



Fundación
J. L. Castaño

Para el desarrollo del Laboratorio clínico

**EDUCACIÓN CONTINUADA
EN EL LABORATORIO CLÍNICO**

Ed Cont Lab Clín; 28: 1 - 10

SEQC

2016-2017

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PEDIATRÍA.

Rosario Montañés Bermúdez.

Servei de Laboratoris. Fundació Puigvert. Barcelona.

Sílvia Gràcia Garcia.

Servei de Laboratoris. Fundació Puigvert. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La aparición de las guías de práctica clínica de la organización internacional Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) sobre diagnóstico y clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC) ha supuesto un avance en el conocimiento de los diversos aspectos de la enfermedad tanto en la población adulta como pediátrica.

En nuestro país, el Registro Pediátrico de Insuficiencia Renal Crónica muestra una prevalencia de ERC de 77 casos por millón de habitantes/año en población menor de 18 años, lejos de los valores observados en población adulta, siendo las principales causas las malformaciones nefro-urológicas, las enfermedades hereditarias y con menor frecuencia las de origen vascular y las glomerulopatías.

La ERC tiene una repercusión importante sobre el desarrollo tanto físico como cognitivo del niño. Los pacientes pueden presentar un amplio abanico de manifestaciones que incluyen: trastornos nutricionales y del crecimiento, alteraciones electrolíticas, osteodistrofia renal, anemia e hipertensión. Todo ello conlleva una elevada morbilidad, especialmente en las fases avanzadas de la enfermedad y una disminución de la calidad de vida debido a las frecuentes hospitalizaciones, la falta de resistencia al ejercicio físico secundaria a la anemia crónica, las restricciones dietéticas y el consumo importante de fármacos. Además, un porcentaje significativo de pacientes progresará a ERC terminal requiriendo tratamiento renal sustitutivo hacia los 20 años de edad, situación que se asocia a una mortalidad 30 a 150 veces superior a la población pediátrica general.

La evaluación de la función renal en el niño es esencial en circunstancias tales como la valoración de las enfermedades genéticas, las malformaciones congénitas nefro-urológicas, el ajuste de dosis de fármacos con estrecho margen terapéutico y eliminación renal y el seguimiento del trasplante renal. El diagnóstico precoz de una alteración de la función renal es

importante para identificar aquellas causas previsibles y/o reversibles de progresión, para evitar la aparición de ERC en la vida adulta.

DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA ERC

La ERC se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos 3 meses con repercusiones para la salud.

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, alteraciones hidroelectrolíticas o en la función tubular, anomalías detectadas por técnicas de imagen o en la biopsia renal e historia de trasplante renal.

La KDIGO ha establecido una clasificación de la ERC basada en 6 categorías según el valor del FG (Tabla 1).

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

Tabla 1: Clasificación en estadios de la ERC según el valor del filtrado glomerular.

Los mismos criterios de diagnóstico y clasificación en estadios del adulto son aplicables a la población pediátrica con las siguientes excepciones:

1. El criterio de FG < 60 mL/min/1,73m² no es aplicable a niños menores de 2 años ya que los valores de FG propios del adulto (120-140 mL/min/1,73m²) no se alcanzan en el niño hasta dicha edad. En este grupo se propone que el valor del FG -obtenido a partir de una medida directa, del aclaramiento de creatinina o mediante una ecuación de estimación- se compare con los valores de referencia de FG correspondientes a este grupo de edad. Si el valor del FG se sitúa entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo de la media del FG de referencia para su edad, se considera que existe una reducción moderada del FG y aquellos con más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media serán catalogados de disminución intensa del FG.
2. El criterio de duración mayor de 3 meses sólo es aplicable para niños de más de 3 meses de edad.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

La mejor manera de valorar la función renal es a partir de la medida del FG. Para ello se ha utilizado el aclaramiento renal o plasmático de diferentes sustancias (marcadores) endógenas o exógenas que deben cumplir una serie de requisitos: ser filtradas libremente por el glomérulo, no ser reabsorbidas ni secretadas por el túbulo renal, presentar concentraciones estables en plasma, no unirse a las proteínas plasmáticas, ser fisiológicamente inactivas y no presentar toxicidad en el caso de ser administradas.

Marcadores exógenos

La inulina reúne todas estas características y su aclaramiento renal es considerado como el "*gold-estándar*" para la medida del FG. Sin embargo, presenta numerosas limitaciones debidas a la dificultad de la recogida de orina en niños que todavía no controlan la micción o con trastornos urológicos y a los problemas técnicos asociados tanto a la administración de inulina, como a los métodos para su determinación. Una alternativa más simple, ya que no precisa de obtención de muestras de orina, es la determinación del aclaramiento plasmático de inulina mediante la inyección de un bolus simple o por infusión endovenosa continua.

Otros marcadores como el ^{125}I -iotalamato, el ^{51}Cr -ácido etilendiaminotetraacético (^{51}Cr -EDTA) y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ácido dietilentriaminopentaacético ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) por el hecho de ser sustancias radiactivas están desaconsejados en niños. Por ello, en los últimos años, se han introducido marcadores no isotópicos, como el iotalamato (contraste radiológico de bajo peso molecular) que es filtrado libremente a nivel glomerular, presenta una baja unión a proteínas plasmáticas (8 %) y secreción tubular (10 %) o el iohexol (contraste no iónico de baja osmolaridad) que no es secretado, metabolizado ni reabsorbido por el riñón, con menos de un 2 % de unión a proteínas plasmáticas y prácticamente nula eliminación extrarrenal.

En cualquier caso, la laboriosidad técnica y la incomodidad que representa para los pacientes, conlleva que el uso de estos marcadores exógenos no sea práctica clínica habitual y que solo se utilicen en aquellas circunstancias en que se requiera una medida exacta del FG como el ajuste de dosis de fármacos de elevada toxicidad.

Marcadores endógenos

La medida de la concentración de creatinina en suero o plasma es el método más usado para valorar la función renal. La creatinina es el producto del metabolismo de la creatina en el músculo. Su producción es proporcional a la masa muscular, lo que explica las diferencias de su concentración sérica en función de la edad, el sexo, el grupo racial y el estado nutricional.

La creatinina no cumple estrictamente con los requisitos de un marcador ideal y aunque se filtra libremente a nivel glomerular, debido a su pequeño tamaño y a que no se une a las proteínas plasmáticas, presenta una secreción activa a nivel del túbulo proximal que es variable y aumenta a medida que disminuye el FG. Ello da lugar a una sobreestimación del FG cuando se valora a partir del aclaramiento de creatinina.

La interpretación de los valores de concentración sérica de creatinina en niños requiere tener en cuenta la variación que se produce en relación a la edad y el sexo. El recién nacido presenta valores elevados, reflejo del paso de la creatinina materna a través de la barrera placentaria que descienden rápidamente durante los primeros días de vida para estabilizarse, durante el segundo a tercer mes y aumentar progresivamente, sin diferencias entre niños y niñas, hasta llegar a la adolescencia, periodo en el que los valores son más elevados en el sexo masculino. Esta variabilidad pone de manifiesto la necesidad que los laboratorios acompañen los resultados de la concentración sérica de creatinina de valores de referencia estratificados por edad y sexo.

Existen dos grupos de métodos para medir la creatinina, el método del picrato alcalino (Jaffe) y el enzimático. En la actualidad, la mayoría de los métodos comerciales presentan trazabilidad al procedimiento de medida de referencia de dilución isotópica-espectrometría de masas (IDMS). Sin embargo, continúa existiendo un problema de especificidad en los métodos de Jaffe debido a interferencias por sustancias presentes en el suero como la glucosa, las proteínas, el ácido ascórbico, los cetoácidos, el piruvato y el ácido úrico que reaccionan con el picrato (pseudocromógenos) produciendo una sobreestimación de la concentración de creatinina, mientras que concentraciones elevadas de bilirrubina, de hemoglobina fetal y de hemoglobina, presente en las muestras hemolizadas, enmascaran el color desarrollado por la reacción ocasionando una infraestimación de su concentración. La incorporación de un factor de corrección (métodos compensados) que han introducido algunos fabricantes de reactivos para minimizar estas interferencias no ha solucionado el problema, especialmente en el caso de niños pequeños en los que la aplicación de un factor de compensación fijo puede dar lugar a valores erróneamente bajos de creatinina en suero.

Los métodos enzimáticos presentan menos interferencias que los de Jaffe, aunque no están totalmente exentos de ellas. La mayoría de ellos cumplen las especificaciones internacionales de calidad analítica para concentraciones séricas de creatinina inferiores a 0,45 mg/dL (40 μ mol/L) que son las habituales en niños. Por todo ello, diferentes autores y sociedades científicas recomiendan la utilización de métodos enzimáticos para la medida de creatinina.

En el año 2008 el Comité on Reference Intervals and Decision Limits de la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) publicó valores de referencia de creatinina pediátricos aplicables a los métodos de rutina con trazabilidad al método de referencia de IDMS (Tabla 2). Existen pocos estudios sobre valores de referencia de creatinina en neonatos y la mayoría de ellos han utilizado métodos no enzimáticos, incluyen pocos casos y criterios de selección no adecuados.

El aclaramiento de creatinina requiere la recogida de orina durante un periodo estandarizado de tiempo (generalmente 24 horas) siendo sus principales limitaciones la sobreestimación del FG como consecuencia de la secreción tubular de creatinina (mayor a medida que disminuye el FG) y la dificultad e incomodidad que representa la obtención de orina en niños pequeños o con problemas de incontinencia.

Grupo de edad	n	Percentil 2,5 μmol/L (mg/dL)	Percentil 97,5 μmol/L (mg/dL)
Neonatos pretérmino 0-21 días	58	29 (0,32)	90 (1,01)
Neonatos a término 0-14 días	69	22 (0,25)	73 (0,82)
2 meses a <1 año	41	11 (0,12)	34 (0,38)
1 a <3 años	45	15 (0,17)	30 (0,34)
3 a <5 años	41	21 (0,24)	34 (0,38)
5 a <7 años	43	26 (0,29)	40 (0,45)
7 a <9 años	46	31 (0,35)	46 (0,52)
9 a <11 años	47	35 (0,39)	53 (0,60)
11 a <13 años	42	39 (0,44)	59 (0,66)
13 a <15 años	38	41 (0,46)	65 (0,73)

Tabla 2: Intervalos de referencia de la concentración de creatinina en suero para métodos de medida estandarizados (Adaptado de Ceriotti F, *Clin Chem* 2008; 54: 559-66).

En los últimos años, se ha valorado la idoneidad de diferentes moléculas como la β_2 -microglobulina, la β -traza proteína o la cistatina C para la valoración de la función renal, destacando esta última.

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular producida de forma constante por todas las células nucleadas, filtrada a nivel glomerular, reabsorbida y catabolizada por las células del túbulo proximal, por lo que, en ausencia de anomalías de la función tubular, no aparece en orina. A diferencia de la creatinina, la cistatina C no atraviesa la placenta por lo que es un reflejo de la función renal neonatal, especialmente en las primeras 72 horas de vida. Su concentración en suero es más elevada en el momento del nacimiento y disminuye progresivamente durante los siguientes 12-18 meses, momento a partir del cual permanece estable. No está influenciada por la masa muscular o la ingesta proteica, aunque el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, el hipertiroidismo, el tratamiento con tiroxina y concentraciones elevadas de proteína C reactiva están asociadas a un incremento en su concentración sérica. Varios estudios han demostrado la mayor sensibilidad de la cistatina C frente a creatinina para detectar una reducción del FG y es el marcador de elección en niños con alteración de la masa muscular, espina bífida, enfermedades neuromusculares, anorexia nerviosa o cirrosis hepática.

La cistatina C puede medirse mediante inmunoensayos nefelométricos o turbidimétricos. Las discrepancias en los resultados obtenidos son consecuencia del tipo de método utilizado (los turbidimétricos producen resultados hasta un 30 % más elevados), de las diferencias

en la especificidad de los anticuerpos y de los materiales de calibración utilizados. En el año 2010 el IFCC Working Group for the Standardisation of Cystatin C en colaboración con el Institute for Reference Materials and Measurements, anunciaron la disponibilidad del material de referencia certificado ERM-DA471/IFCC. Desde entonces, la mayoría de firmas de diagnóstico *in vitro* están utilizando este material para calibrar sus métodos de medida comerciales. La estandarización consigue la armonización de los resultados de cistatina C obtenidos por los distintos laboratorios clínicos e implica que valores de referencia, como los recientemente publicados por la Canadian Laboratory Initiative on Paediatric Reference Intervals (CALIPER), puedan ser utilizados de forma generalizada (Tabla 3).

Grupo de edad	n	Intervalo (mg/L)
< 1 mes	100	1.49 -2.85
1 mes a < 5 mes	46	1.01-1.92
5 meses a <1 año	98	0.75-1.53
1 año < 2 años	56	Niños 0.77-1.85
		Niñas 0.60 -1.20
2 a < 19 años	529	0.62 -1.11

Tabla 3: Intervalos de referencia de la concentración de cistatina C en suero para métodos de medida estandarizados (Adaptado de Kelly J, *Clinica Chimica Acta* 2015; 450:196–202).

Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular

Con objeto de mejorar la evaluación de la función renal se han desarrollado diferentes ecuaciones que obtienen una estimación del FG a partir de la concentración sérica de creatinina, cistatina C o ambas y de variables como la edad, el sexo y la talla (Tabla 4).

Las más utilizadas son la ecuación de Schwartz y la de Counahan-Barratt ambas publicadas en 1976 e incluyen la concentración sérica de creatinina, la talla y una constante (k) cuyo valor depende de la edad, del método utilizado en la determinación de creatinina y del procedimiento de referencia utilizado para medir el FG.

La ecuación de Schwartz ha sido la más utilizada en las últimas décadas. Debido a la variación del método de medida de creatinina utilizado por los distintos laboratorios, el valor de la constante (k) requería una corrección que habitualmente no se ha realizado. La incorporación en los últimos años de procedimientos de medida con trazabilidad a IDMS y en especial de los métodos enzimáticos, ha implicado la sobreestimación (20-40 %) del valor del FG obtenido a partir de la ecuación de Schwartz. Así, en el año 2009 este mismo autor publicó una nueva ecuación, conocida como Schwartz-*bedside* o Schwartz-IDMS obtenida a partir de una población de 349 niños de entre 1 y 16 años de edad con ERC (FG entre 15 y 75 mL/min/1,73/m²), utilizando el aclaramiento plasmático de iohexol como método

de referencia del FG y un método de medida de creatinina enzimático con trazabilidad a IDMS, en que se recalcula el valor de la "k". Esta ecuación ha sido posteriormente validada en otras poblaciones de niños con y sin alteraciones de la función renal, utilizando métodos de medida de creatinina tanto enzimáticos como de Jaffe y otros métodos de referencia para medir el FG.

La inclusión de la talla es un obstáculo para la implementación de la ecuación Schwartz-IDMS de forma generalizada en los informes de laboratorio; por ello, algunos autores han desarrollado ecuaciones independientes de la talla, como la ecuación de Pottel que utiliza el valor de la mediana de la concentración de creatinina en suero específico para cada intervalo de edad .

Basadas en la concentración sérica de creatinina		
<i>Métodos de medida de creatinina NO estandarizados</i>		
Schwartz, 1976	k x (talla/Cr)	k= 0,55 niños 2-12 años k= 0,7 niños entre 13 y 21 años k= 0,55 niñas 2-21 años k= 0,45 niños < 1año nacidos a término k= 0,33 niños <1 año nacidos pretérmino
Counahan-Barratt, 1976		0,43 x (talla/Cr)
<i>Métodos de medida de creatinina estandarizados</i>		
Schwartz-IDMS (<i>bedside</i>), 2009		0,413 x (talla/Cr)
Pottel, 2012		107.3/(Cr/Q) Q: 0,0270 x edad + 0,2329
Basadas en la concentración sérica de cistatina C (métodos estandarizados)		
Berg, 2015		91 x CisC ^{-1,213}
Grubb, 2014		130 x CisC ^{-1,069} x edad ^{-0,117} -7
Basadas en la concentración sérica de creatinina y cistatina C (métodos estandarizados)		
Cehade, 2014		Mujeres: 0,42 x (talla/Cr) -0,04 (talla/Cr) ² -14,5 x CisC +0,69 x edad +18,25 Varones: 0,42 x (talla/Cr) -0,04 (talla/Cr) ² -14,5 x CisC +0,69 x edad + 21,88

Cr: Concentración sérica de creatinina (mg/dL)
CisC: Concentración sérica de cistatina C (mg/L)
Talla: cm
Edad: años

Tabla 4: Ecuaciones de estimación del FG pediátricas .

La ecuación de Schwartz-IDMS es, en la actualidad, la recomendada tanto por las guías KDIGO 2012 como por el Documento de Consenso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular y de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica.

Las ecuaciones para la estimación del FG utilizadas en adultos (MDRD, CKD-EPI) no deben ser aplicadas en población de menos de 18 años ya que todas sobreestiman el valor del FG. Tampoco deben utilizarse ecuaciones basadas en creatinina cuando la función renal no es estable, como sucede en el fracaso renal agudo, ni tampoco en niños con desviaciones importantes del índice de masa corporal, amputaciones, paraplejia, enfermedades musculares o neuromusculares y con malnutrición importante.

También existen ecuaciones basadas en la concentración sérica de cistatina C. Estas ecuaciones son más simples que las elaboradas a partir de creatinina debido a que no incluyen datos antropométricos. Los diferentes procedimientos de medida, calibradores, poblaciones utilizadas en el desarrollo de las ecuaciones y modelos matemáticos usados en la generación de las mismas, hacen que solo sean aplicables en aquellas poblaciones de características similares y que no se puedan aplicar de modo generalizado. En la actualidad, existen dos ecuaciones (Grubb, 2014 y Berg, 2015) obtenidas a partir de la medida de cistatina C estandarizada frente al material de referencia ERM-DA471/IFCC.

Finalmente, algunas ecuaciones pediátricas combinan creatinina y cistatina C con la finalidad de minimizar las fuentes de error que afectan a cada uno de estos marcadores. De todas las publicadas, solamente la ecuación de Chelade (2014) se ha obtenido utilizando métodos de medida estandarizados, tanto de creatinina como cistatina C.

Diferentes estudios de validación de estas ecuaciones combinadas frente a las que utilizan un único marcador, indican una mayor exactitud y precisión respecto a la medida directa del FG con un marcador exógeno.

Las últimas guías publicadas sobre ERC (KDIGO 2012, NICE 2014) sugieren valorar, en adultos, una ecuación basada en cistatina C como prueba de confirmación cuando el FG estimado mediante una ecuación con creatinina se sitúe entre 45 y 59 mL/min/1.73m² y no estén presentes marcadores de lesión renal. Si el FG 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. Esta recomendación es el resultado de múltiples estudios que indican que esta estrategia mejora la clasificación pronóstica respecto al riesgo de aparición de complicaciones de la ERC (mortalidad global, mortalidad cardiovascular y progresión a enfermedad renal crónica terminal). Hasta la fecha no hay evidencias que soporten la realización de esta recomendación en población pediátrica.

CONCLUSIÓN

Las ecuaciones de estimación del FG constituyen una herramienta importante para detectar y valorar la progresión de la ERC en niños. La estimación del FG mediante una ecuación es, a menudo, el primer paso en la evaluación de la función renal por parte de pediatras y nefrólogos y es fundamental en la toma de decisiones para indicar exploraciones complementarias. Estas ecuaciones deben de ser lo más exactas y precisas posible para que permitan identificar todos aquellos niños con ERC. Para ello es imprescindible la utilización de métodos de medida estandarizados, de alta especificidad y calidad analítica como son los métodos enzimáticos para la medida de la creatinina o métodos estandarizados frente al material de referencia certificado en el caso de la cistatina C.

La ecuación de Schwartz-IDMS (2009) es, en la actualidad, la recomendada para la población pediátrica en sustitución de la anterior fórmula de Schwartz (1976) que se derivó utilizando un método de medida de creatina en suero no estandarizado. Sin embargo, la dificultad que representa el conocimiento de la talla para la utilización de esta ecuación, su infraestimación para valores elevados del FG y los inconvenientes propios del uso de la creatinina en determinadas situaciones clínicas ha dado lugar a la publicación de nuevas ecuaciones que requieren de estudios de validación para considerar su aplicación de forma generalizada.

BIBLIOGRAFIA

- **Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L.** Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:552-60.
- **Cerioti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queralto J, Kairisto V, Panteghini M.** Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem* 2008;54:559-66.
- **Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW.** Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin Chem* 2009;55:549-58.
- **Delanghe JR.** How to estimate GFR in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:714-6.
- **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.** KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150
- **Montañés Bermúdez R, Gràcia Garcia S, Fraga Rodríguez GM, Escribano Subias J, Diez de los Ríos Carrasco MJ, Alonso Melgar A, et al.** Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *An Pediatr (Barc).* 2014;80:326.e1-326.e13

- National Kidney Disease Education Program. Considerations for Pediatric Patients <<http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-communication-programs/nkdep/lab-evaluation/gfr-calculators/children-conventional-unit/Pages/default.aspx>> (16-2-2016)
- **Pottel H, Hoste L, Martens F.** A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:973-9
- **Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al.** New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;20(3):629-37.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Octubre 2016 (recibido para publicación Abril 2016).