



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

EL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Carlos Carvajal Carvajal¹

RESUMEN:

La Enfermedad renal crónica (CKD) se define como la presencia de anomalías en la estructura o función renal por más de tres meses y es normalmente detectada utilizando la GFR estimada y/o la albuminuria.

La tasa de filtración glomerular (GFR) es considerada como el mejor indicador de la función renal en la práctica clínica y su medición utilizando el aclaramiento urinario o plasmático de marcadores de filtración exógenos se considera el estándar de oro. En la práctica clínica la medición del GFR por estos métodos no es práctica y es costosa. Debido a eso el aclaramiento de creatinina es ensayado normalmente utilizando diferentes ecuaciones: MDRD y CKD-EPI. La ecuación CKD-EPI creatinina-cistatina para estimar la GFR muestra mejor desempeño que las otras ecuaciones que solo usan creatinina o cistatina por separado.

PALABRAS CLAVE:

Enfermedad renal crónica, Creatinina, Cistatina C, Tasa de filtración glomerular.

ABSTRACT:

Chronic kidney disease (CKD) is defined as abnormalities of kidney structure or function for more than three months and it is usually detected using estimated GFR and/ or albuminuria.

Glomerular filtration rate (GFR) is accepted as the best indicator of kidney function in clinical practice, and its measurement using urinary or plasma clearance of exogenous filtration markers is considered the gold standard. In clinical practice, measuring GFR by these methods is impractical and expensive. Therefore creatinine clearance is usually assessed by different equations: MDRD and CKD-EPI. GFR-estimating equation CKD-EPI creatinine-cystatin shows better performance than other equations using creatinine or cystatin alone.

KEY WORDS:

Chronic kidney disease, Creatinine, Cystatin C, Glomerular filtration rate

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad renal crónica (CKD) es un importante problema de salud pública y su prevalencia va en aumento, especialmente a mayor edad. Su presencia se relaciona con un riesgo elevado de insuficiencia renal crónica terminal, de enfermedad cardiovascular y de muerte¹. El manejo y tratamiento de cada paciente con CKD implica un alto costo económico para la sociedad.

1. Microbiólogo, Especialista en Química Clínica. Hospital de Guápiles. Correo electrónico: ccarvajal313@yahoo.com
Recibido para publicación 30/11/15

Aceptado 22/01/16



Este trabajo tiene como objetivo la revisión de la CKD: definición, características y su diagnóstico de laboratorio.

DEFINICIÓN DE LA CKD

La Enfermedad renal crónica (CKD) se define como la presencia de anomalías en la estructura o función del riñón por más de tres meses, con implicaciones para la salud².

Los criterios o los marcadores para diagnosticar la CKD son de dos tipos: marcadores de daño renal y la tasa de filtración glomerular (GFR) disminuida.

La CKD está asociada a un amplio abanico de alteraciones deletéreas en las funciones metabólicas y fisiológicas incluyendo el empeoramiento y la eventual falla en la función renal, anomalías en los lípidos, malnutrición, anemia, deficiencia de la vitamina D, anomalías en los electrolitos, resistencia a la insulina, disfunción del músculo esquelético con una tolerancia reducida al ejercicio, acumulación de toxinas urémicas, acidosis metabólica, decrecimiento significativo de la masa magra y caquexia. Además la CKD se asocia a un riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa^{3,4}.

Las principales causas de la CKD son la diabetes y la hipertensión en los adultos, mientras que en los niños son los desórdenes renales heredados o congénitos⁽⁵⁾. Sin importar la causa original del daño renal, el establecimiento de la CKD inicia una serie de eventos que llevan a una vía final común donde el daño renal pre-terminal progresa a la falla renal. El término progresión renal se refiere al decline progresivo de la función renal. Algunos pacientes con CKD tienen una función renal estable por años, otros declinan rápidamente⁶.

CRITERIOS PARA DIAGNOSTICAR LA CKD

Los criterios para diagnosticar esta enfermedad son objetivos y puede hacerse por medio de pruebas de laboratorio sin identificar la causa de la enfermedad. Se requieren dos tipos de marcadores para diagnosticar la CKD: de daño renal o de función renal^{7,8}.

En los marcadores de daño renal se ubican: albuminuria (medida como tasa de excreción renal de albúmina ≥ 30 mg/24 horas; relación albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g)⁹⁻¹¹, anomalías en el sedimento urinario, anomalías electrolíticas o de otro tipo debido a desórdenes tubulares, anomalías detectadas por histología, anomalías estructurales detectadas por imágenes o historia de trasplante renal². En el caso de los marcadores se requiere como mínimo la presencia de uno de ellos por más de 3 meses para el diagnóstico de CKD.

El marcador de función renal por excelencia es la tasa de filtración glomerular (GFR). La GFR es uno de los componentes de la función excretora y actualmente se considera como el mejor índice global de la función renal porque se encuentra reducido después de un daño estructural amplio y la mayoría de las otras funciones renales disminuyen en paralelo con la GFR en la CKD¹². Se ha determinado que un valor < 60 ml/min/ 1.73 m² por más de 3 meses implica CKD y representa un riesgo aumentado de empeoramiento de la función renal, progresión a falla renal y muerte prematura por eventos cardiovasculares en pacientes con CKD¹³.

MEDICIÓN DE LA GFR

Tanto para la detección o diagnóstico de la CKD, como para clasificar la CKD en 5 estadios es necesaria la estimación de la GFR y la cuantificación de la albuminuria^{1,14}. Adicionalmente la GFR es útil para la evaluación de los pacientes con CKD, para prevenir el deterioro renal y sus complicaciones, corregir la dosis de drogas que son eliminadas vía renal y evitar una potencial toxicidad por drogas y para el manejo de pacientes con CKD¹⁵.



La GFR no puede ser medida directamente en humanos, pero puede ser determinada midiendo el aclaramiento plasmático de un marcador de filtración en la orina. Un marcador de filtración perfecto debe cumplir varios requisitos: ser fisiológicamente inerte, no unirse a proteínas, ser filtrado libremente por el glomérulo (bajo peso molecular), no ser secretado o reabsorbido tubularmente, ni ser metabolizado por el riñón¹⁶. Un marcador ideal debe ser producido endógenamente a una tasa constante, independientemente de la raza, sexo, peso y del estado de salud. Existe un número de sustancias que se pueden utilizar como marcadores exógenos (inulina, EDTA, DTPA, iotalamato y el iohexol) o endógenos (creatinina y cistatina C) de filtración renal¹⁷.

Las técnicas que utilizan los marcadores exógenos son costosas y laboriosas y por ello no pueden ser utilizadas para calcular el GFR y por eso se han desarrollado técnicas con marcadores endógenos.

La creatinina surgió como alternativa, pero también presenta varios inconvenientes pues su producción es altamente heterogénea entre individuos y su secreción tubular varía entre poblaciones. Variables como la edad, el sexo y la etnicidad influyen sobre el valor de creatinina detectado. Además, como un producto final del recambio muscular su producción se incrementa en proporción con la masa muscular, la actividad física, la dieta de carne consumida¹⁸. En pacientes que presentan una masa muscular anormalmente alta o baja el uso de fórmulas que contengan el valor de creatinina no es recomendable¹⁹. La secreción tubular de creatinina puede ocasionar un sobreestimación de la GFR. Adicionalmente el grado de secreción tubular puede ser afectado por la medicación^{17,20}. Otro problema asociado a la medición de creatinina es la interferencia causada por sustratos diferentes a la creatinina y que reaccionan durante el ensayo de la misma, causando una sobreestimación de la concentración de la creatinina, especialmente a valores bajos de la misma²¹. No obstante, para superar muchas de las limitaciones del uso de la creatinina en las ecuaciones para estimar la GFR se incluyen variables como edad, sexo, raza y la medida del tamaño corporal²².

Más recientemente se está implementando el uso de la proteína Cistatina C para medir la GFR. Las Cistatinas son proteínas inhibidoras de las proteasas de cisteína, que pertenecen a la superfamilia de las Cistatinas y específicamente la Cistatina C pertenece a la familia 2 de esta superfamilia²³. La Cistatina C presenta varias características que la hacen servir como un nuevo marcador de la GFR: es producida y secretada a una tasa constante por la mayoría de las células nucleadas y es filtrada libremente por el glomérulo debido a su pequeño tamaño. La Cistatina C no es secretada por los túbulos renales, aunque sí es reabsorbida y catabolizada, de manera que no retorna a la sangre⁽²⁴⁾. A diferencia de la creatinina la producción de Cistatina C no es afectada por la masa muscular, o por la dieta y permanece constante. Los niveles de Cistatina C no son influidos por la edad, el sexo, la dieta o la masa muscular^(25,26). Su concentración es casi totalmente dependiente de la GFR y la relación de Cistatina sérica a la GFR medida directamente parece estar menos influenciada por las características demográficas y el estado de salud que la creatinina⁽²⁷⁾. No obstante en la literatura se cita que bajo ciertas situaciones clínicas, la Cistatina C puede presentar un sesgo como marcador de la función renal, tal como entre pacientes con un rápido recambio celular, con enfermedad tiroidea no controlada o usando grandes dosis de corticosteroides^{18,19}.

Clásicamente la muestra ideal para medir la GFR era una orina de 24 horas que se utilizaba para determinar el aclaramiento de creatinina. No obstante, el inconveniente del tiempo de recolección que hacía difícil conseguir una toma correcta llevó al desarrollo de fórmulas para calcular una GFR estimada (eGFR) a partir de valores en sangre²⁸. De este modo surgen varias ecuaciones, siendo las más populares la MDRD y la CKD-EPI.

Ecuación MDRD

La ecuación del estudio MDRD fue desarrollada en 1999 utilizando un ensayo de creatinina no estandarizado (MDRD) y que fue posteriormente mejorada utilizando un ensayo con una creatinina que podía ser trazado a un método de referencia (MDRD-IDMS).

Sin embargo la ecuación de MDRD presenta una serie de limitaciones a consecuencia de la población utilizada para su desarrollo. A causa de que fue desarrollada en una población con CKD, esta ecuación subestima la GFR a valores altos (GFR > 90 ml/min/1.73 m²^{17,29}). La ecuación MDRD funciona mejor en personas con un daño renal leve.



El grupo CKD-EPI desarrolló en 2009 una ecuación para minimizar los errores de la ecuación MDRD. Fue confeccionada a partir de una población de 8254 personas con y sin CKD en 10 estudios y utilizando un ensayo estandarizado o trazable¹. Esta nueva ecuación es más exacta que la MDRD, especialmente a valores elevados de GFR²¹, minimizando el sobrediagnóstico de CKD al utilizar la fórmula de MDRD³⁰. La ecuación CKD-EPI es tan exacta como la MDRD en el subgrupo con una GFR_e < 60 ml/min/1.73 m² y sustancialmente más exacta en el subgrupo con una GFR_e > 60 ml/min/1.73 m²¹⁶.

Posteriormente el consorcio CKD-EPI desarrolló dos ecuaciones más, una incorporando la Cistatina C en lugar de la creatinina (CKD-EPI_{Cys}), por todas las ventajas citadas anteriormente, y la otra incorporando ambos marcadores (CKD-EPI_{Cre-Cys}) para estimar mejor la eGFR. El uso de la Cistatina C requirió previamente su estandarización por medio de un material de referencia¹⁵.

Todas las ecuaciones citadas (MDRD, CKD-EPI y sus variantes) incorporan variables como la edad, el sexo, la etnia (negros vs no negros), aunque para las ecuaciones basadas en Cistatina C no se requiere datos de etnia²⁵.

En diferentes estudios comparando las ecuaciones MDRD y CKD-EPI se ha observado que ambas ecuaciones tienen una exactitud similar para valores eGFR < 60 ml/min/1.73 m², mientras que para valores mayores a ese dato la CKD-EPI presenta mayor exactitud^{1, 16, 31, 32}. Adicionalmente la ecuación MDRD tiende a subestimar la función renal obteniéndose valores menores de eGFR^{14, 29, 33}. Esto último tiene gran importancia porque debido a esta subestimación de la función renal con la ecuación MDRD se obtienen mayores prevalencias de CKD.

Finalmente, al comparar las ecuaciones MDRD, CKD-EPI_{Creatinina}, CKD-EPI_{Cistatina C} y CKD-EPI_{Creatinina-Cistatina C} se obtiene que la ecuación que combina o utiliza ambos marcadores (creatinina y Cistatina C) es la que tiene mayor precisión y exactitud en el cálculo de la eGFR y esta mejora se observaba también en aquellos pacientes con un IMC < 20, un subgrupo con eGFR basados en la creatinina poco exactos³⁴. Además el uso de la Cistatina C en combinación con la creatinina aumenta la asociación entre la eGFR el riesgo de muerte y el riesgo de llegar a enfermedad renal terminal^{25, 35}.

CONCLUSIONES

La enfermedad renal crónica (CKD) se define por la presencia de cambios de estructura o de función en el riñón, con una duración mayor de tres meses y que incidan sobre la salud del individuo. La CKD es categorizada en cinco estadios basados en la eGFR y en la albuminuria.

La GFR se considera como el mejor indicador de la función renal, pero no es fácilmente medible como parte la rutina diaria de análisis clínicos.

Ante esta limitación se han ideado ecuaciones que permiten estimar la GFR (eGFR) y que utilizan la creatinina, la Cistatina C o ambos marcadores medidos en sangre.

De todas las ecuaciones la que presenta mejor desempeño es la que combina ambos marcadores (CKD-EPI_{Creatinina-Cistatina C}).

REFERENCIAS

1. Montañés, R., Sanjuan, B., Samper, O. & Ballarín, J. (2010). Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología*, 30, 2, 185-194.
2. KDIGO. (2013). Definition and classification of CKD. *Kidney International Supplements*, 3, 19-62.



3. Nashar, K. & Egan, B. (2014). Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: Current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. Targets and Therapy*, 7, 421-435.
4. Slee, A. (2012). Exploring metabolic dysfunction in chronic kidney disease. *Nutrition & Metabolism*, 9, 36, 1-16.
5. Harambat, J., Van Stralen, K. & Kim, J. (2012). Tizard E. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*, 27, 363-373.
6. Staples, A. & Wong, C. (2010). Risk factors for progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*, 22, 2, 161-169.
7. Delanaye, P., Cavalier, E., Moranne, O., Lutteri, L., Krzesinski, J. M., et al. (2013). Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population: Impact on the epidemiology of chronic kidney disease. *BMC Nephrology*, 14, 1-10.
8. Viswanathan, G., Sarnak, M., Tighiouart, H., Muntner, P. & Inker, L. (2013). The association of chronic kidney complications by glomerular filtration rate and albuminuria: a cross-sectional analysis. *Clin Nephrol*, 80, 1, 29-39.
9. Fisher, H., Hsu, C. Y., Vittinghoff, E., Lin, F. & Bansal, N. (2013). Comparison of association of urine protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio with complications of CKD: A cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis*, 62, 6, 1-9.
10. Peralta, C., Shlipak, M., Judd, S., Cushman, M., Mclellan, W., et al. (2011). Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA*, 305, 15, 1545-1552.
11. Fraser, S., Roderick, P., McIntyre, N., Harris, S., McIntyre, C., et al. (2014). Assessment of proteinuria in patients with chronic kidney stage 3: Albuminuria and non-albumin proteinuria. *PLOS ONE*, 9, 5, 1-12.
12. Lamb, E., Brettell, E., Cockwell, P., Dalton, N., Deeks, J., et al. (2014). The eGFR-C study: Accuracy of glomerular filtration rate (GFR) estimation using creatinine and cystatin C and albuminuria for monitoring disease progression in patients with stage 3 chronic kidney disease-prospective longitudinal study in a multiethnic population. *BMC Nephrology*, 15, 2369-2379.
13. Shastri, S., Katz, R., Shlipak, M., Kestenbaum, B., Peralta, C., et al. (2011). Cystatin C and albuminuria as risk factors for development of CKD stage 3: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*, 57, 6, 832-840.
14. O'Callaghan, C., Shine, B. & Lasserson, D. (2011). Chronic kidney disease: A large-scale population-based study of effects of introducing the CKD-EPI formula for eGFR reporting. *BMJ Open*, 1, 1-10.
15. Bevc, S., Hojs, R., Ekart, R., Završnik, M., Gorenjak, M., et al. (2012). Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Experimental Diabetes Research*, 1-8.
16. Florkowski, C. & Chew, J. (2011). Methods of estimating GFR-Different equations including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev*, 32, 75-78.
17. Sandilands, E., Dhaun, N., Dear, J. & Webb, D. (2013). Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 76, 4, 504-515.



18. Shlipak, M., Mattes, M. & Peralta, C. (2013). Update on Cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis*, 62, 3, 595-603.
19. Grubb, A., Nyman, U. & Björk, J. (2012). Improved estimation of glomerular filtration rate (GFR) by comparison of eGFRcystatin and eGFR creatine. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 72, 73-77.
20. Samra, M. & Abcar, A. (2012). False estimates of elevated creatinine. *Perm J*, 16,2, 51-52.
21. Inker, L., Shaffi, K. & Levey, A. (2012). Estimating GFR using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: Better risk predictions. *Circ Heart Fail*, 5, 3, 303-306.
22. Maclsaac, R., Premaratne, E. & Jerums, G. (2011). Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev*, 32, 61-66.
23. Ochieng, J. & Chaudhuri, G. (2010). Cystatin Superfamily. *J Health Care Poor Underserved*, 21, 1, 51-70.
24. Foley, R., Wang, C. & Collins, A. (2011). Cystatin C, mortality risk and clinical triage in US adults: Threshold values and hierarchical importance. *Nephrol Dial Transplant*, 26, 1831-1837.
25. Lopes, M., Araújo, L., Passos, M., Nishid, S., Kirsztajn, G., et al. (2013). Estimation of glomerular filtration rate from serum creatine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC Nephrology*, 14, 265-274.
26. Selvin, E., Juraschek, S., Eckfeldt, J., Levey, A., Inker, L., et al. (2013). Within-person variability in kidney measures. *Am J Kidney Dis*, 61, 5, 716-722.
27. Kyung, Y., Ra, M., Eun, J., Young, M., Heon, S., et al. (2011). Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*, 26, 258-263.
28. Chavan, V., Durgawalw, P., Sayyed, A., Sontakke, A., Attar, N., et al. (2011). A comparative study of clinical utility of spot urine samples with 24-h urine albumin excretion for screening of microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Ind J Clin Biochem*, 26, 3, 283-289.
29. Gómez, M., Rodríguez, E., Rodríguez, R., Cantera, M., Ramos, R., et al. (2010). Diferencias de la ecuación CKD-EPI con la MDRD para la estimación del filtrado glomerular en pacientes hipertensos. *Nefrología*, 30, 4, 458-462.
30. Tamura, M., Anand, S., Li, S., Chen, S. C., Whaley, A., et al. (2011). Comparison of CKD awareness in a screening population using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study and CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations. *Am J Kidney Dis*, 57(3 Suppl 2), S17-S23.
31. Eun, Y., Young, L., Kyu, C., Hyun, C., Byung, L., et al. (2013). Comparison of two creatinine-based equations for predicting decline in renal function in type 2 diabetic patients with nephropathy in a Korean population. *International Journal of Endocrinology*, 1-8.
32. Rosa, G., Varela, F., Cruceleui, S., Algranati, S. y Greloni, G. (2011). *Comparación entre las ecuaciones CKD-EPI y MDRD para la estimación del filtrado glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica*. MEDICINA, Buenos Aires, 71, 323-330.



33. Silveiro, S., Araujo, G., Ferreira, M., Souza, F., Yamaguchi, H. & Camargo, E. (2011). Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34, 2353-2355.
34. Inker, L., Schmid, C., Tighiouart, H., Eckfeldt, J. & Feldman, H. (2012). Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*, 367, 1, 20-29.
35. Liu, X., Ma, H., Huang, H., Wang, C., Tang, H., et al. (2013). Is the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-cystatin C equation useful for glomerular filtration rate estimation in the elderly? *Clinical Interventions in aging*, 8, 1387-1391.