la Función Renal

2.1. ¿Cuáles son los marcadores de daño renal?

Se considera daño o lesión renal la presencia persistente (≥ 3 meses) de albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario, anomalías detectadas por técnicas de imagen, alteración en electrolitos o en la función tubular, anomalías en la biopsia renal o historia de trasplante renal.

2.2. ¿Cuál es el método recomendado para detectar la proteinuria?

Las Guías KDIGO recomiendan el cociente albúmina/creatinina (ACR) en la primera orina de la mañana. Se considera albuminuria a partir de un $ACR \geq 30$ mg/g (3 mg/mmol) y se establecen tres estadios de albuminuria (A1-A3).

2.3. ¿Es suficiente el valor de la creatinina sérica para evaluar la función renal?

No, la creatinina sérica no se debería utilizar como única prueba para evaluar la función renal, ya que concentraciones elevadas de creatinina en sangre se producen cuando ya hay una pérdida significativa de nefronas funcionales en el riñón. Se ha visto que incluso cifras de creatinina dentro del intervalo de referencia pueden corresponder a $FG < 60$ mL/min/1.73m². La medida de creatinina sérica deberá ir acompañada del FG, ya que este es la mejor herramienta para evaluar la función renal.

2.4. ¿Debemos medir o estimar el valor del FG?

El valor del FG varía en relación con la edad, sexo y masa corporal del individuo, situándose entre 90-140 mL/min/1.73m² en personas adultas jóvenes sanas. Para medir el FG se ha utilizado la depuración renal de diversas sustancias exógenas, considerándose como “gold-estándar” la inulina. Esto no es aplicable a la práctica diaria, por lo que habitualmente se estima el FG mediante ecuaciones obtenidas a partir de marcadores endógenos como la medida de la concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia. Estas ecuaciones son más exactas que la medida de la creatinina sérica aislada.

3. Utilización e interpretación de ecuaciones de estimación del FG

3.1. ¿Qué es la tasa de filtración glomerular?

La tasa de filtración glomerular (FG) es la suma de las tasas de filtración de todas las nefronas funcionantes del riñón.

3.2. ¿Cómo se mide el FG?

El FG no puede medirse directamente. El aclaramiento urinario o plasmático de un marcador de filtración ideal como la inulina, iotalamato o iohexol, son considerados el “gold standard” para medir el FG. Sin embargo, resulta difícil aplicarlo en la práctica clínica. En lugar de ello, niveles séricos de marcadores de filtración endógenos, como la creatinina, han sido utilizados para la estimación del FG (FGe), junto a medidas urinarias en determinadas ocasiones. No obstante, el valor de creatinina sérica por sí sola no es un marcador adecuado de la función renal.

3.3. ¿Qué nos indica el FG?

Se acepta que el FG es el mejor índice indicador de función renal. Podemos estimar el FG a partir de la creatinina sérica y otras variables como: sexo, peso, edad y raza.

- En individuos adultos se considera normal un $FG \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$.
- Un FG entre 60-89 mL/min/1.73m^2 sin daño renal puede ser normal en algunos individuos (como ancianos o niños).
- Un FG entre 60-89 mL/min/1.73m^2 durante tres meses o más, junto con daño renal (como proteinuria persistente) nos indica la presencia de enfermedad renal temprana.
- Un valor del FG inferior a 60 mL/min/1.73m^2 durante tres meses o más, es diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC).

3.4. ¿Por qué medir el FG como un indicador de la función renal?

El valor del FG y las variaciones que se producen en él con el tiempo son vitales para:

- La detección de la enfermedad renal
- Valorar progresión

- Tomar decisiones sobre pronóstico y tratamiento

Los valores de referencia del FG varían según la edad, sexo y el área de superficie corporal. En adultos jóvenes es aproximadamente 120-130 mL/min/1.73m² y disminuye con la edad. La disminución del FG precede al fallo renal, por lo que un FG persistentemente reducido es un criterio diagnóstico específico de ERC. Por debajo de un FG de 60 mL/min/1.73m² la prevalencia de complicaciones relacionadas con la ERC aumenta, así como el riesgo de enfermedad cardiovascular.

3.5. ¿Por qué ajustamos el FG por el área de superficie corporal?

La función renal es proporcional al tamaño del riñón, el cuál es proporcional al área de superficie corporal. La media del área de superficie corporal de un adulto joven es de 1.73 m². Ajustar por el área de superficie corporal es necesario cuando comparamos el FG estimado de los pacientes con los valores de FG estimado normal o los que definen cada uno de los estadios de ERC.

3.6. Cómo varía el FG según la edad?

El FG disminuye gradualmente con la edad, incluso en pacientes sin enfermedad renal. Sin embargo, parece haber una variación sustancial entre individuos y las razones de la disminución no están claras. Aunque la disminución del FG conforme aumenta la edad se considera parte del envejecimiento normal, una disminución del FG en la tercera edad es un factor predictor independiente de resultados adversos, como la muerte o enfermedades cardiovasculares. Además, una disminución del FG en los ancianos requiere un ajuste de dosis de fármacos con eliminación renal como en los pacientes con ERC.

3.7. ¿Qué diferencia hay entre el aclaramiento de creatinina y el FG?

El aclaramiento de creatinina sobreestima el FG porque la creatinina es secretada en el túbulo proximal además de filtrada en el glomérulo. El aclaramiento de creatinina puede ser medido a partir de la creatinina sérica y la creatinina excretada. La medida del aclaramiento de creatinina requiere la recogida de orina de 24 horas, lo cual resulta un inconveniente y suele realizarse incorrectamente. Medidas repetidas del aclaramiento de creatinina pueden disminuir estos errores.

3.8. ¿Cuál es el método recomendado para la estimación del FG?

Actualmente se recomienda estimar el FG a partir de la creatinina sérica mediante una ecuación. Hay diferentes ecuaciones para estimar el FG, entre las más utilizadas se encuentran: Cockcroft-Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) y CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration).

Estas ecuaciones obtienen una estimación del FG a partir de la concentración de creatinina sérica y variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia).

3.9. ¿Qué es la ecuación Cockcroft-Gault (C&C)?

La ecuación de C&G se desarrolló en el año 1973 para valorar el aclaramiento de creatinina a partir de una población de 236 individuos de edades comprendidas entre 18 y 92 años, mayoritariamente de sexo masculino y con un valor medio de aclaramiento de creatinina de 72,7 mL/min.

$$\text{Aclaramiento de creatinina} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina} \times 0.85 \text{ (si mujer)}$$

Edad en años, peso en kg y concentración sérica de creatinina en mg/dL.

Se expresa en mL/min, sin estandarizar por superficie corporal.

Esta ecuación ha sido utilizada durante muchos años, especialmente para valorar la función renal de cara al ajuste de fármacos nefrotóxicos.

Sin embargo, el método de medida de creatinina utilizado en el desarrollo de esta ecuación ya no se realiza en los laboratorios, ni tampoco las muestras de suero utilizadas están disponibles para poder comparar con resultados de creatinina obtenidos mediante métodos de medida estandarizados. No existe ninguna versión de esta fórmula obtenida a partir de métodos estandarizados. Por todo ello, en la actualidad, no se debe utilizar esta ecuación para valorar la función renal.

3.10. ¿Qué es la ecuación MDRD-IDMS (“Modification of Diet in Renal Disease”)?

Se trata de una ecuación desarrollada en el año 1999 a partir de una población de 1.628 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectados de ERC, a los que se realizó una medida del FG, mediante el aclaramiento con ¹²⁵I-Iotalamato, que presentó un valor medio de 40 mL/min/1,73 m².

$$\text{FG} = 175 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times 0.742 \text{ (si mujer)} \times 1.21 \text{ (si raza negra)}$$

Edad en años, concentración sérica de creatinina en mg/dL.

El FG estimado mediante MDRD se expresa en mL/min/1.73m²

3.11. ¿Qué es la ecuación CKD-EPI?

La ecuación CKD-EPI se desarrolló en el año 2009 a partir de una población de 8254 individuos, de ambos sexos, con predominio también de raza blanca y que incluía individuos con ERC (73%) pero también con DM (29%) y trasplantados renales (4%). A todos ellos se les midió el FG a partir del aclaramiento de aclaramiento con ^{125}I -Iotalamato, que presentó un valor medio de 67 mL/min/1,73 m².

Raza blanca:

Mujeres:

$$\text{Creatinina} \leq 0.7 \text{ mg/dL} \rightarrow \text{FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0.7 \text{ mg/dL} \rightarrow \text{FGe} = 144 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$$

Hombres:

$$\text{Creatinina} \leq 0.9 \text{ mg/dL} \rightarrow \text{FGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0.9 \text{ mg/dL} \rightarrow \text{FGe} = 141 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$$

Raza negra:

Mujeres:

$$\text{Creatinina} \leq 0.7 \text{ mg/dL} \rightarrow \text{FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0.7 \text{ mg/dL} \rightarrow \text{FGe} = 166 \times (\text{creatinina}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$$

Hombres:

$$\text{Creatinina} \leq 0.9 \text{ mg/dL} \rightarrow \text{FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{edad}}$$

$$\text{Creatinina} > 0.9 \text{ mg/dL} \rightarrow \text{FGe} = 163 \times (\text{creatinina}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{edad}}$$

Edad en años, concentración sérica de creatinina en mg/dL.

El FG estimado mediante CKD-EPI se expresa en mL/min/1.73m²

Tanto MDRD como CKD-EPI requieren que la concentración de creatinina se haya obtenido a partir de métodos con trazabilidad al método de referencia de espectrometría de masas-dilución isotópica (IDMS).

Ambas ecuaciones proporcionan una estimación similar del FG en individuos con valor del FG <60 ml/min/min. Sin embargo, CKD-EPI presenta una mayor exactitud para valores entre 60 y 90 ml/min/1,73 m², así como una mejor predicción en cuanto a mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de presentar ERC terminal.

3.12. ¿Qué ecuación debemos utilizar para estimar el FG?

Las guías sobre ERC KDIGO 2012, NICE 2014 y el Documento de Consenso elaborado por diferentes sociedades científicas españolas, incluyendo la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), recomiendan el uso de la ecuación CKD-EPI.

3.13. ¿Cómo debemos expresar los resultados de creatinina y del FG estimado (FGe)?

Los resultados de la medida de creatinina deben expresarse con una aproximación de dos decimales cuando se utilizan unidades convencionales (mg/dL) o sin decimales cuando se utiliza el sistema internacional ($\mu\text{mol/L}$).

Los resultados de la ecuación de estimación del FG deben ser expresados sin decimales y en $\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$.

Aquellos laboratorios que estimen el FG mediante la ecuación MDRD informarán los resultados numéricos sólo para valores inferiores a $60 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$; cuando los valores sean superiores se informarán como $> 60 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$.

Aquellos laboratorios que estimen el FG mediante la ecuación CKD-EPI informarán los resultados numéricos sólo para valores inferiores a $90 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$; cuando los valores sean superiores se informarán como $> 90 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$.

3.14. ¿Siempre podemos estimar el FG?

El uso de las ecuaciones para la estimación del FG es inadecuado en determinadas situaciones clínicas como son:

- Individuos con peso corporal extremo: $\text{IMC} < 19 \text{ kg/m}^2$ o $> 35 \text{ kg/m}^2$.
- Personas que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina) o con malnutrición.
- Alteraciones de la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis).
- Edad < 18 años.
- Enfermedad hepática grave, edema generalizado o ascitis.
- Mujeres embarazadas.

- Casos de fracaso renal agudo o de empeoramiento transitorio de la función renal en pacientes con ERC.
- Estudio de potenciales donantes de riñón.
- Ajustes de dosis de fármacos de elevada toxicidad y de eliminación renal.

En estas situaciones el estudio de la función renal debería realizarse mediante el aclaramiento de creatinina, con recogida lo más precisa posible de la orina de 24 horas, o bien con otro marcador de función renal como, la cistatina C.

3.15. ¿Cuándo hay que recoger orina de 24 horas para calcular el aclaramiento de creatinina?

De modo general el aclaramiento de creatinina no mejora la estimación del FG obtenido mediante una ecuación. Su uso debería limitarse a aquellas situaciones en que las ecuaciones basadas en creatinina son inexactas o cuando se requiere una valoración lo más exacta posible del FG y no se pueden realizar medidas directas a partir de marcadores exógenos.

3.16. ¿Qué es la cistatina C?

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular sintetizada por todas las células nucleadas del organismo. Es filtrada por el glomérulo y no se reabsorbe, aunque es mayoritariamente metabolizada en los túbulo por lo que no se encuentra en concentraciones significativas en orina y por tanto no se pueden realizar con ella medidas de aclaramiento.

La cistatina C ha despertado un gran interés como prueba para evaluar la función renal en determinadas situaciones ya que a diferencia de la creatinina, su concentración parece independiente de la masa muscular, la edad, el sexo o raza. Así, puede resultar útil en poblaciones con baja producción de creatinina como los niños, ancianos, pacientes con cirrosis, malnutrición, etc. No obstante situaciones como el hiper o hipotiroidismo, la administración de corticoides, los estados inflamatorios, así como la masa corporal (fundamentalmente la masa grasa, no la muscular) y la diabetes pueden condicionar las concentraciones de cistatina independientemente del estado del FG. La medida de la cistatina C ha demostrado su utilidad en la detección precoz de la alteración aguda de la función renal, especialmente en estadios iniciales en los que la elevación de este marcador precede en el tiempo a la elevación de las concentración de creatinina. Muchos trabajos abalan a esta proteína como un buen marcador de estimación del FG, queda por demostrar si realmente su utilización mejorará los cuidados del paciente.

Desde el año 2011 existe un material de referencia certificado, el ERM-DA471/IFCC, desarrollado por la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) y el Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM). Este material puede ser utilizado por las firmas comerciales para desarrollar reactivos que permitan la armonización de los valores de cistatina C obtenidos por diferentes métodos y en distintos laboratorios.

3.17. ¿Existen ecuaciones de estimación del FG basadas en cistatina C estandarizada?

Existen ecuaciones publicadas por el mismo grupo que elaboró la ecuación de CKD-EPI basada en creatinina. Algunas utilizan la medida de la concentración sérica de cistatina C y variables como la edad y el sexo (CKD-EPIcistatina) y otras incluyen además la medida de la concentración sérica de creatinina (CKD-EPIcreatinina-cistatina).

Todas ellas se han desarrollado a partir de una medida de cistatina C estandarizada.

CKD-EPI _{cistatina}			2012
Mujeres	Scis < 0.8 mg/L	$133 \times (\text{Scis}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{edad}} \times 0.932$	
	Scis > 0.8 mg/L	$133 \times (\text{Scis}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{edad}} \times 0.932$	
Hombres	Scis < 0.8 mg/L	$133 \times (\text{Scis}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{edad}}$	
	Scis > 0.8 mg/L	$133 \times (\text{Scis}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{edad}}$	
CKD-EPI _{creatinina-cistatina}			2012
Mujeres	Screa < 0.7 mg/dL y Scis < 0.8 mg/L	$130 \times (\text{Screa}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scis}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{edad}}$	
	Screa < 0.7 mg/dL y Scis > 0.8 mg/L	$130 \times (\text{Screa}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scis}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{edad}}$	
	Screa > 0.7 mg/dL y Scis < 0.8 mg/L	$130 \times (\text{Screa}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scis}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{edad}}$	
	Screa > 0.7 mg/dL y Scis > 0.8 mg/L	$130 \times (\text{Screa}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scis}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{edad}}$	
Hombres	Screa < 0.9 mg/dL y Scis < 0.8 mg/L	$135 \times (\text{Screa}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scis}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{edad}}$	
	Screa < 0.9 mg/dL y Scis > 0.8 mg/L	$135 \times (\text{Screa}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scis}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{edad}}$	
	Screa > 0.9 mg/dL y Scis < 0.8 mg/L	$135 \times (\text{Screa}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scis}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{edad}}$	
	Screa > 0.9 mg/dL y Scis > 0.8 mg/L	$135 \times (\text{Screa}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scis}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{edad}}$	

x 1.08 (raza negra)

3.18. En el diagnóstico o evaluación de la ERC, ¿cuándo se deben utilizar ecuaciones de estimación del FG basadas en cistatina?

Las últimas guías publicadas sobre ERC (KDIGO 2012, NICE 2014) sugieren la utilización de pruebas adicionales, como la estimación del FG basado en cistatina C o

que incluyan tanto la medida de creatinina como de cistatina C en aquellas circunstancias en que las ecuaciones basadas en creatinina son poco exactas.

También sugieren valorar la cistatina C como prueba de confirmación cuando el FGe mediante una ecuación con creatinina está entre 45 y 59 ml/min/1.73m² y no están presentes marcadores de lesión renal. Si el FGe a partir de cistatina C o de la combinación de creatinina-cistatina C es también < 60 ml/min/1.73m², se confirmará el diagnóstico de ERC. En caso contrario no se podrá catalogar de ERC.

4. Marcadores bioquímicos para la evaluación de la lesión renal

4.1. ¿Cómo se define la proteinuria?

En condiciones normales, un individuo sano elimina por la orina entre 40-80 mg de proteína/día. Aproximadamente unos 10-15 mg corresponden a albúmina y el resto está formado por la proteína de Tamm-Horsfall y por pequeñas cantidades de proteínas de bajo peso molecular. De modo general, se considera normal una excreción de proteína en orina inferior a 150 mg/24horas. El término proteinuria pues se debe utilizar para indicar la presencia de proteína en orina por encima de este valor.

4.2. ¿Qué es la albuminuria?

En individuos sanos la excreción de albúmina en orina es inferior a 30 mg/día. Se define albuminuria como la presencia de una excreción de albúmina superior a dicho valor. Cuando el espécimen empleado para su medida es una orina aleatoria, los resultados deben expresarse en forma de cociente entre la concentración de albúmina y creatinina en orina (ACR) con la finalidad de estandarizar las variaciones que se pueden producir en la concentración de albúmina debido al grado de hidratación.

4.3. ¿Cuáles son los tipos de proteinuria?

De modo general, si nos ceñimos a la proteinuria de origen renal, podemos hablar de dos tipos distintos de proteinuria: la proteinuria glomerular (PG) se produce como consecuencia de alteración estructural o funcional en la barrera de filtración y la proteinuria tubular (PT) que implica una alteración en el mecanismo de reabsorción de proteínas a nivel de la célula tubular renal.

La PG se caracteriza por la eliminación de albúmina y es la proteína mayoritaria en orina en la ERC secundaria a DM, enfermedad glomerular o HTA, causas mayoritarias de ERC en el adulto.

La PT se caracteriza por la presencia en orina de proteínas de bajo peso molecular (β_2 -microglobulina, α_1 -microglobulina,...) y denota la existencia de enfermedad túbulo-intersticial.

Otro tipo de proteinuria que debe destacarse es la ortostática o postural que aparece sólo en ortostatismo y desaparece cuando el individuo se sitúa en posición supina.

4.4. ¿Qué magnitud biológica debe determinarse? (proteína frente a albúmina)

Existe un consenso general entre las guías en que la valoración de la proteinuria debe realizarse a partir de la determinación de albúmina, en una muestra de orina aleatoria, preferentemente la primera de la mañana, y expresado como cociente albúmina/creatinina en orina (ACR).

Asimismo, todas las guías coinciden en que el análisis de proteína en orina carece de suficiente sensibilidad para identificar la presencia de nefropatía incipiente.

La recomendación de medir albúmina en lugar de proteínas en orina, se basa tanto en aspectos fisiopatológicos, clínicos como metodológicos. La albuminuria es un marcador más sensible y específico de cambios en la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular, es la proteína que aparece en la mayoría de enfermedades renales, es un signo precoz de ERC, en ocasiones aparece antes que el descenso del FG. También es un marcador precoz de complicaciones cardiovasculares, de mortalidad y de progresión de la enfermedad renal.

Desde el punto de vista metodológico, presenta mayor sensibilidad y precisión para concentraciones bajas y su medida está en proceso de estandarización. Diferentes organismos internacionales (NIST, IFCC, NKDEP) están trabajando en el desarrollo de un procedimiento de medida de referencia y en un material de referencia.

4.5. ¿Cuándo consideramos proteinuria clínicamente significativa?

Los criterios dependen de la magnitud (albúmina vs proteína), el tipo de espécimen (orina de 24 horas, muestra de orina aleatoria) y el tipo de unidades utilizadas en la expresión de los resultados.

MAGNITUD	(A1) Normal – incremento leve	(A2) Incremento moderado	(A3) Incremento intenso
ALBÚMINA (mg/24 h)	<30	30-300	>300
PROTEÍNAS (mg/24 h)	<150	150-500	>500
ACR (mg/mmol) (mg/g)	<3 <30	3-30 30-300	>30 >300

Comisión Función Renal SEQC

CPC (mg/mmol) (mg/g)	<15 <150	15-50 150-500	>50 >500
---------------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	---------------------------------

ACR: Cociente albúmina/creatinina en orina; CPC: Cociente proteína/creatinina en orina

5. Bibliografía

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.

Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care, 2014. NICE clinical guideline 182.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/chronic-kidney-disease-in-adults-assessment-and-management-35109809340613>

Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(2):243-62.

National Kidney Foundation: frequently asked questions about GFR estimates

https://www.kidney.org/sites/default/files/12-10-4004_FAQ-ABE.pdf

NKDPEP: frequently asked questions

<http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-communication-programs/nkdep/lab-evaluation/faqs/Pages/faqs.aspx>