



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños

R. Montañés Bermúdez^{a,b,*}, S. Gràcia Garcia^{a,b}, G.M. Fraga Rodríguez^{c,d},
J. Escribano Subias^{d,e}, M.J. Díez de los Ríos Carrasco^{b,f}, A. Alonso Melgar^{d,g},
V. García Nieto^{d,h} y miembros de la Comisión de Función Renal de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC)¹

^a Servicio de Laboratorio, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^b Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC)

^c Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^d Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AENP)

^e Servei de Pediatria, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

^f Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Regional Universitario. Carlos Haya, Málaga, España

^g Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital La Paz Infantil, Madrid, España

^h Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

Recibido el 18 de junio de 2013; aceptado el 19 de junio de 2013

Disponible en Internet el 20 de septiembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Niños;
Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular;
Filtrado glomerular;
Creatinina;
Cistatina C

Resumen La aparición de las guías K/DOQI en el año 2002 sobre definición, evaluación y clasificación en estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) han supuesto un cambio importante en la forma de evaluar la función renal en adultos y en niños. Estas guías, recientemente actualizadas, recomiendan que el estudio de la función renal se realice a partir de la medida de la concentración sérica de creatinina y de la estimación del filtrado glomerular (FG) obtenido mediante una ecuación. Sin embargo, la implementación de esta recomendación en los informes del laboratorio clínico en población pediátrica ha sido casi nula.

Los estudios aparecidos en los últimos años sobre la importancia de la detección y seguimiento de los pacientes con ERC, la aparición de nuevas ecuaciones de estimación del FG y los avances en los laboratorios clínicos respecto a los métodos de medida de creatinina y de cistatina C han determinado la colaboración entre los servicios de pediatría y de los laboratorios clínicos con objeto de establecer recomendaciones homogéneas y basadas en la mejor evidencia científica sobre la utilización de las ecuaciones de estimación del FG en este grupo de población.

El objetivo de este documento es proporcionar recomendaciones sobre la evaluación de la función renal y la utilización de ecuaciones de estimación del FG en niños. Los destinatarios de estas recomendaciones son los pediatras, nefrólogos, bioquímicos clínicos, analistas clínicos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rmontanes@fundacio-puigvert.es (R. Montañés Bermúdez).

¹ Los miembros de la Comisión de Función Renal de la SEQC que han colaborado en la revisión de este documento están relacionados en el anexo 1.

KEYWORDS

Children;
 Estimation of
 glomerular filtration
 rate equations;
 Glomerular filtration
 rate;
 Creatinine;
 Cystatin C

y todos los profesionales de la salud relacionados con el estudio y la evaluación de la función renal de este grupo de pacientes.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Consensus document: Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in children

Abstract The appearance of the K/DOQI guidelines in 2002 on the definition, evaluation and staging of chronic kidney disease (CKD) have led to a major change in how to assess renal function in adults and children. These guidelines, recently updated, recommended that the study of renal function is based, not only on measuring the serum creatinine concentration, but this must be accompanied by the estimation of glomerular filtration rate (GFR) obtained by an equation. However, the implementation of this recommendation in the clinical laboratory reports in the paediatric population has been negligible.

Numerous studies have appeared in recent years on the importance of screening and monitoring of patients with CKD, the emergence of new equations for estimating GFR, and advances in clinical laboratories regarding the methods for measuring plasma creatinine and cystatin C, determined by the collaboration between the departments of paediatrics and clinical laboratories to establish recommendations based on the best scientific evidence on the use of equations to estimate GFR in this population.

The purpose of this document is to provide recommendations on the evaluation of renal function and the use of equations to estimate GFR in children from birth to 18 years of age. The recipients of these recommendations are paediatricians, nephrologists, clinical biochemistry, clinical analysts, and all health professionals involved in the study and evaluation of renal function in this group of patients.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La aparición, en el año 2002, de las guías K/DOQI sobre definición, evaluación y clasificación en estadios de la enfermedad renal crónica (ERC), recientemente actualizadas por la iniciativa internacional Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), ha supuesto un cambio importante en la forma de evaluar la función renal, tanto en adultos como en niños^{1,2}. Entre otros aspectos, estas guías recomiendan que el estudio de la función renal se realice no solo con la medida de la concentración sérica de creatinina, sino que esta debe acompañarse de una estimación del filtrado glomerular (FG) obtenido mediante una ecuación. Sin embargo, a pesar de la amplia implementación de esta recomendación en los informes de laboratorio en la población adulta, su repercusión en la población pediátrica ha sido casi nula³.

Los numerosos estudios aparecidos en los últimos años sobre la importancia de la detección y el seguimiento de los pacientes con ERC, la aparición de nuevas ecuaciones de estimación del FG y los avances en los laboratorios clínicos respecto a los métodos de medida de creatinina y de cistatina C han determinado la colaboración entre los servicios de pediatría y de laboratorio clínico con objeto de establecer recomendaciones homogéneas y basadas en la evidencia científica sobre la utilización de las ecuaciones de estimación del FG en este grupo de población.

El objetivo del presente documento es proporcionar recomendaciones sobre la evaluación de la función renal y la utilización de ecuaciones de estimación del FG en la población pediátrica, desde el nacimiento hasta los 18 años de

edad, sin considerar otros marcadores de lesión renal crónica, como la presencia persistente de proteinuria o de alteraciones en el sedimento urinario. En su elaboración han participado miembros de la Comisión de Función Renal de la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular y de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Las recomendaciones incluidas en el mismo se basan en las guías de práctica clínica publicadas en los últimos años o son opiniones consensuadas entre todos los autores y utilizan el sistema GRADE (anexo 2)^{4,5}. Estas recomendaciones están dirigidas a todos los profesionales de la salud relacionados con la evaluación de la función renal en población pediátrica.

Importancia de la enfermedad renal crónica en la población pediátrica

En la ERC se produce no solo una pérdida de la capacidad depurativa y de mantenimiento de la homeostasis hidroelectrolítica del organismo, sino también de sus funciones endocrinas, con una disminución de la síntesis de eritropoyetina y de la forma activa de la vitamina D.

La ERC se asocia a una mortalidad elevada (del 20% a los 5 años tras el inicio de la diálisis o del 5% tras el trasplante renal) y tiene una repercusión importante en la calidad de vida de los pacientes debido a las frecuentes hospitalizaciones, a la falta de resistencia al ejercicio físico secundaria a la anemia crónica, a las restricciones dietéticas y al consumo importante de fármacos⁶.

La historia natural de la enfermedad conduce hacia una disminución progresiva del FG hasta llegar, en algunos casos, a cifras que requieren de tratamiento sustitutivo, como la diálisis o el trasplante renal. La velocidad de progresión depende de las causas de la ERC, de la presencia de factores de riesgo adicionales y de la instauración de medidas de prevención secundarias que permitan enlentecer o frenar el curso de la enfermedad. La identificación precoz de estos pacientes es de gran importancia; pese a ello, un elevado porcentaje de estos niños desarrollarán ERC terminal (ERCT) hacia los 20 años de edad⁷.

Para conocer la realidad epidemiológica de la ERC en nuestro país, la Asociación Española de Nefrología Pediátrica ha creado los Registros Españoles Pediátricos de Insuficiencia Renal (REPIR) que incluyen datos actualizados tanto sobre la ERCT (REPIR I), como sobre la ERC no terminal que comprende los estadios 2 a 5 prediálisis (REPIR II).

Según los informes correspondientes al año 2008, la incidencia anual y la prevalencia de ERC no terminal es de 8,7 y 71,1 casos por millón de habitantes menores de 18 años. El 66% de los pacientes son varones y el 80% se sitúa en los estadios 2 y 3. Las causas más frecuentes de ERC son las anomalías estructurales (59%), las enfermedades quísticas o hereditarias (14%) y las enfermedades vasculares (11%). Las glomerulopatías suponen solo el 3% de los casos, aunque alcanzan hasta el 15% entre los adolescentes⁸. Estas cifras son muy similares a las de los registros italiano (ItaKid)⁹ y norteamericano (NAPRTCS)¹⁰. Las complicaciones más frecuentes son la anemia (30%), el retraso del crecimiento (25%), principalmente en los niños menores de 2 años, y la hipertensión arterial (19%). Tan solo el 17% mantiene las concentraciones plasmáticas de calcio, fosfato y hormona paratiroidea en los intervalos aconsejados¹¹.

Respecto a la ERCT, los datos del año 2010 indican una incidencia anual y una prevalencia de 5,6 y 40,1 casos por millón de habitantes menores de 14 años, respectivamente. Estos resultados muestran una incidencia semejante y una prevalencia superior a la media europea de 5,3 y 30,7 casos por millón de habitantes menores de 14 años¹². Las malformaciones estructurales (42,6%) y las glomerulopatías (18,1%) son las causas más frecuentes. En relación con el tratamiento sustitutivo, las cifras del registro español indican una prevalencia de trasplante renal, de hemodiálisis y de diálisis peritoneal de 31,8, 2,7 y 4,5 casos por millón de habitantes menores de 14 años, respectivamente.

Definición, diagnóstico y clasificación de la enfermedad renal crónica

El término ERC abarca un conjunto heterogéneo de enfermedades que afectan a la estructura y la función renal. La variabilidad de su expresión clínica es debida a su distinta etiopatogenia, a la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal) y a su velocidad de progresión.

El diagnóstico de ERC se basa en la presencia de alteraciones en la función o en la estructura del riñón de más de 3 meses de duración, con consecuencias sobre la salud. La alteración en la función renal se define por un valor de FG inferior a 60 ml/min/1,73 m². Las anomalías estructurales del riñón pueden ser identificadas directamente, mediante

Tabla 1 Clasificación en estadios de la enfermedad renal crónica en función del valor del filtrado glomerular en niños mayores de 2 años

Estadio	FG (mL/min/1,73 m ²)	Definición
G1	≥ 90	Lesión renal con FG normal o elevado
G2	60-89	Lesión renal con descenso leve del FG
G3a	45-59	Descenso moderado del FG
G3b	30- 44	Descenso moderado-intenso del FG
G4	15- 29	Descenso intenso del FG
G5	< 15	Fallo renal

FG: filtrado glomerular.

Adaptado de: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group².

biopsia renal o técnicas de imagen, o indirectamente por la presencia de proteinuria, albuminuria o alteraciones en el sedimento urinario^{1,2}.

Las recientes guías KDIGO sobre ERC incorporan una nueva clasificación de la enfermedad que tiene en cuenta su etiología, los valores de FG (tabla 1) y de albuminuria o proteinuria y define grupos con distinto riesgo de progresión y de aparición de complicaciones². Estas guías suscriben la utilización de los mismos criterios diagnósticos y de clasificación de la ERC para adultos y niños de más de 2 años, estableciendo las siguientes modificaciones para los niños de menor edad:

- El criterio de cronicidad, definido por una duración superior a 3 meses, no es aplicable a niños de menos de 3 meses de edad.
- El valor del FG en niños menores de 2 años, obtenido mediante una ecuación de estimación, el aclaramiento de creatinina o de un marcador exógeno, se comparará con valores de referencia estratificados por edad. Si el FG se sitúa entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo de la media de referencia para su edad, se considerará que presentan una reducción moderada y aquellos con más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media serán catalogados de disminución intensa del FG.

El valor del FG varía con la edad, el sexo y el tamaño corporal. En recién nacidos, sus valores se sitúan alrededor de 20 ml/min/1,73 m² y aumentan, progresivamente, hasta alcanzar las cifras de los adultos jóvenes (120-130 ml/min/1,73 m²) hacia los 2 años de edad. Se han publicado valores de referencia del FG en recién nacidos pretérmino¹³⁻¹⁵, a término^{16,17}, niños y adolescentes¹⁷⁻²¹ obtenidos, en general, a partir de la medida del aclaramiento de creatinina en recién nacidos o de un marcador exógeno en niños y adolescentes (tabla 2).

Tabla 2 Valores de referencia del filtrado glomerular en población pediátrica

Edad	n	FG (mL/min/1,73 m ²), media ± DE	Método de referencia	Cita
<i>Recién nacidos pretérmino (27-31 semanas)</i>				
Día 7	142	19,9 ± 9,3	Aclaramiento de creatinina	Vieux et al. ¹⁵ , 2010
Día 14	115	22,1 ± 14,9		
Día 21	100	24,6 ± 10,8		
Día 28	92	27,8 ± 12,6		
<i>Recién nacidos a término</i>				
0-3 meses	30	60,4 ± 17,4	Aclaramiento renal de inulina	Brodehl et al. ¹⁸ , 1982
4-6 meses	11	87,4 ± 22,3		
7-12 meses	10	96,2 ± 12,2		
1 - 2 años	9	105,2 ± 17,3	Aclaramiento plasmático de ⁵¹ Cr-EDTA	Piepsz et al. ¹⁹ , 1994
< 1,2 mes	18	54,6 ± 14,1		
1,2-3,6 meses	18	65,2 ± 14,4		
3,6-7,2 meses	22	81,8 ± 19,2		
7,2-12 meses	17	103 ± 20,1		
12-18 meses	20	116 ± 28,3		
18-24 meses	19	111 ± 19,8		
> 24 meses	142	114 ± 24,4		
<i>Niños</i>				
3-4 años	24	111,2 ± 18,5	Aclaramiento renal de inulina	Brodehl et al. ¹⁸ , 1982
5-6 años	21	114,1 ± 18,6		
7-8 años	18	111,3 ± 18,3		
9-10 años	19	110,0 ± 21,6		
11-12 años	25	116,4 ± 18,9		
13-15 años	27	117,2 ± 16,1		

⁵¹Cr-EDTA: ⁵¹Cr-ácido etilendiaminotetraacético; DE: desviación estándar; FG: filtrado glomerular.

Indicaciones de la evaluación de la función renal en pediatría

La prevalencia de niños y adolescentes con un riesgo elevado de ERC no ha sido estudiada sistemáticamente, aunque es probable que el número de niños en riesgo exceda al de pacientes conocidos. En la actualidad, solo algunos países realizan programas de cribado en población pediátrica a partir de la detección de la presencia significativa de proteínas o hematíes en orina²². Cabe destacar que algunos de los factores de riesgo de ERC en el adulto, como la obesidad, la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, pueden iniciarse en la infancia, por lo que el papel del pediatra en la identificación de estos factores y la puesta en marcha de medidas que permitan enlentecer la progresión de la ERC es de gran importancia. Las condiciones clínicas que incrementan el riesgo de presentar ERC aparecen en la [tabla 3](#).

Evaluación del filtrado glomerular

El FG se mide mediante la depuración o aclaramiento renal o plasmático de un marcador y corresponde al volumen de plasma del que dicho marcador es eliminado totalmente por el riñón por unidad de tiempo. Las características que debe cumplir esta sustancia son: presentar concentraciones estables en plasma, no unirse a las proteínas plasmáticas, ser filtrada libremente por el glomérulo, no ser reabsorbida ni secretada por el túbulo renal, ser fisiológicamente inactiva y, si es de administración exógena, no ser tóxica²³.

Tabla 3 Condiciones clínicas que incrementan el riesgo de enfermedad renal crónica

1. Historia familiar de enfermedad renal poliquística u otras enfermedades renales genéticas
2. Recién nacidos con bajo peso
3. Antecedentes de fracaso renal agudo
4. Displasia o hipoplasia renal
5. Trastornos urológicos, especialmente uropatía obstructiva
6. Reflujo vesicoureteral con infecciones urinarias recurrentes y cicatrices renales
7. Antecedentes de nefritis aguda o síndrome nefrótico
8. Antecedentes de síndrome hemolítico-urémico
9. Antecedentes de púrpura de Schönlein-Henoch
10. Diabetes mellitus
11. Lupus eritematoso sistémico
12. Hipertensión arterial

Adaptado de Hogg, et al. Pediatrics 2003;111:1416-1421.

Marcadores exógenos

Diversas sustancias, radioisotópicas y no radioisotópicas, pueden ser utilizadas para medir el FG aunque por sus características estas últimas son de elección en pediatría.

La inulina es un polímero de la fructosa que cumple todas las características de un marcador ideal y su aclaramiento renal es considerado como el método de referencia para la medida del FG. Sin embargo, presenta numerosas

limitaciones debidas a la dificultad de obtener recolecciones apropiadas 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 determinación²⁴. Un procedimiento alternativo, más sencillo y ampliamente utilizado, ya que no requiere la obtención de muestras de orina, es la determinación del aclaramiento plasmático de inulina mediante técnicas de infusión por vía intravenosa continua²⁵ o a partir de la inyección de un *bolus* simple²⁶.

El iotalamato es un contraste radiológico de bajo peso molecular que es filtrado libremente a nivel glomerular, presenta cierta unión a proteínas plasmáticas (8%) y secreción tubular (10%) produciendo una sobreestimación del FG con respecto al aclaramiento renal de inulina.

El iohexol es un 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 extrarrenal²⁷. El aclaramiento plasmático de iohexol ha sido utilizado para valorar el FG en el estudio Chronic Kidney Disease in Children (CKiD)²⁸.

Los marcadores radioisótopos más utilizados son el ¹²⁵I-iotalamato, el ⁵¹Cr-ácido etilendiaminotetraacético (⁵¹Cr-EDTA) y el ^{99m}Tc-ácido dietiltriainopentaaacético. Cada uno de ellos presenta diversas ventajas e inconvenientes, pero el hecho de ser sustancias radiactivas limita su uso en niños.

La complejidad técnica y la incomodidad que representa para los pacientes el uso de marcadores exógenos determinan que no sean utilizados en la práctica clínica habitual y que sean relegados para aquellas circunstancias en que se requiera una medida exacta del FG como el ajuste de dosis de fármacos de elevada nefrotoxicidad.

Marcadores endógenos

Concentración sérica de creatinina

La medida de la concentración de creatinina en suero o plasma ha sido clásicamente utilizada para evaluar la función renal; sin embargo, su utilidad como marcador del FG presenta limitaciones relacionadas con sus características biológicas y los métodos de medida.

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 en su concentración sérica en función de la edad, el sexo, el grupo racial y el estado nutricional²⁹. Su eliminación se realiza mayoritariamente por filtración glomerular, aunque también existe un componente de secreción en el túbulo proximal que aumenta a medida que disminuye el FG, situación en la que también se produce un aumento de su eliminación extrarrenal debido a la degradación por las bacterias intestinales. Todo ello condiciona que la concentración sérica de creatinina presente una elevada variabilidad biológica interindividual y explica la escasa utilidad de los valores de referencia poblacionales. Además, debido a que la relación de la creatinina con el FG no es lineal, se precisan descensos importantes del mismo para que la concentración de creatinina se sitúe por encima de los valores de referencia. Como consecuencia de todas estas limitaciones las guías de

práctica clínica, publicadas por diferentes sociedades científicas, aconsejan que la evaluación de la función renal no se base únicamente en la concentración sérica de creatinina, sino que esta debe de ir acompañada de una estimación del FG obtenido a partir de una ecuación^{1,2,30-35}.

Los métodos de medida de creatinina más implementados son los de Jaffé y los enzimáticos. Los primeros se basan en la reacción de la creatinina con el picrato, que, en medio alcalino, da lugar a un compuesto anaranjado que es medido espectrométricamente. Diversas sustancias presentes en el suero como la glucosa, las proteínas, el ácido ascórbico, los cetoadidos, el piruvato y el ácido úrico reaccionan con el picrato (seudocromógenos) 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 concentración³⁶. Con la finalidad de minimizar estas interferencias, los fabricantes de reactivos han realizado modificaciones en sus procedimientos de medida; algunos de ellos introducen un factor de corrección negativo (-0,2 a -0,3 mg/dl, según el fabricante) para contrarrestar la interferencia positiva de los seudocromógenos (métodos compensados)³⁷. Estos métodos asumen que las interferencias son constantes en todas las muestras, pero dicha corrección puede ser excesiva en las muestras de pacientes en los que la producción diaria de creatinina es baja y la presencia de seudocromógenos variable, como es el caso de la población pediátrica.

Los métodos enzimáticos presentan menos interferencias que los de Jaffé, aunque no están totalmente exentos de ellas; en especial, las debidas a concentraciones elevadas de bilirrubina, frecuentes en recién nacidos^{38,39}. La mayoría de los métodos enzimáticos cumplen las especificaciones internacionales de calidad analítica recomendadas para concentraciones séricas de creatinina inferiores a 0,45 mg/dl (40 μ mol/l), que son las habituales en niños^{40,41}. Por todo ello, diferentes autores^{38,42-44} y sociedades científicas^{37,45,46} recomiendan la utilización de los métodos enzimáticos para la medida de creatinina en población pediátrica, especialmente en neonatos y niños pequeños. Sin embargo, la implementación de estos métodos en los laboratorios clínicos está limitada por su elevado coste con respecto a los métodos de Jaffé.

En los últimos años, fruto del esfuerzo llevado a cabo por distintas organizaciones internacionales y por la industria del diagnóstico in vitro⁴⁷, se ha realizado la estandarización de los métodos de medida de creatinina, gracias a la introducción del material de referencia SRM 967⁴⁸ y del procedimiento de medida de referencia de dilución isotópica-espectrometría de masas (IDMS)⁴⁹. El objetivo de la estandarización es disminuir las diferencias en los valores de creatinina obtenidos con los distintos métodos y el impacto de las mismas en los resultados de FG obtenidos mediante una ecuación. Los métodos estandarizados producen resultados de creatinina entre un 15 y un 20% inferiores, lo que determina la necesidad de valores de referencia y ecuaciones de estimación del FG específicos que tengan en cuenta dichos cambios.

El Comité on Reference Intervals and Decision Limits de la International Federation of Clinical Chemistry and

Tabla 4 Intervalos de referencia de la concentración de creatinina en suero para métodos de medida estandarizados

Grupo de edad	n	Percentil 2,5 $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	Percentil 97,5 $\mu\text{mol/L}$ (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)

Adaptado de Ceriotti et al.⁵⁰.

Laboratory Medicine (IFCC) ha publicado intervalos de referencia para creatinina en niños aplicables a los métodos de rutina con trazabilidad al método de referencia de IDMS⁵⁰ (tabla 4). Los recién nacidos presentan concentraciones elevadas de creatinina (procedentes de la madre) que descienden rápidamente durante las primeras semanas de vida y se estabilizan entre los 2 meses y los 3 años de edad, momento a partir del cual aumentan progresivamente hasta alcanzar, en la adolescencia, los valores propios del adulto^{51,52}.

Concentración sérica de cistatina C

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular sintetizada por todas las células nucleadas, filtrada a nivel glomerular, reabsorbida y catabolizada por las células del túbulo proximal⁵³. Su concentración sérica es más elevada en el momento del nacimiento y disminuye progresivamente durante los siguientes 12-18 meses, momento a partir del cual permanece estable. A diferencia de la creatinina, no está influida 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 sérica⁵⁴⁻⁵⁷.

La cistatina C puede medirse mediante métodos nefelométricos (Particle-Enhanced Nephelometric Immuno-Assay) o turbidimétricos (Particle-Enhanced Turbidimetric Immuno-Assay). Las discrepancias en los resultados obtenidos por distintos laboratorios son consecuencia del tipo de método utilizado (los turbidimétricos producen resultados hasta un 30% más elevados^{58,59}) y de las diferencias en los materiales de calibración y en la especificidad de los anticuerpos utilizados por los distintos fabricantes. Con el objetivo de minimizar estas diferencias, la IFCC, en colaboración con el Institut for Reference Materials and Measurements, inició, en el año 2010, el proceso de estandarización de la medida de cistatina C mediante la elaboración del material de referencia certificado ERM-DA471/IFCC⁶⁰. Este material permitirá a los fabricantes de reactivos asegurar la trazabilidad de sus métodos de medida y conseguir la armonización de los resultados de cistatina C obtenidos por los distintos laboratorios clínicos.

Dos metaanálisis que han comparado la exactitud diagnóstica de las concentraciones séricas de cistatina C y de

creatinina respecto al valor del FG muestran la superioridad de cistatina C para la identificación de alteraciones del FG en el intervalo de 60-79 mL/min/1,73 m²^{61,62}.

El elevado coste de cistatina C con respecto a creatinina hace que, en la actualidad, la medida de cistatina C quede relegada a aquellas circunstancias (alteraciones de la masa muscular, espina bífida, enfermedades neuromusculares, anorexia nerviosa, cirrosis hepática, etc.) en las que la concentración sérica de creatinina no puede ser utilizada para evaluar la función renal.

Aclaramiento de creatinina

El aclaramiento de creatinina se obtiene a partir de su concentración en suero y de su excreción en orina recogida, generalmente, durante un periodo de 24 h. La estimación del FG obtenido de esta forma presenta una serie de limitaciones importantes como son la sobreestimación, entre el 10-20% del verdadero valor del FG como consecuencia de la secreción tubular de creatinina, en individuos con función renal normal, así como la dificultad e incomodidad que representa la obtención de orina de 24 h, especialmente en niños pequeños o con problemas de incontinencia, que con frecuencia da lugar a recolecciones incompletas de orina. Además, la medida del aclaramiento de creatinina no mejora la valoración del filtrado glomerular obtenido mediante ecuaciones de estimación¹.

Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular

Dado que la medida del FG no es factible en la práctica diaria, se han desarrollado ecuaciones que tratan de obtener una estimación del FG a partir de la concentración sérica de creatinina, cistatina C o ambas y de variables como la edad, el sexo, la talla y la raza.

En los últimos años, se han publicado numerosas ecuaciones resultado de la utilización de diferentes sustancias exógenas para la medida del FG, de los procedimientos de medida de creatinina y cistatina C, de las características clínicas de las poblaciones y de los modelos matemáticos utilizados en la generación de las mismas.

Basadas en la concentración sérica de creatinina

Las más conocidas son la ecuación de Schwartz⁶³ y la de Counahan-Barratt⁶⁴, que incluyen una constante (k)

Tabla 5 Ecuaciones basadas en la concentración sérica de creatinina

	Schwartz	Counahan-Barratt	Léger	BCCH1	Schwartz-IDMS (bedside)
Año publicación	1976	1976	2002	2006	2009
Número de individuos	186 (desarrollo) 223 (validación)	103 (desarrollo) 83 (validación)	64 (desarrollo) 33 (validación)	180 (desarrollo) 86 (validación)	349 (desarrollo) 168 (validación)
Población	ERC y niños con función renal normal	ERC	ERC, TR (40%)	ERC y niños con función renal normal	ERC
Sexo femenino (%)	NC	NC	40%	43%	39%
Edad	6 meses-20 años	2 meses-14 años	11 años (0,8-18) ^a	10,5 años (1,1-19,4) ^a	10,8 años (7,7-14,3) ^c
Peso (kg)	NC	NC	39 (8-72) ^a	38 ± 20 ^b	35 (23,6-53) ^c
Talla (cm)	NC	NC	139 (67-174) ^a	137 ± 27 ^b	140 (120-160) ^c
Área (m ²)	NC	NC	1,24 (0,4-1,77) ^a	NC	1,2 (0,9-1,5) ^c
Creatinina (mg/dL)	NC	NC	0,98 (0,37-3,75) ^a	0,87 ± 0,48 ^b	1,3 (1,0-1,8) ^c
FG (mL/min/1,73 m ²)	0-220	4-200	100 (31-200) ^a	97 ± 43 ^b	41 (32-52) ^c
Método de referencia	Aclaramiento de creatinina	⁵¹ Cr-EDTA ^{PL}	⁵¹ Cr-EDTA ^{PL}	^{99m} Tc-DTPA ^{PL}	Iohexol ^{PL}
Método determinación creatinina	Jaffé modificado Analizador Technicon®	Jaffé manual por duplicado (tras absorción resina intercambio iónico) y en Analizador Technicon® en grupo desarrollo y solo Technicon® en grupo validación, pero introduciendo un factor de compensación de -0,14 mg/dL	Jaffé cinético Analizador Hitachi 911® (Roche Diagnostics)	Enzimático Analizador Vitros 950®, (Ortho Clinical Diagnostics)	Enzimático Analizador Advia 2400® (Siemens Diagnostics)

BCCH: British Columbia's Children's Hospital; ⁵¹Cr-EDTA; ⁵¹Cr-ácido etilendiaminotetraacético; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; IDMS: dilución isotópica-espectrometría de masas; NC: no consta; ^{99m}Tc-DTPA: ^{99m}Tc-ácido dietilentriaminopentaa-cético; TR: trasplante renal.

^a Valores expresados como media e intervalo.

^b Valores expresados como media ± desviación estándar.

^c Valores expresados como mediana e intervalo intercuartílico.

multiplicada por la talla y dividida por la concentración sérica de creatinina (tablas 5 y 6). La diferencia entre las constantes de ambas ecuaciones es debida al uso de métodos distintos para valorar la creatinina y al procedimiento de referencia utilizado para medir el FG. Schwartz publicó, posteriormente, diferentes valores de la constante (k) para niños de distintas edades ya que la relación entre la masa muscular y la talla varía en función de la edad¹⁷. Algunas ecuaciones (Léger⁶⁵, British Columbia's Children's Hospital [BCCH1])⁶⁶ incluyen también el peso (tabla 5) y otras eliminan la necesidad de conocer la variable talla mediante fórmulas que relacionan el valor de creatinina con la mediana de la concentración de creatinina de referencia para cada grupo de edad⁶⁷ o utilizan percentiles de la talla específicos para la edad y el sexo⁶⁸.

Durante más de 30 años se ha utilizado, de modo preferente, la ecuación de Schwartz. Debido a la gran variación entre laboratorios en cuanto al método de medida de creatinina, la constante (k) debía de ser adaptada localmente aunque esta corrección no se ha realizado habitualmente. Los métodos de medida de creatinina estandarizados, utilizados en la actualidad de forma mayoritaria por los laboratorios clínicos, producen resultados del orden de un 10 a un 20% inferiores respecto a los del método utilizado en la ecuación original dando lugar a una sobreestimación del 20 al 40% en el valor de FG si se utiliza esta ecuación^{56,69,70}.

Schwartz et al. han publicado nuevas ecuaciones a partir de una población de 349 niños de entre 1 y 16 años de edad incluidos en el estudio (CKiD)⁷¹, con ERC (FG entre 15 y 75 mL/1,73/m²) e importante retraso de crecimiento y utilizando el aclaramiento plasmático de iohexol como

Tabla 6 Descripción de diferentes ecuaciones de estimación del filtrado glomerular**Basadas en la concentración sérica de creatinina**

Schwartz, 1976 (mL/min/1,73 m ²)	$k^a \times (\text{talla}/\text{Cr})$
Counahan-Barratt, 1976 (mL/min/1,73 m ²)	$0,43 \times (\text{talla}/\text{Cr})$
Léger, 2002 (mL/min)	$0,641 \times (\text{peso}/\text{Cr}) + 16,063 \times (\text{talla}^2)/\text{Cr}$
BCCH1, 2006 (mL/min/1,73 m ²)	$1,18 + (0,0016 \times \text{peso}) + (0,01 \times \text{talla}) + ([149,5/\text{Cr} \times 88,4]) - (2141/[\text{Cr} \times 88,4]^2)$
Schwartz-IDMS, 2009 (mL/min/1,73 m ²)	$0,413 \times (\text{talla}/\text{Cr})$
Schwartz-Lyon, 2011 (mL/min/1,73 m ²)	$0,373 \times (\text{talla}/\text{Cr})$
Gao, 2013 (mL/min/1,73 m ²)	$0,418 \times (\text{talla}/\text{Cr})$ para varones mayores de 13 años $0,68 \times (\text{talla}/\text{Cr}) - 0,0008 \times (\text{talla}/\text{Cr})^2 + (0,48 \times \text{edad}) - (21,53 \text{ para niños o } 25,68 \text{ para niñas})$

Basadas en la concentración sérica de cistatina C

Filler, 2003 (mL/min/1,73 m ²)	$91,62 \times \text{CisC}^{-1,123}$
Grubb, 2005 (mL/min/1,73 m ²)	$84,69 \times \text{CisC}^{-1,680} \times 1,384$ (si edad < 14)
Zappitelli, 2006 (mL/min/1,73 m ²)	$75,94/\text{CisC}^{1,17} \times 1,2$ (si TR)
Schwartz, 2012 (mL/min/1,73 m ²)	$70,69 \times \text{CisC}^{-0,931}$

Basadas en las concentraciones séricas de creatinina y cistatina C

Bouvet, 2006 (mL/min)	$63,2 \times (1,09/\text{Cr})^{0,35} \times (1,2/\text{CisC})^{0,56} \times (\text{peso}/45)^{0,3} \times (\text{edad}/14)^{0,4}$
Zappitelli, 2006 (mL/min/1,73 m ²)	$(43,82 \times e^{0,33 \times \text{talla}})/(\text{CisC}^{0,635} \times \text{Cr}^{0,547}) \times 1,165$ (si TR)
Schwartz (CKiD), 2009 (mL/min/1,73 m ²)	${}^b 39,1 \times (\text{talla}/\text{Cr})^{0,516} \times (1,8/\text{CisC})^{0,294} \times (30/\text{BUN})^{0,169} \times 1,099^{\text{varón}} \times (\text{talla}/1,4)^{0,188}$
Schwartz (CKiD), 2012 (mL/min/1,73 m ²)	${}^c 39,8 \times (\text{talla}/\text{Cr})^{0,456} \times (1,8/\text{CisC})^{0,418} \times (30/\text{BUN})^{0,079} \times 1,076^{\text{varón}} \times (\text{talla}/1,4)^{0,179}$

Todas las ecuaciones, con la excepción de las de Léger y Bouvet, expresan el valor del filtrado glomerular en mL/min estandarizados a una superficie corporal de 1,73 m² ya que el método de referencia de medida del filtrado glomerular utilizado para la obtención de la ecuación se estandarizó a 1,73 m².

BUN: nitrógeno ureico; CisC: concentración sérica de cistatina C (mg/L); Cr: concentración sérica de creatinina (mg/dL); edad: años; IDMS: dilución isotópica-espectrometría de masas; peso: kg; talla: cm (Schwartz [CKiD] 2009 y Schwartz [CKiD] 2012 en m); TR: trasplante renal.

^a El valor de la constante «k» es 0,55 para niños de entre 2-12 años y niñas de entre 2-21 años; 0,45 para niños menores de 1 año nacidos a término; 0,33 para niños menores de un año nacidos pretérmino y 0,7 para niños varones entre 13 y 21 años.

^b Cistatina C determinada mediante método turbidimétrico.

^c Cistatina C determinada mediante método nefelométrico.

método de referencia del FG⁷² (tabla 6). Una de ellas, la ecuación de Schwartz «bedside», incorpora la talla y la medida de creatinina a partir de un método enzimático con trazabilidad a IDMS. Dicha ecuación ha sido validada en poblaciones de niños sanos y con alteraciones de la función renal, utilizando métodos de medida de creatinina tanto enzimáticos como de Jaffé^{68,73-79}. Algunos autores sugieren realizar una modificación de la constante en función de la edad⁷³ o derivan nuevas ecuaciones que incluyen también la edad y el sexo (ecuación Schwartz-Lyon⁷⁴ y ecuación cuadrática de Gao⁷⁹ (tabla 6).

Debido a que la ecuación de Schwartz «bedside» se ha derivado de niños con FG inferior a 75 mL/min/1,73 m², todos los valores superiores a este se deben de informar como «> 75 mL/min/1,73 m²»⁷².

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^{74,80}.

En la actualidad, la ecuación de Schwartz «bedside» es la más ampliamente recomendada para evaluar el FG en población pediátrica^{2,45,46}. Debido a que esta ecuación se ha derivado a partir de métodos de creatinina estandarizados

a IDMS y el término «bedside» puede ser equívoco, los autores de este documento han decidido denominarla ecuación Schwartz-IDMS.

Hay que tener en cuenta que las ecuaciones basadas en creatinina no deben utilizarse 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, paraplejía, enfermedades musculares o neuromusculares y con malnutrición importante⁸¹.

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. Algunas de ellas se han desarrollado a partir de población adulta y pediátrica y otras, como la de Grubb⁸², Filler⁸³, Zappitelli⁸⁴ o Schwartz⁸⁵, solo incluyen población infantil (tablas 6 y 7).

Los diferentes procedimientos de medida, calibradores, poblaciones en la derivación de estas 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 usar de modo generalizado.

Tabla 7 Ecuaciones basadas en la concentración sérica de cistatina C

	Filler	Grubb	Zappitelli	Schwartz
Año publicación	2003	2005	2006	2012
Número de individuos	536	85	103	643 (derivación) 322 (validación)
Población	ERC, TR (5,4%)	ERC	ERC, TR (25%)	ERC
Sexo femenino (%)	41	43	40	49
Edad (años)	11,2 (1,0-18) ¹	12 (0,3-17) ^a	12,7 ± 4,7 ^b	NC
Peso (kg)	40,2 (6,5-104) ¹	41 (5-99) ^a	NC	NC
Talla (m)	1,36 (0,62-1,89) ¹	1,46 (0,62-1,97) ^a	NC	1,4 (1,2-1,6) ^c
Área (m ²)	1,22 (0,33-2,20) ¹	1,29 (0,28-2,32) ^a	NC	NC
Cistatina C (mg/L)	0,89 (0,36-7,44) ¹	0,97 (0,75-2,98) ^a	1,43 ± 0,92 ^b	1,7 (1,3-2,3) ^c
FG (mL/min/1,73 m ²)	103 (7-209) ¹	108 (11-240) ^a	74 ± 36 ^b	43,3 (32,6-55,6) ^c
Método de referencia	^{99m} Tc-DTPA ^{PL}	Iohexol ^{PL}	Iotalamato ^{PL}	Iohexol ^{PL}
Método de determinación	PENIA (Dade-Behring)	PETIA (Dako)	PENIA (Dade-Behring)	PENIA (Siemens)
Método de determinación cistatina C	Analizador BN-ProSpec [®] (Dade-Behring)	Analizador Hitachi Modular P [®] (Roche Diagnostics)	Analizador BN-II [®] (Dade-Behring)	Diagnostics Analizador BN-II [®] (Siemens Diagnostics)

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; NC: no consta; PENIA: Particle-Enhanced Nephelometric Immuno-Assay; PETIA: Particle-Enhanced Turbidimetric Immuno-Assay; ^{99m}Tc-DTPA: ^{99m}Tc-ácido dietilentriaminopentaacético; TR: trasplante renal.

^a Valores expresados como media e intervalo.

^b Valores expresados como media ± desviación estándar.

^c Valores expresados como mediana e intervalo intercuartílico.

Tabla 8 Ecuaciones basadas en las concentraciones séricas de creatinina y cistatina C

	Bouvet	Zappitelli	Schwartz (CKiD)	Schwartz (CKiD)
Año publicación	2006	2006	2009	2012
Número de individuos	100	103	349 (desarrollo) 168 (validación)	643 (derivación) 322 (validación)
Población	ERC, TR (45%)	ERC, TR (25%)	ERC	ERC
Sexo femenino (%)	42	40	39%	49%
Edad (años)	13,9 (1,4-22,8) ^a	12,7 ± 4,7 ^c	10,8 (7,7-14,3) ^a	NC
Peso (kg)	45 (10-89) ^a	NC	35 (23,6-53) ^b	NC
Talla (m)	1,5 (0,8-1,9) ^a	NC	1,4 (1,2-1,6) ^b	1,4 (1,2-1,6) ^b
Área (m ²)	1,34 (0,47-2,05) ^a	NC	1,2 (0,9-1,5) ^b	NC
Creatinina (mg/dL)	1,09 (0,41-4,28) ^a	1,1 ± 0,8 ^c	1,3 (1,0-1,8) ^b	1,3 (1,0-1,9) ^b
Cistatina C (mg/L)	1,22 (0,49-4,10) ^a	1,43 ± 0,92 ^c	1,8 (1,5-2,3) ^b	1,7 (1,3-2,3) ^b
FG (mL/min/1,73 m ²)	92 (18-198) ^a	74 (± 36) ^c	41 (32-51,7) ^b	43,3 (32,6-55,6) ^b
Método de referencia	⁵¹ Cr-EDTA ^{PL}	Iotalamato ^{PL}	Iohexol ^{PL}	Iohexol ^{PL}
Método de determinación creatinina	Jaffé cinético no compensado Analizador Olympus [®]	Enzimático Analizador Vitros [®] (Ortho Clinical Diagnostics Inc)	Enzimático Analizador Advia 2400 [®] (Siemens Diagnostics)	Enzimático (Analizador Advia 2400 [®] (Siemens Diagnostics)
Método de determinación cistatina C	PENIA (Dade-Behring) Analizador BN-ProSpec [®] (Dade-Behring)	PENIA (Dade-Behring) Analizador BN-II [®] (Dade-Behring)	PETIA (Dako)	PENIA (Siemens Diagnostics) Analizador BN-II [®] (Siemens Diagnostics)

⁵¹Cr-EDTA; ⁵¹Cr-ácido etilendiaminotetraacético; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; NC: no consta; PENIA: Particle-Enhanced Nephelometric Immuno-Assay; PETIA: Particle-Enhanced Turbidimetric Immuno-Assay; TR: trasplante renal.

^a Valores expresados como media e intervalo.

^b Valores expresados como mediana e intervalo intercuartílico.

^c Valores expresados como media ± desviación estándar.

En la actualidad, no existe ninguna ecuación pediátrica obtenida a partir de la medida de cistatina C estandarizada frente al material de referencia ERM-DA471/IFCC.

Basadas en las concentraciones séricas de creatinina y cistatina C

Las ecuaciones que combinan creatinina y cistatina C tratan de minimizar las fuentes de error que afectan a cada uno de estos marcadores. Tanto la ecuación de Bouvet⁸⁶ como la de Zappitelli⁸⁴ se han desarrollado a partir de niños con ERC e incluyen un elevado porcentaje de trasplantados renales. Bouvet utiliza como método de referencia el aclaramiento plasmático de ⁵¹Cr-EDTA e incluye las variables peso y edad, mientras que Zappitelli utiliza el aclaramiento plasmático de iotalamato e incorpora la talla y un factor de ajuste para trasplantados renales (tablas 6 y 8).

La ecuación CKiD, obtenida a partir del estudio del mismo nombre, incluye como variables la talla y las concentraciones séricas de creatinina, urea y cistatina C (obtenida a partir de un método turbidimétrico)⁷². Recientemente, Schwartz ha publicado una nueva versión de la ecuación CKiD utilizando un método de cistatina C basado en una medida nefelométrica en lugar de la turbidimétrica empleada originariamente (tablas 6 y 8), así como una ecuación más simple, formulada solo a partir de una constante y de la concentración sérica de cistatina⁸⁵ (tablas 6 y 8).

Recomendaciones

- Recomendamos que la evaluación de la función renal se base en la medida de la concentración sérica de creatinina y en la estimación del FG obtenido mediante una ecuación (1 A) y no exclusivamente en la medida de la concentración sérica de creatinina (1 B).
- Respecto a la medida de la concentración sérica de creatinina, recomendamos que los laboratorios clínicos:
 - Utilicen procedimientos con trazabilidad al método de referencia de IDMS (1 B).
 - Utilicen procedimientos de medida enzimáticos ya que cumplen las especificaciones de calidad analítica recomendadas y son menos susceptibles a las interferencias.
 - Indiquen el método utilizado para la medida de la concentración sérica de creatinina.
 - Informen los resultados con una aproximación de dos decimales si expresan los resultados en unidades convencionales (mg/dL) y sin decimales si utilizan el Sistema Internacional de unidades ($\mu\text{mol/L}$) (1 B).
 - Incluyan en sus informes valores de referencia estratificados por edad y adecuados al método de medida utilizado.
- De acuerdo con la mayoría de sociedades científicas, aconsejamos utilizar la ecuación de Schwartz-IDMS para la estimación del FG:
 - Esta ecuación solo es válida para valores de creatinina obtenidos mediante métodos con trazabilidad a IDMS.
 - Aquellos laboratorios que usen métodos de medida de creatinina no estandarizados deberían abstenerse de informar el filtrado glomerular mediante una ecuación o bien utilizar la ecuación de Schwartz original.
- Los valores del filtrado glomerular estimado se informarán con el valor obtenido si son inferiores a $75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ y en caso contrario como « $> 75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ».
- Sugerimos la utilización de pruebas adicionales (concentración sérica de cistatina C o una medida de aclaramiento) en aquellas circunstancias en las que las ecuaciones de estimación del FG basadas en creatinina son inadecuadas (2 B).
- Respecto a la medida de la concentración sérica de cistatina C:
 - Recomendamos la utilización de métodos con trazabilidad al material de referencia internacional ERM-DA471/IFCC (1 B).
 - Recomendamos que la concentración sérica de cistatina C se exprese en mg/L con una aproximación de 2 decimales (1 B)
 - Aconsejamos que los laboratorios clínicos indiquen el método utilizado para la medida de la concentración sérica de cistatina C.
 - Sugerimos que la medida de la concentración sérica de cistatina C se acompañe de una estimación del FG (2 C). La ecuación a seleccionar debe tener en cuenta el método de medida utilizado.
- En caso de utilizar una ecuación basada en la medida de la concentración sérica de creatinina y cistatina C, las ecuaciones recomendadas son las de CKiD 2009 (para métodos de medida de cistatina C turbidimétricos no estandarizados) o CKiD 2012 (para métodos de medida de cistatina C nefelométricos no estandarizados), mientras no exista una ecuación obtenida a partir de procedimientos de medida de cistatina C estandarizados. El resto de

Tabla 9 Sugerencias de comentarios a los resultados del filtrado glomerular estimado para niños de entre 2 y 18 años

Filtrado glomerular estimado (mL/min/1,73 m^2)	Comentario
≥ 90	Filtrado glomerular estimado compatible con ERC estadio 1 si persiste durante más de 3 meses y se acompaña de proteinuria
60-89	Filtrado glomerular estimado compatible con ERC estadio 2 si persiste durante más de 3 meses y se acompaña de proteinuria
45-59	Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 3a si persiste durante más de 3 meses
30-44	Filtrado glomerular estimado indicador de ERC 3b si persiste durante más de 3 meses
15-29	Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 4 si persiste durante más de 3 meses
< 15	Filtrado glomerular estimado indicador de ERC estadio 5 si persiste durante más de 3 meses

ecuaciones que combinan ambas magnitudes son inadecuadas, ya que no se basan en un método de medida de creatinina estandarizado.

7. Se aconseja que los resultados del FG, en niños mayores de 2 años, se acompañen de un comentario que facilite su interpretación en cuanto al estadio de enfermedad renal crónica (tabla 9).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1.

Miembros de la Comisión de Función Renal de la SEQC que han colaborado en la revisión de este documento: J.A. Jiménez García, C. Macías Blanco, R. Martínez López, J. Ruiz Altarejos y S. Ventura Pedret.

Anexo 2. Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones (GRADE)

Calidad de la evidencia

- | | |
|---|---|
| A | Alta calidad: es muy improbable que las investigaciones adicionales modifiquen la certidumbre con respecto al cálculo del efecto |
| B | Calidad moderada: probablemente, las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la certidumbre con respecto al cálculo del efecto, y pueden modificarlo |
| C | Baja calidad: muy probablemente, las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la certidumbre con respecto al cálculo del efecto y es posible que lo modifiquen |
| D | Muy baja calidad: cualquier cálculo del efecto es muy dudoso |

Fuerza de la recomendación

- | | |
|---------------------------|--|
| Nivel 1
«Recomendamos» | Fuerte: existe un alto grado de confianza en que los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables (recomendación fuerte a favor) o viceversa (recomendación fuerte en contra) |
| Nivel 2
«Sugerimos» | Débil: probablemente, los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables (recomendación débil a favor), o viceversa (recomendación débil en contra), pero existe menor grado de certeza |
| No clasificación
GRADE | Cuando las recomendaciones expresan opiniones consensuadas por los autores, no abordables desde la evidencia científica |

Bibliografía

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1–266.
2. 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.
3. Gràcia García S, Montañés Bermúdez R, Morales García JL, Díez de los Ríos Carrasco MJ, Jiménez García JA, Macías Blanco C, et al. Estado actual de la implementación de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en los laboratorios españoles. *Nefrología.* 2012;32:508–16.
4. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) Working Group [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
5. Valoración de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones (I). El sistema GRADE. Evidencias en pediatría. Septiembre 2010. Volumen 6. Número 3 [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/DetalleArticulo/_LLP3k9qgzlh7aNQBiadwmYx43-FYJDTy4U5jvM4lcr0XD2Vo8cj0MsG12KqPAugE-8-K-E1Y9otWJUxQqLLxrg
6. Baum M. Overview of chronic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:158–60.
7. Gulati S. Chronic kidney disease in children [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/984358-overview>
8. Areses Trapote R, Sanahuja Ibanez MJ, Navarro M. Epidemiología de la enfermedad renal crónica no terminal en la población pediátrica española. Proyecto REPIR II. *Nefrología.* 2010;30:508–17.
9. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from the ItalKid project. *Pediatrics.* 2003;111:e382–7.
10. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). 2011 Annual dialysis report [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: <https://web.emmes.com/study/ped/annrept/annualrept2011.pdf>.
11. KDOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. 2005 [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_pedbone/index.htm
12. ESPN/ERA-EDTA European Registry for Children on Renal Replacement Therapy [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.espn-reg.org/files/ESPN%20ERAEDTA%20AR2010.pdf>
13. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res.* 1994;36:572–7.
14. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* 2000;15:119–24.
15. Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010;125:e1186–92.
16. Guignard JP, Torrado A, Da CO, Gautier E. Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *J Pediatr.* 1975;87:268–72.
17. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34:571–90.
18. Brodehl J, Gellissen K, Weber HP. Postnatal development of tubular phosphate reabsorption. *Clin Nephrol.* 1982;17:163–71.
19. Piepsz A, Pintelon H, Ham HR. Estimation of normal chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid clearance in children. *Eur J Nucl Med.* 1994;21:12–6.

20. Piepsz A, Tondeur M, Ham H. Revisiting normal (51)Cr-ethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:1477–82.
21. Piepsz A, Tondeur M, Ham H. Escaping the correction for body surface area when calculating glomerular filtration rate in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1669–72.
22. Hogg RJ. Screening for CKD in children: A global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:509–15.
23. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens*. 1999;17:309–17.
24. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1832–43.
25. Cole BR, Giangiacomo J, Ingelfinger JR, Robson AM. Measurement of renal function without urine collection. A critical evaluation of the constant-infusion technic for determination of inulin and para-aminohippurate. *N Engl J Med*. 1972;287:1109–14.
26. Van Rossum LK, Cransberg K, de Rijke YB, Zietse R, Lindemans J, Vulto AG. Determination of inulin clearance by single injection or infusion in children. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:777–81.
27. Gaspari F, Perico N, Ruggenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:257–63.
28. Schwartz GJ, Abraham AG, Furth SL, Warady BA, Munoz A. Optimizing iohexol plasma disappearance curves to measure the glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77:65–71.
29. Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski JM, Mariat C, Cristol JP, et al. La créatinine: d'hier à aujourd'hui. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2010;68:531–43.
30. Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI). Chronic Kidney Disease Guidelines: Evaluation of renal function. 2005. [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: http://www.cari.org.au/ckd_evaluation_function.List.php
31. Welsh Assembly Government. Designed to tackle renal disease in wales: A National Service Framework. 2007 [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/434/Designed%20to%20Tackle%20Renal%20Disease%20in%20Wales%20-%20Welsh.pdf>
32. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. Guideline 103. 2008. [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/103/index.html>
33. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. Clinical guideline 73. 2008. [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/Guidance/cg73>
34. MacGregor M, Taal M. Clinical practice guidelines for detection, monitoring and care of patients with CKD. UK Renal Association; 2011 [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Detection_Monitoring_and_Care_of_Patients_with_CKD_-_Final_Version_28_February_2011.sflb.ashx
35. Gràcia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular y Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*. 2006;26:658–65.
36. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem*. 1991;37:695–700.
37. Bargnoux AS, Boutten A, Cambillau M, Carlier MC, Cavalier E, Cristol JP, et al., Groupe de travail SFBC. Recommandations pour le choix et l'harmonisation des techniques de dosage de la créatinine. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2011;69:9–16.
38. Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin Chem*. 2009;55:549–58.
39. Greenberg N, Roberts WL, Bachmann LM, Wright EC, Dalton RN, Zakowski JJ, et al. Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principles. *Clin Chem*. 2012;58:391–401.
40. Pieroni L, Delanaye P, Boutten A, Bargnoux AS, Rozet E, Delatour V, et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta*. 2011;412:2070–5.
41. Boutten A, Bargnoux AS, Carlier MC, Delanaye P, Rozet E, Delatour V, et al. Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation. *Clin Chim Acta*. 2013;419:132–5.
42. Allegaert K, Kuppens M, Mekahli D, Levtschenko E, Vanstapel F, Vanhole C, et al. Creatinine reference values in ELBW infants: Impact of quantification by Jaffe or enzymatic method. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:1678–81.
43. Panteghini M. Enzymatic assays for creatinine: Time for action. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2008;241:84–8.
44. Delanghe JR, Cobbaert C, Harmoinen A, Jansen R, Laitinen P, Panteghini M. Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: A report by the EFCC Working Group on Creatinine Standardization. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:977–82.
45. National Kidney Disease Education Program. Considerations for pediatric patients [consultado 7 Feb 2013]. Disponible en: <http://nkdep.nih.gov/identify-manage/pediatric-patients.shtml>
46. Johnson DW, Jones GR, Mathew TH, Ludlow MJ, Doogue MP, Jose MD, et al. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: New developments and revised recommendations. *Med J Aust*. 2012;197:224–5.
47. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006;52:5–18.
48. Dodder NG, Tai SS, Sniegowski LT, Zhang NF, Welch MJ. Certification of creatinine in a human serum reference material by GC-MS and LC-MS. *Clin Chem*. 2007;53:1694–9.
49. Siekmann L. Determination of creatinine in human serum by isotope dilution-mass spectrometry. Definitive methods in clinical chemistry, IV. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1985;23:137–44.
50. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queralto J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem*. 2008;54:559–66.
51. Pottel H, Vrydags N, Mahieu B, Vandewynckele E, Croes K, Martens F. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta*. 2008;396:49–55.
52. Gomez P, Coca C, Vargas C, Acebillo J, Martinez A. Normal reference-intervals for 20 biochemical variables in healthy infants, children, and adolescents. *Clin Chem*. 1984;30:407–12.
53. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le BT, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR –history, indications, and future research. *Clin Biochem*. 2005;38:1–8.
54. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004;65:1416–21.
55. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children: can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:929–41.

56. 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.
57. Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1777–85.
58. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child.* 2000;82:71–5.
59. Harmoinen A, Ylinen E, la-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol.* 2000;15:105–8.
60. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:1619–21.
61. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:221–6.
62. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem.* 2007;40:383–91.
63. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Jr CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58:259–63.
64. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child.* 1976;51:875–8.
65. Leger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:903–7.
66. Mattman A, Eintracht S, Mock T, Schick G, Secombe DW, Hurley RM, et al. Estimating pediatric glomerular filtration rates in the era of chronic kidney disease staging. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:487–96.
67. Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:973–9.
68. Zappitelli M, Zhang X, Foster BJ. Estimating glomerular filtration rate in children at serial follow-up when height is unknown. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1763–9.
69. Chavers BM, Rheault MN, Foley RN. Kidney function reference values in US adolescents: National Health And Nutrition Examination Survey 1999–2008. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1956–62.
70. Srivastava T, Alon US, Althahabi R, Garg U. Impact of standardization of creatinine methodology on the assessment of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Res.* 2009;65:113–6.
71. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, Mak R, Schwartz G, et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1006–15.
72. Schwartz GJ, Munoz 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;20:629–37.
73. Pottel H, Mottaghy FM, Zaman Z, Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:927–34.
74. Selistre L, De Souza V, Cochat P, Antonello IC, Hadj-Aissa A, Ranchin B, et al. GFR Estimation in adolescents and young adults. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:989–96.
75. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:2321–6.
76. Tondel C, Ramaswami U, Aakre KM, Wijburg F, Bouwman M, Svarstad E. Monitoring renal function in children with Fabry disease: Comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1507–13.
77. Lee CK, Swinford RD, Cerda RD, Portman RJ, Hwang W, Furth SL. Evaluation of serum creatinine concentration-based glomerular filtration rate equations in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pharmacotherapy.* 2012;32:642–8.
78. De Souza V, Rabilloud M, Cochat P, Selistre L, Hadj-Aissa A, Kassai B, et al. Schwartz formula: Is one k-coefficient adequate for all children? *PLoS One.* 2012;7:e53439.
79. Gao A, Cachat F, Faouzi M, Bardy D, Mosig D, Meyrat BJ, et al. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney Int.* 2013;83:524–30.
80. Chehade H, Girardin E, Iglesias K, Ramseyer P, Frey P, Bardy D, et al. Assessment of adult formulas for glomerular filtration rate estimation in children. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:105–14.
81. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473–83.
82. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem.* 2005;51:1420–31.
83. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol.* 2003;18:981–5.
84. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:221–30.
85. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012;82:445–53.
86. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Seronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1299–306.