



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA LABORATORIO CLÍNICO E
HISTOPATOLÓGICO**

**SISTEMATIZACIÓN DEL EMPLEO DE BIOMARCADORES
EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE
CON INSUFICIENCIA RENAL**

Trabajo de Titulación para optar al título Licenciada en Ciencias de la
Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

Autor:

Joselyn Nicole Chipantiza Maliza

Tutora:

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores

Riobamba, Ecuador. 2022

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Joselyn Nicole Chipantiza Maliza, con cédula de ciudadanía 185019559- 3, autora del trabajo de investigación titulado: Sistematización del empleo de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a la fecha de su presentación.



Joselyn Nicole Chipantiza Maliza

C.I: 185019559-3


DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL;

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación “Sistematización del empleo de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal”, presentado por Joselyn Nicole Chipantiza Maliza, con cédula de identidad número 185019559-3, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación.

Mgs. Mercedes Balladares Saltos

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

MsC. Félix Falconí Ontaneda

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores

TUTOR



Firma



Joselyn Nicole Chipantiza Maliza

C.I: 185019559-3

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación “Sistematización del empleo de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal”, presentado por Joselyn Nicole Chipantiza Maliza, con cédula de identidad número 185019559-3, bajo la tutoría de Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación.

Mgs. Mercedes Balladares Saltos

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

MsC. Félix Falconí Ontaneda

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores

TUTOR



Firma

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

Original



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 05 de julio del 2022
Oficio N° 208-URKUND-CU-CID-TELETRABAJO-2022

MSc. Ximena Robalino Flores
DIRECTORA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por la **MSc. Ximena Robalino Flores**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 1898-D-FCS-TELETRABAJO-2020, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	D- 141532640	Sistematización del empleo de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal	Chipantiza Maliza Joselyn Nicole	1	x	

Atentamente,

CARLOS
GAFAS
GONZALEZ

Firmado digitalmente por
CARLOS GAFAS
GONZALEZ
Fecha: 2022.07.05
15:30:34 -05'00'

Dr. Carlos Gafas González
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

Debido a que la respuesta del análisis de validación del porcentaje de similitud se realiza mediante el empleo de la modalidad de Teletrabajo, una vez que concluya la Emergencia Sanitaria por COVID-19 e inicie el trabajo de forma presencial, se procederá a recoger las firmas de recepción del documento en las Secretarías de Carreras y de Decanato.

1/1

DEDICATORIA

El presente trabajo investigativo lo dedico principalmente a Dios, por ser el inspirador y darme fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A mis padres y hermanos por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ellos he logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que soy.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a todos quienes me apoyaron cuando más las necesite

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento total a:

Los docentes, autoridades, personal administrativo y todos quienes son parte de la prestigiosa Universidad nacional de Chimborazo.

Agradezco a Dios por nunca abandonarme y permitirme alcanzar este éxito.

Y a toda mi familia y amigos por estar junto a mí y apoyarme a cada momento.

ÍNDICE GENERAL

Contenido	
DERECHOS DE AUTORÍA.....	2
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL;	3
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL.....	4
DEDICATORIA.....	6
AGRADECIMIENTO	7
ÍNDICE GENERAL	8
ÍNDICE DE TABLAS.....	10
ÍNDICE DE FIGURAS	11
RESUMEN	12
ABSTRACT	13
CAPÍTULO I.....	14
INTRODUCCIÓN.....	14
CAPÍTULO II.....	20
MARCO TEÓRICO	20
Enfermedad renal	20
Insuficiencia renal	21
Biomarcadores.....	22
Biomarcadores de diagnóstico clínico de insuficiencia renal	25
CAPÍTULO III	34
METODOLOGÍA.....	34
Tipo de Investigación	34
Diseño de Investigación	34
Técnicas de recolección de datos	34
Población de estudio y tamaño de muestra	34
Población.....	34
Muestra.....	35
Métodos de análisis y procesamiento de datos.....	35
CAPÍTULO IV	38
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	38

Resultados	38
Discusión.....	50
CAPÍTULO V.....	53
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	53
Conclusiones	53
Recomendaciones.....	54
BIBLIOGRAFÍA	55
ANEXOS	62
Anexo 1. Procesamiento de muestras de orina.....	62
Anexo 2. Sedimento urinario presente hematuria	62
Anexo 3. Presencia de proteínas en orina.....	63
Anexo 4. Inserto Creatinina.....	64
Anexo 5. Fórmula para el cálculo de la depuración de creatinina	65
Anexos 6. Fórmula para el cálculo de la depuración de creatinina endógena a partir de la concentración de creatinina sérica, edad y peso.....	65
Anexo 7. Inserto determinación de Cistatina C.....	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico	26
Tabla 2. Biomarcadores de daño renal y clasificación de la enfermedad renal crónica.....	30
Tabla 3. Análisis comparativo de los biomarcadores en el diagnóstico de insuficiencia renal según los artículos científicos seleccionados.....	39
Tabla 4. Utilización de biomarcadores	44
Tabla 5. Número de veces de uso de los biomarcadores en los artículos científicos	46
Tabla 6. Diagnóstico de insuficiencia renal aguda.....	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de análisis y procesamiento de datos.....	37
Figura 2. Utilización de biomarcadores.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 3. Clasificación según biomarcadores	48

RESUMEN

El presente tema de investigación tuvo como finalidad analizar el empleo de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal, a través de un análisis documental y revisión bibliográfica que favorecen a contextualizar la enfermedad. Un biomarcador es un indicador medible de un estado biológico específico, particularmente uno relevante para el riesgo, la presencia o el estadio de una enfermedad. Se investigó el empleo de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal. La metodología de investigación es cualitativa, con un enfoque fenomenológico, el alcance es descriptivo. Las técnicas seleccionadas para el proceso de recolección de información son el análisis documental. Para el desarrollo de la muestra de investigación se seleccionaron 25 artículos que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión. Los resultados evidencian el uso de 23 biomarcadores, siendo la creatinina sérica la prueba de laboratorio que se prefiere, el filtrado glomerular para una detección específica según cada caso y el diagnóstico preliminar de la insuficiencia renal. Se concluye que los biomarcadores usados en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal ayudan a determinar tratamientos específicos según cada caso y brindan información sobre el nivel crítico de la progresión. La sistematización muestra que los biomarcadores que se usan con mayor frecuencia es la creatinina sérica y el filtrado glomerular, hay un consenso en considerar la Cistatina C como un biomarcador de diagnóstico precoz. La búsqueda de un marcador adecuado está en curso, porque están asociados con ciertas limitaciones, pero demuestran valiosas aportaciones.

Palabras claves: biomarcadores, diagnóstico, insuficiencia renal.

ABSTRACT

The purpose of this research topic was to analyze the use of biomarkers in a patient's diagnosis and monitoring of renal insufficiency through documentary analysis and bibliographic review that help to contextualize the disease. A biomarker is a measurable indicator of a specific biological state, particularly one relevant to the risk, presence, or stage of the disease. The use of biomarkers in the diagnosis and monitoring of patients with renal insufficiency was investigated. The research methodology is qualitative, with a phenomenological approach and a descriptive scope. The technique selected for the data collection process is documentary analysis. For the development of the research sample, 25 articles were selected that fulfill the inclusion and exclusion criteria. The results show the use of 23 biomarkers, where serum creatinine is the preferred laboratory test, the glomerular filtrate for a specific detection according to each case, and the preliminary diagnosis of renal insufficiency. To conclude, the biomarkers used in the diagnosis and monitoring of patients with renal insufficiency help to determine specific treatments according to each case and provide information on the critical level of progression. Moreover, the systematization shows that the most frequently used biomarkers are serum creatinine and glomerular filtration. There is a consensus on considering Cystatin C as a biomarker for early diagnosis. The search for a suitable marker is ongoing because they are associated with certain limitations but show valuable contributions.

Keywords: Biomarkers, diagnosis, renal insufficiency.



Firmado electrónicamente por:

SOFIA FERNANDA

FREIRE CARRILLO

Reviewed by:

Lic. Sofía Freire Carrillo

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0604257881

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El daño renal es una anomalía que puede afectar al riñón de manera estructural o funcional. En el World Kidney Day señala que el 10% de la población a nivel mundial tiene insuficiencia renal crónica y un 90% lo desconoce. Se estiman que 1,5 millones de pacientes en diálisis o trasplante, con riesgo a duplicarse en 10 años. Es esencial la detección temprana de pacientes con insuficiencia renal crónica y el tratamiento de tipo preventivo ¹.

Según el contexto macro a nivel mundial, la enfermedad renal crónica es reconocida como un importante problema de salud pública en todo el mundo, con una prevalencia estimada del 13,4 %. La pérdida de la función renal en la enfermedad renal crónica es progresiva e irreversible. Las terapias de reemplazo renal, en las que se encuentra incluida la diálisis y el trasplante de riñón, son necesarias para los pacientes que progresan hacia la enfermedad renal en etapa terminal. Debido a que el objetivo terapéutico de la enfermedad renal crónica es evitar la terapia de reemplazo renal, sin embargo el diagnóstico temprano de la disfunción renal y la pronta eliminación de las causas de la disfunción son cruciales ².

La mayor parte de estudios evalúan los biomarcadores en la enfermedad renal crónica que es una afección clínica común con consecuencias adversas significativas para el paciente. Se reconoce como un importante problema de salud pública en todo el mundo. Muchas publicaciones informan de la prevalencia de la enfermedad renal crónica en la población general. Las etapas más tempranas de la enfermedad renal a menudo son asintomáticas y generalmente se descubren a través de diversas afecciones comórbidas, y pueden ser reversibles. Es de gran importancia, debido al tratamiento oportuno y a la mejora de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica, pero también debido al importante ahorro financiero, identificar la enfermedad en una etapa temprana donde todavía es posible detener o retrasar la progresión ³.

La prevalencia mundial de enfermedad renal crónica en adultos es de aproximadamente el 10%, alcanzando hasta el 50% en la población de alto riesgo ⁴. El reconocimiento tardío y el diagnóstico de la enfermedad conducen inevitablemente a la insuficiencia renal. En este

caso, la única medida terapéutica posible es la diálisis o el trasplante en los sistemas de atención médica donde dicho tratamiento está disponible ³.

La enfermedad renal crónica es una patología que presenta un alto pacto epidemiológico, afecta a 1 de cada 10 personas de la población a nivel mundial, una de las principales patologías no transmisibles y con mayor crecimiento en los últimos años. La incidencia excede el 10%, es decir, entre el 11% al 13%, alcanza una cifra del 50% en subpoblaciones que tienen un alto riesgo. El crecimiento anual de pacientes en tratamiento por diálisis es del 8%. La mayor parte de personas con enfermedad crónica renal (ERC) se encuentran en estadio 3, en cambio, las personas en estadio 5, del 60% al 70% tienen origen por la diabetes e hipertensión arterial, el resto se da en jóvenes que no tienen ningún tipo de patología ⁵.

Hay que considerar la importancia de los biomarcadores, en el año 2005 la American Society of Nephrology Renal Research Report (ASNRRR), asignó una alta prioridad de investigación para el descubrimiento y la estandarización de nuevos biomarcadores de LRA (Lesión renal aguda) ⁶.

En Latinoamérica las estimaciones de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) y de la Tercera Encuesta de Salud y Nutrición (NANHES III por sus siglas en inglés), en el Ecuador, se estima que un 45% de pacientes en estadios 4 y 5 podrían fallecer antes de empezar el tratamiento de diálisis, por la falta de un diagnóstico oportuno, con métodos que brinden evidencias acerca del problema⁵. Según datos de Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), en América Latina un promedio de 613 pacientes por millón de habitantes tuvieron acceso en 2011 a alguna de las alternativas de tratamiento para la sustitución de la función que sus riñones ya no pueden realizar: hemodiálisis (realizada por una máquina), diálisis peritoneal (utilizando fluidos en el abdomen a través de un catéter) y el trasplante de riñón ⁷.

En el Ecuador se estima existirían más de 30.000 personas padecen daño renal con estadio 5, la enfermedad renal es un importante problema de salud pública, por su alta prevalencia. Se estima que afecta al 11% de la población adulta. En el país produce un elevado gasto sanitario, una alta tasa de morbilidad, un importante consumo de recursos farmacológicos, pero todavía no hay datos reales acerca del problema porque la mayor parte de casos no se han detectado por la insuficiencia de recursos y desconocimiento sobre la insuficiencia

renal⁸. El diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda se ve dificultado por la ausencia de biomarcadores específicos de daño. La utilidad clínica está determinada por su eficacia en el diagnóstico de insuficiencia renal aguda y su capacidad para proporcionar información crítica para mejorar los resultados clínicos y la supervivencia ⁹.

En el contexto de la problemática las publicaciones mencionan que existen variaciones considerables en los métodos de muestreo de la población general y la evaluación de la función renal en todos los estudios ¹⁰. Han proliferado diferentes estrategias preventivas o curativas para la lesión renal aguda, por ejemplo, las cuales han sido ineficaces o insuficientes validadas para ser rutinariamente recomendadas. El factor riesgo de mayor importancia para la lesión renal crónica es la enfermedad renal crónica preexistente que aumenta el riesgo de está hasta 10 veces ⁶. La falta de biomarcadores ha dificultado el desarrollo de intervenciones destinadas a mejorar el pronóstico de la insuficiencia renal en la cirrosis. Actualmente, los biomarcadores son un área de intensa investigación en nefrología ⁹.

Los biomarcadores utilizados en la práctica clínica se consideran relevantes cuando ya existe una insuficiencia renal significativa que comprometa el uso temprano de intervenciones terapéuticas potencialmente exitosas. Los biomarcadores más sensibles y específicos para detectar la enfermedad renal crónica antes y mejorar el pronóstico de los pacientes son una importante necesidad médica no cubierta.

La mayoría de los biomarcadores estudiados requieren una mayor validación en estudios con una amplia gama de poblaciones para poder implementarlos en el tratamiento rutinario de la insuficiencia renal. Un panel de biomarcadores, incluidos los biomarcadores más tempranos de daño renal, parece ser un enfoque razonable para aplicar en la práctica clínica para permitir un diagnóstico más temprano y una mejor caracterización de la enfermedad con base en el proceso etiológico subyacente ¹¹.

Dadas las limitaciones de la creatinina como marcador de la función renal, la implementación de ecuaciones de predicción, ha sido ampliamente utilizada para medir la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) a partir de marcadores de filtración endógenos sin necesidad de calcular el aclaramiento. La creatinina sérica y la cistatina C son los

marcadores de filtración endógenos más utilizados para la filtración glomerular estimada (eGFR) ¹².

En la última década, han surgido otros biomarcadores prometedores. Sin embargo, estos biomarcadores son altamente sensibles y específicos. han permitido un diagnóstico más temprano de la enfermedad renal con resultados prometedores; ninguno de ellos ha sido validado para tomar decisiones clínicas sobre su positividad. Estos biomarcadores deberían tener el potencial de indicar el tipo de lesión o el sitio específico del daño. Pero, es improbable que un biomarcador sea suficiente para guiar la intervención sobre su resultado. Se justifican estudios más amplios y a largo plazo antes de aplicar estos biomarcadores en la práctica clínica. El CKD Biomarkers Consortium tiene 15 estudios en curso con el objetivo de desarrollar y validar nuevos biomarcadores para la enfermedad renal crónica. Mientras tanto, los biomarcadores actuales en la enfermedad renal crónica deben implementarse con cautela, reconociendo sus fortalezas y limitaciones¹².

Las limitaciones de la creatinina son conocidas desde hace más de treinta años. Sin embargo, la creatinina sigue siendo el biomarcador estándar utilizado para la evaluación de la enfermedad renal crónica en la práctica clínica. Los marcadores de filtración glomerular más nuevos, como la proteína traza beta y Beta 2 microglobulina, han demostrado su potencial para mejorar la precisión y el valor predictivo de la estimación de la tasa de filtrado glomerular. Con el mayor uso de cistatina C, proteína traza beta y Beta 2 microglobulina, es probable que la estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) experimente mejoras adicionales ¹³.

Otros marcadores, como lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos, la Molécula-1 Lesión rena y la Proteína ligadora de ácidos grasos tipo L urinaria, podrían ser útiles para identificar el daño tubular temprano, especialmente en el rango ciego de creatinina y antes de que ocurran cambios patológicos e irreversibles. Además, su especificidad permite el reconocimiento del daño renal por separado de los cambios en la función renal ¹⁴.

El inicio y la progresión de la disfunción endotelial, estrechamente relacionada con la respuesta inflamatoria, es a la vez, causa y consecuencia tanto de la ERC como de la ECV, lo que destaca la importancia de la detección temprana de dichas vías patológicas a través de la disfunción endotelial temprana y/o evaluación de marcadores inflamatorios ¹¹.

El estudio se justifica puesto que las enfermedades renales son complejas y heterogéneas. Sin embargo, la evaluación clínica de la enfermedad renal se basa en gran medida en el glomérulo, la unidad de filtración especializada del riñón. Este paradigma unidimensional limita el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades renales, cuyas consecuencias son evidentes: tanto las enfermedades renales agudas como las crónicas continúan superando el manejo clínico y se reconocen cada vez más como problemas de salud global significativos- debido a que estas condiciones se detectan demasiado tarde en el curso de la enfermedad, no se han desarrollado tratamientos efectivos para minimizar la lesión renal, alterar el curso de la enfermedad o limitar la morbilidad y la mortalidad asociadas 15.

El análisis de información de los biomarcadores desde bases de datos de artículos y publicaciones es un desafío, tanto porque en el diagnóstico se han adoptado biomarcadores limitados para la atención clínica de rutina. Idealmente, la investigación y el desarrollo de biomarcadores deberían estar impulsados por las necesidades clínicas no satisfechas en el cuidado de la salud, pero los datos de relevancia son escasos y se desconocen los beneficios, por ende, el trabajo es un documento de consulta e investigación que servirá para los profesionales en salud.

La presente investigación tiene como finalidad detallar información acerca de los diferentes tipos de biomarcadores utilizados en el diagnóstico de la insuficiencia renal, al tener información comparativa de aquello permite detallar los avances científicos las características de los biomarcadores según las opiniones de diferentes expertos que han publicado artículos científicos e información que sirva de utilidad para la sustentación de las variables.

La utilidad científica tiene relación con la identificación de los aspectos técnicos y de mayor complejidad de la temática de estudio, con la evaluación de las variables de los biomarcadores en el caso del diagnóstico de la insuficiencia renal, por ende, la investigadora desarrolló una recopilación de información de los últimos años, acerca de su utilización, obteniendo datos de relevancia que permitan sustentar las variables y adicionalmente comparar los diferentes tipos de biomarcadores usados, las opiniones de los doctores y los problemas de su implementación en el contexto ecuatoriano, revisándose también estudios ecuatorianos de artículos científicos recientes.

El objetivo general de la investigación es indagar acerca del uso de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal. Los objetivos específicos considerados para responder a la investigación y el objetivo general son:

Argumentar teóricamente los aspectos clínicos, epidemiológicos y diagnóstico de la insuficiencia renal a través de revisiones bibliográficas con información primaria y secundaria.

Comprobar la importancia de la aplicación de los biomarcadores utilizados en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal.

Estimar los resultados obtenidos de las diferentes publicaciones de las revisiones bibliográficas desarrolladas obtenidas de artículos científicos.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Enfermedad renal

Para López-Heydeck ¹ la función de los riñones es mantener el equilibrio de tipo fisiológico de una persona, su afectación altera, por lo general, los sistemas circulatorios y óseo o viceversa, por la relación existente entre las funciones de filtración, equilibrio electrolítico, producción de hormonas y desecho de sustancias, estas en algunas ocasiones son afectadas o destruidas por procesos como:

- Diabetes o hipertensión.
- Inflamación por enfermedades autoinmunitarias o infecciosas.
- Agentes tóxicos, como medicamentos.
- Procesos mecánicos causados por parásitos.
- Excesiva formación de cristales que forman los cálculos renales.
- Aumento de la presión en los conductos por obstrucción interna o externa de la vía urinaria inferior.
- Por diversos tipos de inflamación, tumores internos o externos, cálculos, incluso por alteraciones genéticas (riñón poliquístico) o cáncer renal.

Los rasgos característicos de la enfermedad renal crónica (ERC) implican la destrucción progresiva del parénquima renal y la pérdida de nefronas funcionales. La pérdida de nefronas funcionales desencadena eventos moleculares y celulares responsables del crecimiento compensatorio de las restantes. Estos mecanismos pueden volverse patológicos y resultar en el desarrollo de lesiones renales y conducir a enfermedad renal en etapa terminal (ESRD).

El desarrollo de la enfermedad renal crónica implica la separación de los podocitos de la membrana basal y su pérdida con la orina, por lo que la determinación de la presencia de algunas proteínas estructurales relacionadas con la barrera glomerular puede ser de ayuda en el diagnóstico de enfermedades renales ¹⁶.

La pérdida de función en el curso de la enfermedad renal crónica también se asocia con fibrosis e inflamación intersticial. El diagnóstico precoz de esta enfermedad es un paso importante en la prevención de las complicaciones de la enfermedad renal crónica (ERC). Además, es necesario para obstaculizar la progresión a la insuficiencia renal y prevenir la aparición de eventos cardiovasculares ¹⁷.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal aguda es cuando los riñones de una persona no funcionan tan bien como antes. Esto suele ocurrir muy repentinamente durante varias horas o hasta 2 días. Muchas personas no experimentan síntomas hasta que su condición ha avanzado. Como resultado de la insuficiencia renal aguda (IRA), los riñones no filtran ni eliminan los productos de desecho como deberían, y la producción de orina de una persona a menudo disminuye. Idealmente, un médico identificará la insuficiencia renal aguda (IRA) de inmediato y el tratamiento puede comenzar a revertir las causas subyacentes ¹⁸.

La insuficiencia renal aguda ocurre cuando los riñones de repente no pueden filtrar los desechos de la sangre. Es una complicación de una serie de enfermedades o trastornos, cuyo efecto conduce a la rápida acumulación de toxinas y una cascada de síntomas que van desde disminución de la micción y fatiga hasta dolores en el pecho y convulsiones. Si bien la insuficiencia renal aguda a menudo puede ocurrir sin síntomas y solo se revela durante las pruebas de laboratorio para una afección no relacionada, la mayoría de los casos se diagnostican en personas que están gravemente enfermas o que llegan al hospital con una enfermedad grave ¹⁹.

El concepto de insuficiencia renal aguda (IRA) ha sido objeto de un importante reexamen en los últimos años. Tradicionalmente, se ha hecho hincapié en la reducción aguda más grave de la función renal, que se manifiesta por azotemia grave y, a menudo, por oliguria o anuria. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que incluso una lesión relativamente leve o un deterioro de la función renal manifestado por pequeños cambios en la creatinina sérica (sCr) y/o la producción de orina (UO), es un predictor de consecuencias clínicas graves ²⁰.

En cambio, la enfermedad renal crónica (ERC) es el deterioro progresivo y prolongado de la función renal. Los síntomas se desarrollan lentamente y en etapas avanzadas incluyen

anorexia, náuseas, vómitos, estomatitis, disgeusia, nicturia, lasitud, fatiga, prurito, disminución de la agudeza mental, espasmos y calambres musculares, retención de líquidos, desnutrición, neuropatías periféricas y convulsiones. El diagnóstico se basa en pruebas de laboratorio de la función renal, a veces seguidas de una biopsia renal. El tratamiento se dirige principalmente a la afección subyacente, pero incluye control de líquidos y electrolitos, control de la presión arterial, tratamiento de la anemia, varios tipos de diálisis y trasplante de riñón ²¹.

Biomarcadores

Gran parte de la investigación en el campo de los biomarcadores renales comenzó con investigaciones de lesión renal aguda (AKI), una condición en la que la creatinina sérica puede no estar en estado estable; por lo tanto, los biomarcadores que están estrechamente relacionados con la lesión del tejido renal real, similar a la troponina para el tejido cardíaco, serían especialmente importantes para la detección de lesiones renales agudas. Se ha identificado una variedad de biomarcadores de la salud de los túbulos renales en modelos animales y estudios clínicos que pueden localizarse en porciones específicas de la nefrona y representar distintas respuestas mecánicas en el proceso de lesión renal. Como indicadores directos de la patología renal, estos biomarcadores pueden abordar las limitaciones de la creatinina sérica. Se presentan varios biomarcadores renales bien estudiados con una amplia descripción fisiológica, categorizados por localización y mecanismo de lesión. Estos biomarcadores proporcionan una perspectiva de la complejidad de la patogénia de la lesión renal y la heterogeneidad que los enfoques actuales no captan adecuadamente para caracterizar y tratar la enfermedad renal ¹⁵.

Existe un gran potencial para que los biomarcadores urinarios mejoren la atención del paciente a través del diagnóstico temprano, no invasivo y preciso de la insuficiencia renal. El diagnóstico de precisión tiene como objetivo mejorar el tratamiento y los resultados de los pacientes mediante la estratificación de los pacientes según su riesgo de desarrollar lesión renal aguda e insuficiencia renal y el fenotipo del daño renal en el individuo para permitir un tratamiento personalizado. Para beneficiarse de este potencial, las necesidades clínicas no satisfechas deben impulsar el desarrollo de pruebas para mejorar verdaderamente las vías de atención clínica. En general, el desarrollo de biomarcadores prometedores para pruebas médicas útiles es un proceso laborioso y tedioso. Además, es incierto ya que el impacto

clínico, operativo y económico de una nueva prueba (panel) no puede evaluarse directamente durante la fase de traducción de la investigación a la práctica clínica local. El grupo de trabajo sobre evaluación de pruebas de la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio ha establecido un marco para la evaluación de pruebas médicas para guiar a los investigadores, especialistas de laboratorio y médicos durante este proceso. La Federación considera la interrelación dinámica entre las necesidades clínicas no satisfechas, la vía clínica, el rendimiento analítico y clínico, la rentabilidad clínica y económica y el impacto más amplio de las pruebas médicas. El mapeo de las vías de atención clínica y la predefinición de las especificaciones analíticas y de rendimiento clínico son pasos esenciales para la evaluación de la prueba. Una vez que se han identificado las brechas en la atención clínica, puede comenzar el proceso de selección de biomarcadores ²².

Con el fin de diagnosticar la insuficiencia renal se han hecho muchos intentos de buscar biomarcadores comparando niveles de expresión variable de proteínas en suero u orina entre sujetos sanos y pacientes. Sin embargo, es difícil reducir la proteína o proteínas específicas de la enfermedad, porque no se puede determinar si las variaciones del nivel de proteína son causadas por disfunción renal o simplemente por diferencias individuales como factores genéticos y antecedentes ambientales ².

En definitiva, un biomarcador (marcador biológico) es un indicador medible de un estado biológico específico, particularmente uno relevante para el riesgo, la presencia o el estadio de una enfermedad. Aunque históricamente el término a menudo se refería a un rasgo físico o métrica fisiológica, ahora se refiere típicamente a productos de investigación genómica, metabolómica y proteómica. Los biomarcadores de la función renal, medidos en orina y suero, se usan cada vez más para estimar la gravedad y la naturaleza de la insuficiencia renal y, en consecuencia, aplicar la terapia adecuada y mejorar el manejo del paciente. Los valores determinados de biomarcadores pueden sugerir el riesgo potencial de enfermedad renal y el tipo de lesión renal, predecir la progresión de la enfermedad y ser útiles para evaluar la respuesta a una terapia aplicada ²³.

Desde el punto de vista clínico, los biomarcadores se pueden utilizar para detectar, diagnosticar o controlar la actividad de enfermedades, así como para guiar la terapia dirigida molecularmente o evaluar la respuesta terapéutica. El Grupo de Trabajo de Definiciones de Biomarcadores de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) ha definido un biomarcador

como una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica ²⁴.

El desciframiento de una parte de las vías moleculares asociadas con los cambios antes mencionados contribuyó a la comprensión de la enfermedad renal ²⁵. Existe la necesidad de biomarcadores de próxima generación. Debido al desarrollo de la genómica, la epigenética, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica, la introducción de nuevas técnicas permitirá la identificación de nuevos biomarcadores en las enfermedades renales ²⁶.

El diagnóstico de insuficiencia renal aguda (AKI, del inglés *Acute Kidney Injury*) y Enfermedad Renal Crónica (ERC) se basa en biomarcadores que evalúan la función renal, estos biomarcadores también son esenciales para la evaluación de la enfermedad y el tratamiento. Los biomarcadores son sustancias que pueden medirse y analizarse objetivamente, para determinar si la función del riñón de un paciente es saludable o anormal, también pueden usarse para evaluar procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a intervenciones terapéuticas. Por este motivo, son fundamentales para el diagnóstico y pronóstico de la lesión renal aguda (LRA) y la enfermedad renal crónica (ERC) ²⁷.

Los biomarcadores pueden ser proteínas, lípidos, microARN, genes, metabolitos, patrones proteómicos o células presentes en un análisis de orina. En la enfermedad renal crónica (ERC) concretamente, los biomarcadores suelen ser aquellos que se pueden utilizar para determinar la tasa de filtración glomerular (TFG) del riñón, cuya caída representa una disminución de la función renal.

La medición de la tasa de filtración glomerular (TFG) es necesaria para el diagnóstico de la enfermedad renal crónica (ERC), así como para el seguimiento de la enfermedad y el cálculo de la dosis del fármaco. Para determinar la tasa de filtración glomerular (TFG), el nitrógeno ureico en sangre (BUN), la creatinina sérica (SCr), la albúmina/proteína urinaria y la excreción de volumen son biomarcadores clave ²⁸.

Sin embargo, estos biomarcadores bien establecidos tienen sus limitaciones, por ejemplo, el análisis de creatinina sérica (SCr) o nitrógeno ureico en sangre (BUN) no puede discriminar entre los cambios hemodinámicos en el riñón que conducen a cambios apropiados en la tasa

de filtración glomerular (TFG) y las tasas que han sido influenciadas por una lesión. Además, la creatinina sérica (SCr) es propensa a errores en ciertas situaciones, como cuando los pacientes tienen poca masa muscular o tienen una sobrecarga de líquidos ²⁹.

El biomarcador adecuado para el seguimiento de la insuficiencia renal, debe tener una estrecha variabilidad biológica para mejorar la evaluación de los cambios longitudinales. Además, no debe verse influenciado por la edad, el estado nutricional o problemas de salud concurrentes. Un buen biomarcador debe proporcionar mediciones rápidas, no invasivas y específicas que se correlacionen bien con la patología del tejido renal ¹⁷.

Además, los buenos marcadores deben ser muy sensibles, específicos para las enfermedades renales, correlacionarse con los resultados histopatológicos de la biopsia renal y la progresión de la enfermedad, y permitir la identificación de las primeras etapas de la insuficiencia renal y el pronóstico ²⁹.

Biomarcadores de diagnóstico clínico de insuficiencia renal

Los marcadores de la prueba de función renal evalúan el funcionamiento normal de los riñones. Estos marcadores pueden ser radiactivos y no radiactivos. Indican la tasa de filtración glomerular, la capacidad de concentración y dilución de los riñones (función tubular). Si hay un aumento o disminución en las válvulas de estos marcadores, indica disfunción del riñón ³⁰.

Actualmente, el diagnóstico se realiza generalmente sobre los niveles de urea en sangre y creatinina sérica, sin embargo, se ha demostrado que la creatinina sérica (SCr) carece de un alto valor predictivo. Además, Steubl et al. ³¹ sugirieron que debido a la relación curvilínea entre la creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), las concentraciones séricas de creatinina aumentaron en el suero solo cuando aproximadamente el 40-50% del parénquima renal estaba dañado de manera reversible o irreversible. Esto puede conducir a la falta de detección de etapas tempranas de insuficiencia renal aguda o crónica y, por lo tanto, a la aplicación tardía de diagnósticos detallados y la implementación de intervenciones terapéuticas.

La reducción de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) y el aumento de la excreción urinaria de proteínas y albúmina, así como los grados más altos de atrofia y fibrosis túbulo intersticial se asocian con un peor pronóstico. Estas alteraciones patológicas están precedidas o estimuladas por la infiltración de células inflamatorias, activación y proliferación de fibroblastos, producción y depósito excesivos de componentes de la matriz extracelular y rarefacción de los capilares peritubulares ²⁵.

La reducción significativa de la función renal es el primer signo evidente de enfermedad. Si se diagnostica a tiempo (estadios 1 a 3), la progresión puede alterarse y reducir las complicaciones. En los estadios 4 y 5 se observa daño extenso que por lo general resulta en insuficiencia renal terminal ¹⁶.

El enfoque racional para el diagnóstico y la evaluación implica la evaluación y el monitoreo simultáneos de la función renal (a través de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), creatinina sérica) y el daño renal (albuminuria y / o proteinuria) en la tabla 1 se presentan los criterios de diagnóstico ³.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico

Marcadores de daño renal (uno o más)	Albuminuria - tasa de excreción de albúmina (AER \geq 30 mg/24 horas; ACR \geq 3 mg/mmol) Anomalías en los sedimentos urinarios Electrolitos y otras anomalías debidas a trastornos tubulares Anomalías detectadas por histología Anomalías estructurales detectadas por imágenes Antecedentes de trasplante renal
Disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG)	Tasa de filtración glomerular (TFG $<$ 60 mL/min/1,73 m ² , categorías GFR G3a - G5)
*Cualquiera de los siguientes debe estar presente durante $>$ 3 meses. tasa de excreción de albúmina (AER), relación albúmina-creatinina (ACR), tasa de filtración glomerular (TFG)	

Fuente: Radišić et al. ³

Uno de los criterios destacados para el diagnóstico de enfermedad crónica renal es la disminución del valor de tasa de filtración glomerular (TFG, $<$ 60 ml/min/1,73 m²). La tasa de filtración glomerular (TFG) es ampliamente aceptada como el mejor índice de la función renal. El valor normal en hombres y mujeres adultos jóvenes es de aproximadamente 125

ml/min/1,73 ^{m2}. Los valores por debajo de 15 ml/min/1,73 ^{m2} indican insuficiencia renal y la persona puede ser identificada como candidata para diálisis o terapia de reemplazo renal/trasplante renal.

El papel de la medicina de laboratorio en el diagnóstico y manejo de la enfermedad renal crónica (ERC) es de gran importancia porque una prueba muy simple puede identificar a las personas que están en riesgo de desarrollar la enfermedad. Todo lo que se requiere es medir la concentración de creatinina sérica y notificar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), utilizando las ecuaciones predictivas disponibles ³.

La orina parece ser un mejor material para el diagnóstico clínico que la sangre, porque se puede recolectar de forma no invasiva y es relativamente estable, probablemente debido al largo "almacenamiento" en la vejiga. La recolección de sangre está inevitablemente asociada con la activación de proteasas y, en consecuencia, con la generación de productos de degradación proteolítica que están inevitablemente asociados con su recolección ³².

Actualmente, existen pruebas de tiras reactivas que cambian de color en presencia de anomalías tales como cantidades excesivas de proteína, microalbuminuria, sangre, pus, bacterias y azúcar luego de la inserción en la muestra de orina. El análisis de orina se puede utilizar para detectar numerosos trastornos renales y del tracto urinario, como enfermedad renal crónica, infecciones de la vejiga y cálculos renales ³³.

Proteína/creatinina y albúmina/creatinina

La proteinuria es un objetivo terapéutico convencional, particularmente en pacientes porque la proteinuria o albuminuria se asocia con un mayor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal y mortalidad por todas las causas. En la práctica clínica, la proteinuria se cuantifica comúnmente en muestras de orina aleatorias de una sola micción y se notifica como una relación proteína/creatinina en orina (uPCR) o una relación albúmina/creatinina (uACR). Las guías recomiendan usar uACR como el biomarcador de elección para cuantificar la proteinuria porque su sensibilidad es mayor que la de uPCR para niveles bajos de proteinuria. Sin embargo, la relación proteína/creatinina en orina (uPCR) sigue siendo una alternativa racional porque recientemente se determinó que su valor pronóstico es equivalente a uACR en pacientes con CKD6. Sin embargo, a pesar de la continua controversia con respecto al

cribado universal de proteinuria en la población general, el biomarcador urinario preferible para el cribado (uACR o uPCR) sigue sin determinarse ³⁴.

La importancia clínica de las diferencias entre la relación albúmina/creatinina (uACR) y la relación proteína/creatinina en orina (uPCR) está más allá de las controversias que rodean el tema de la sensibilidad. Desde el punto de vista mecanicista, es más probable que la pérdida de albúmina esté asociada con lesiones del aparato de filtración glomerular, mientras que la pérdida de proteínas (albúmina y otras proteínas) representa un espectro más amplio de lesiones renales, como la lesión tubulointersticial o enfermedades sistémicas como el mieloma múltiple. La ausencia de albuminuria (p. ej., una tira reactiva de orina negativa para proteínas) pero la presencia de proteinuria significativa indica la posibilidad de proteinuria no relacionada con la albúmina (uNAP), incluida la paraproteinuria. La literatura existente carece de una evaluación sistemática de la importancia clínica de uNAP a pesar de la prevalencia estimada de NAP en muestras de orina aleatorias de hasta el 10,1% ³⁵.

Ohisa et al. luego determinaron que la relación albúmina-proteína en orina (uAPR) era útil en la detección de enfermedad glomerular en pacientes adultos con hematuria ³⁶. Smith et al. demostró además que la relación albúmina-proteína en orina (uAPR) se correlacionó bien con el daño tubulointersticial patológico y sugirió un nivel de corte de 0,4 para la relación albúmina-proteína en orina (uAPR) para discriminar proteinuria tubulointersticial y no tubulointersticial ³⁷.

Microalbúmina

La microalbuminuria es la albúmina urinaria que está por debajo del umbral de detección por la tira reactiva urinaria convencional (30 a 300 mg/L). Es ampliamente reconocido como una herramienta diagnóstica fundamental en el desarrollo y la progresión de la enfermedad renal, lo que indica una estructura y función glomerular alterada. Este paradigma también puede ser relevante para lesión renal e insuficiencia renal. Los niveles de albúmina urinaria aumentan tanto en enfermedades glomerulares como tubulares, pero recientemente se descubrió que la expresión génica de la albúmina aumenta en lesión renal, lo que hace que la albúmina urinaria sea un marcador más sensible de lo que se pensaba anteriormente. Los beneficios de usar albuminuria son: es económico, se obtiene en fluidos corporales fácilmente disponibles y se puede cuantificar con un alto rendimiento ³⁸.

Proteína y albúmina

En el entorno crónico, a menudo es necesario un enfoque más cuantitativo para evaluar adecuadamente la función renal. Tanto la proteína total en orina como la albúmina en orina generalmente se representan como concentraciones y, al igual que otros analitos en orina, se normalizan posteriormente a creatinina como una proporción. En humanos, las muestras puntuales de orina generalmente se toman de la primera micción de la mañana. La proporción de proteína urinaria a creatinina (UPCR) y UACR son dos de los pocos biomarcadores que se utilizan para monitorear la progresión de la insuficiencia renal crónica en humanos, generalmente en asociación con el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) ³⁹.

Creatinina

La creatinina es un producto de descomposición del fosfato de creatina del metabolismo muscular y proteico y se libera a un ritmo constante, dependiendo de la masa muscular del cuerpo. La creatina quinasa cataliza la conversión a fosfocreatina. La formación del anhídrido creatinina ocurre espontáneamente durante este proceso. La creatinina se elimina por filtración glomerular; sin embargo, se produce muy poca o ninguna reabsorción de creatinina. Hay una modesta secreción tubular, una fracción que aumenta relativamente a medida que disminuye la tasa de filtración glomerular estimada (TFG) ⁴⁰.

Un análisis desarrollado por Candelaria et al. ⁵³ presentó los valores de diagnóstico usados para la determinación de enfermedad renal crónica, según la clasificación de la ERC, considerándose los marcadores como los de mayor utilización en el análisis de enfermedad renal en adultos mayores.

Tabla 2. Biomarcadores de daño renal y clasificación de la enfermedad renal crónica

Tipo de marcador de daño renal	Clasificación de la ERC								Total		Prob.*
	1		2		3A		3B		No.	%	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%			
Hematuria	4	57,1	34	66,7	34	77,3	5	71,4	77	70,6	NS
Albuminuria	3	42,9	17	33,3	23	52,3	3	42,9	46	42,2	NS
Proteinuria	3	42,9	24	47,1	14	31,8	2	28,6	43	39,4	NS
Hematuria y Albuminuria	1	14,3	14	27,5	16	36,4	2	28,6	33	30,3	NS
Hematuria y proteinuria	1	14,3	10	19,6	7	15,9	0	0,0	18	16,5	NS

Fuente: Candelaria et al. ⁵³.

La tabla 2 muestra un ejemplo de la aplicación de los biomarcadores en pacientes con insuficiencia renal crónica, que puede ser un ejemplo en la planificación del diagnóstico, según la clasificación detallada, el biomarcador más frecuente hematuria con el 77,3% en el estado 3A, también la albuminuria con el 52,3% en el mismo estadio. Las combinaciones fueron menos frecuentes, lo que se ve reflejado en los artículos revisados, En los otros estadios en hematuria el porcentaje es del 57,1% en grado 1, de 66,7% en grado 2 y el 71,4% en el estadio 3B.

Diagnóstico de Laboratorio

El diagnóstico precoz de la enfermedad renal crónica (ERC) es esencial para prevenir un daño renal grave y potencialmente mortal. Esto se puede lograr mediante la realización de pruebas de laboratorio simples y económicas, junto con un manejo e interpretación adecuados de los resultados. La evaluación de laboratorio de la tasa de filtración glomerular estimada, una medida de la función renal y la albúmina en la orina, que mide el daño renal, son los elementos clave para el diagnóstico de laboratorio de esta enfermedad ⁴¹ Se diagnostica principalmente mediante análisis de sangre y orina. Entre las muchas pruebas de laboratorio que se utilizan para evaluar la función renal, existen dos medidas clave fundamentales para el diagnóstico y el tratamiento ⁴².

Creatinina sérica

La creatinina sérica (SCr) mide la cantidad de una sustancia llamada creatinina en la sangre. La creatinina es un subproducto del metabolismo muscular que se excreta en la orina. Debido a que se produce y excreta a un ritmo bastante constante, es una medida confiable de la función renal y es un indicador clave de insuficiencia renal.

Los niveles normales de la creatinina sérica (SCr) en adultos son:

- Aproximadamente 0,5 a 1,1 miligramos (mg) por decilitro (dL) en mujeres
- Aproximadamente de 0,6 a 1,2 mg/dl en hombres ⁴³.

Volumen de orina

El volumen de orina simplemente mide la cantidad de líquido que orina durante un período de tiempo determinado. Como la ARF se define por la pérdida de la función renal, el valor, medido en mililitros (mL) por kilogramos de su peso corporal (kg) por hora (h), es fundamental para confirmar la insuficiencia renal y medir su respuesta al tratamiento. La oliguria, la producción de volúmenes anormalmente pequeños de orina, se define como algo inferior a 0,5 ml/kg/h ⁴⁴.

Otras pruebas de laboratorio

Otras pruebas de laboratorio utilizadas para diagnosticar ARF incluyen:

- El nitrógeno ureico en sangre (BUN) mide la cantidad de un producto de desecho en la sangre llamado nitrógeno ureico. El nitrógeno ureico se crea cuando el hígado descompone las proteínas y, al igual que la creatinina sérica, se produce y excreta en la orina en volúmenes bastante consistentes. Los niveles altos de BUN son indicativos de insuficiencia renal aguda (IRA) y también pueden sugerir la causa subyacente de la insuficiencia renal (como insuficiencia cardíaca, deshidratación u obstrucción del tracto urinario) ⁴⁵.

- El aclaramiento de creatinina mide el nivel de creatinina tanto en una muestra de sangre como en una muestra de orina recolectada durante 24 horas. Los resultados combinados pueden indicarnos cuánta creatinina se elimina de la sangre a través de la micción, medida en ml por minuto (ml/min). Un aclaramiento de creatinina normal es de 88 a 128 ml/min en mujeres y de 97 a 137 ml/min en hombres ¹⁹.
- La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) es un análisis de sangre que calcula la cantidad de sangre que pasa a través de los filtros naturales de los riñones, llamados glomérulos. La velocidad con la que esto sucede puede decirnos cuánto se han dañado los riñones desde la etapa 1 (pérdida mínima o nula de la función renal) hasta la etapa 5 (insuficiencia renal).
- El potasio sérico se usa para determinar si hay exceso de potasio en la sangre (una condición conocida como hiperpotasemia). La hiperpotasemia es característica de la insuficiencia renal aguda (IRA) y, si no se trata, puede provocar una arritmia (frecuencia cardíaca anormal) grave y potencialmente mortal ⁴².
- El análisis de orina es simplemente un análisis de laboratorio de la composición de su orina. Se puede utilizar para detectar si hay un exceso de proteínas en la orina (proteinuria), que se considera una característica clave de la insuficiencia renal aguda (IRA). También puede detectar sangre en la orina (hematuria) que puede ocurrir si la insuficiencia renal aguda (IRA) es causada por algún tipo de daño renal u obstrucción del tracto urinario ¹⁹.

Criterios de diagnóstico

La insuficiencia renal aguda se diagnostica con base en el resultado de las pruebas de creatinina sérica y volumen de orina. Los criterios para el diagnóstico fueron establecidos por Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), una organización sin fines de lucro que supervisa e implementa pautas de práctica clínica para la enfermedad renal. Según KDIGO, la insuficiencia renal aguda se puede diagnosticar si se presenta alguno de los siguientes:

- Un aumento en la creatinina sérica (SCr) de 0.3 mg/dL o más dentro de las 48 horas.
- Un aumento en creatinina sérica (SCr) de al menos 150 por ciento dentro de un período de siete días.

Un volumen de orina de menos de 0,5 ml/kg/h durante un período de seis horas ¹⁹.

Cistatina C

Significado clínico

La Cistatina C es una proteína citoplasmática que es removida de la circulación por medio de la filtración glomerular. En personas con enfermedades renal su nivel aumenta de 2 a 5 veces su valor normal, esta no se ve afectada por procesos inflamatorios, edad, sexo, dieta o estado nutricional, la cistatina c en suero compone un mejor marcador de la tasa de filtrado glomerular a diferencia de la creatinina sérica. La cistatina C al reaccionar con el anticuerpo específico forma inmunocomplejos insolubles que generan una turbidez la cual es proporcional a la concentración de cistatina C en la muestra. Para este procesamiento el tipo de muestra utilizado es suero o plasma el cual debe ser recolectado en tubo con heparina o EDTA. Los valores referenciales establecidos en adultos son: 0.56 – 1.02 mg/l ⁴⁶.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA.

Tipo de Investigación

Esta investigación es de enfoque cualitativo puesto que se desarrolló con información obtenida de publicaciones científicas que definen la temática de investigación. A través de revisión de publicaciones de artículos científicos, que sustenten el uso de biomarcadores durante un período específico de 4 a 5 años en los cuales se evidenciarán a los avances científicos.

Diseño de Investigación

El alcance del estudio es descriptivo puesto que se revisó una serie de publicaciones, las mismas que detallan información de la situación actual de las variables, se procedió a una reseña y análisis de las particularidades que facilitan la comprensión de su utilización en diferentes investigaciones publicadas en tesis, artículos científicos y otras investigaciones que sustentaron el desarrollo de los capítulos.

Técnicas de recolección de datos

Las técnicas seleccionadas para el proceso de recolección de información fueron el análisis documental, basado en la obtención de artículos científicos y publicaciones que describían los resultados acerca del uso de biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal, desarrolladas a nivel internacional y nacional, obtenidas de fuentes primarias y secundarias viables y confiables.

Población de estudio y tamaño de muestra

Población

La población de estudio utilizada fueron 72 artículos publicados en el periodo 2012 al 2022, basados en estudios clínicos, revisiones bibliográficas con información de relevancia que analicen los biomarcadores de la insuficiencia renal.

Muestra

La muestra que se seleccionó fueron 25 artículos bibliográficos los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión expuestos a continuación, los mismos fueron obtenidos de la base de datos de Google académico, como buscador principal de la información requerida, también de revistas científicas nacionales que han publicado artículos acerca de los biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal. Entre las fuentes de análisis y revisión de la información se detallan las siguientes:

- 1) Redalyc
- 2) Revista de Nefrología de la Sociedad Española
- 3) Revista Electrónica de Biomedicina
- 4) Scielo
- 5) Revista Médica Electrónica de Ciego De Ávila
- 6) Elsevier
- 7) Revista de Investigación Médica Sur
- 8) Revista médica de Chile
- 9) Revista Ecuatoriana de Neurología
- 10) Biblioteca virtual en salud
- 11) Nefrología Argentina
- 12) Documentos del Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

El tipo de muestreo aplicado fue no probabilístico porque se seleccionada de manera cuidadosa los artículos conforme a la temática de investigación, los datos requeridos y la información que brindan en las diferentes publicaciones aplicando los criterios de inclusión y exclusión que fueron a criterio del autor de la investigación.

Métodos de análisis y procesamiento de datos.

Los métodos de análisis consisten en un análisis documental de las publicaciones, utilizándose el buscador Google académico para acceder a las revistas académicas. Se elaboró una preselección de artículos científicos que sustentan el presente trabajo, el siguiente paso consistió en recoger la información requerida del artículo para la presentación de los resultados, en una tabla con enfoque cualitativo que expone el biomarcador y el

resultado. Posteriormente se estableció el número de biomarcadores tratados en los artículos y la mención de los mismos.

a. Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión son:

- Publicaciones del 2016 al 2022 que evalúan los biomarcadores.
- Estudios clínicos con muestras específicas.
- Revisiones bibliográficas que sistematizan información estadística de los biomarcadores

Los criterios de exclusión son:

- Publicaciones con solamente definiciones de los biomarcadores.

Las consideraciones éticas del estudio responden a respetar las fuentes bibliográficas que se citan en todo el documento, analizándose y describiéndose los resultados de los autores expuestos. La información proviene de fuentes primarias confiables con certificaciones de su trabajo desarrollado en el área de salud. Se cumplió con los principios éticos del manejo de la información y fuente de datos.

Para el procesamiento de los datos se cumple con el proceso referido en la figura 1.

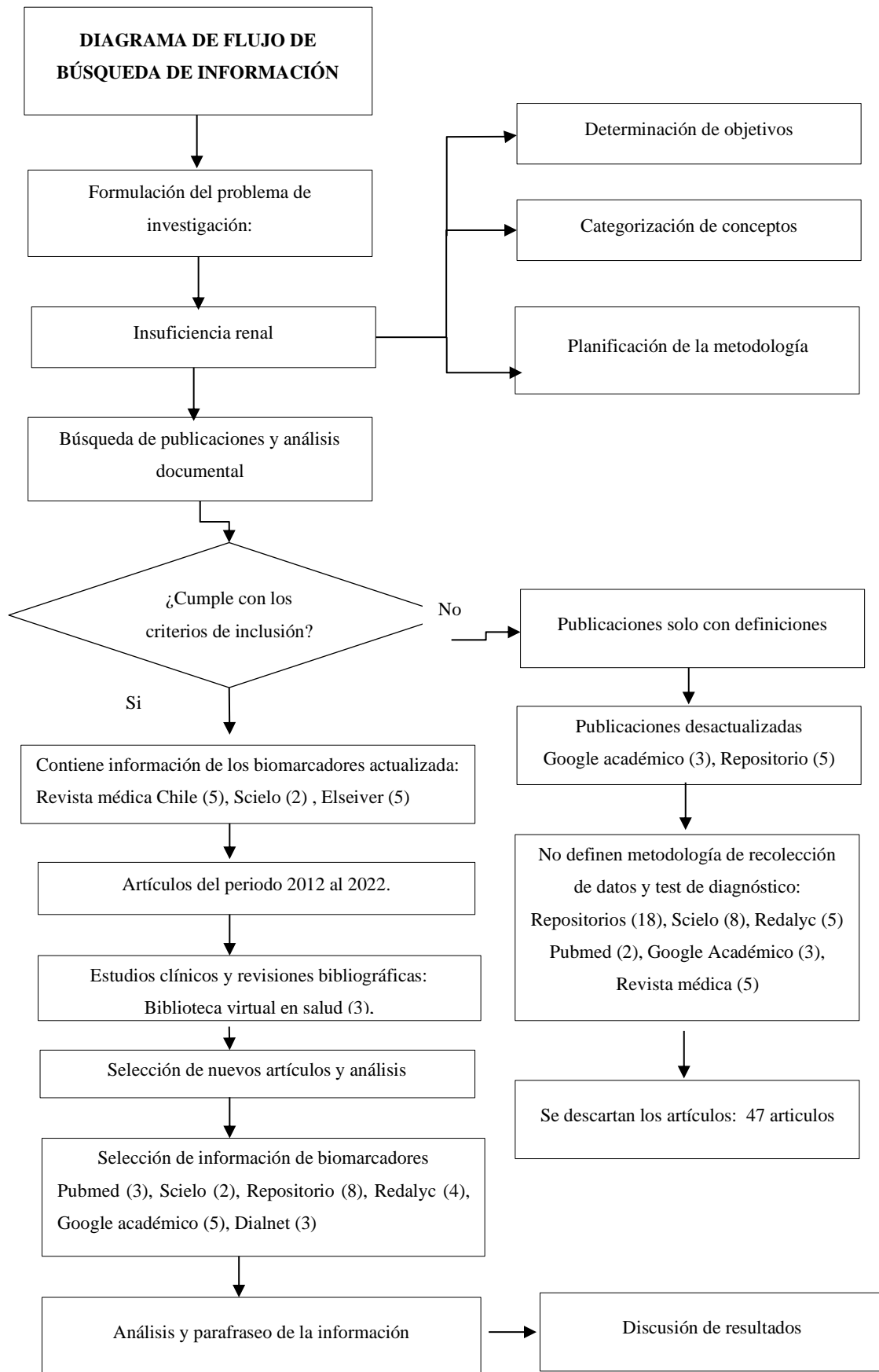


Figura 1. Diagrama de análisis y procesamiento de datos

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados

Los artículos revisados acerca de los biomarcadores establecen preferencia por el análisis de diferentes marcadores caracterizándose los mismos a través de fuentes bibliográficas que son revisiones de otras publicaciones acerca de los biomarcadores de insuficiencia renal y estudios experimentales en centros hospitalarios, constituyen los primeros con mayor número de autores, que ha usado estudios publicados en idioma inglés. La tabla 2 detalla los diferentes biomarcadores considerados en el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia renal.

Tabla 3. Aspectos clínicos y de diagnóstico según los artículos científicos seleccionados

Aspectos clínicos	Autores	Biomarcador	Autores
Diabetes Mellitus	Perez Oliva et al (47) López-Heydeck et al. ¹ Castellanos Castillo ⁵⁰ Candelarias et al ⁵³ Benavides et al ⁵⁴ Avila etal ⁵⁵ Bidinet al ⁵⁷ Diaz et al ⁵⁸ Dina ⁵⁹ Hernandez san et al Heerspink Figueros montes ramos garcia ⁶² Solis ⁶³ Tapia ⁶⁴ Garcia ⁶⁵ Smith et al	Creatinina	Pérez-Oliva et al. ⁴⁷ López-Heydeck et al. ¹ Castellanos Castillo ⁵⁰ Seijas et al. ⁵¹ Abarca Rozas et al. ²⁸ Ramírez et al. ⁵² Benavides et al. ⁵⁴ Ávila et al. ⁵⁵ Wan et al ⁵⁶ Bidin et al. ⁵⁷ Díaz et al. ⁸ Pérez et al. ⁵⁸ Heerspink et al. ⁶¹ Solis et al. ⁶³ García ⁶⁵
Obesidad	Pérez-Oliva et al. ⁴⁷	Úrea	Pérez-Oliva et al. ⁴⁷ Castellanos Castillo ⁵⁰ Seijas et al. ⁵¹ Abarca Rozas et al. ²⁸ Ramírez et al. ⁵² Ávila et al. ⁵⁵ Wan et al ⁵⁶

<p style="text-align: center;">Hipertensión</p>	<p>López-Heydeck et al. ¹ Castellanos Castillo ⁵⁰ Abarca Rozas et al. ²⁸ Candelaria et al. ⁵³ Ávila et al. ⁵⁵ Díaz et al. ⁸ Pérez et al. ⁵⁸ Diná et al. ⁵⁹ Hernández-San et al. ⁶⁰ Figueroa-Montes & Ramos-García ⁶² Tapia⁶⁴ Barreto R,Guevara M ⁶⁶</p>	<p style="text-align: center;">Cistatina C</p>	<p>López-Heydeck et al. ¹ Obert et al. ³⁹ Medina ⁴⁸ Díaz et al. ⁴⁹ Seijas et al. ⁵¹ Benavides et al. ⁵⁴ Wan et al ⁵⁶ Diná et al. ⁵⁹ Solis et al. ⁶³ Tapia⁶⁴ García ⁶⁵ Barreto R,Guevara M ⁶⁶</p>
<p style="text-align: center;">Cardiopatías</p>	<p>Pérez-Oliva et al. ⁴⁷</p>	<p style="text-align: center;">Microalbuminuria</p>	<p>Castellanos Castillo ⁵⁰ Figueroa-Montes & Ramos-García ⁶² López Gómez et al. ⁶⁸</p>
<p style="text-align: center;">Obesidad</p>	<p>Pérez-Oliva et al. ⁴⁷</p>	<p style="text-align: center;">Macroalbuminuria</p>	<p>López-Heydeck et al. ¹ Figueroa-Montes & Ramos-García ⁶²</p>
<p style="text-align: center;">Prerenal</p>	<p>Díaz et al. ⁴⁹</p>	<p style="text-align: center;">Filtrado Glomerular</p>	<p>Abarca Rozas et al. ²⁸ Pérez-Oliva et al. ⁴⁷ Castellanos Castillo ⁵⁰ Seijas et al. ⁵¹ Bidin et al. ⁵⁷ Díaz et al. ⁸ Obert et al. ³⁹</p>

			Pérez et al. ⁵⁸ Diná et al. ⁵⁹ Hernández-San et al. ⁶⁰ Solis et al. ⁶³ García ⁶⁵ Barreto R, Guevara M ⁶⁶
Infección de Hepatitis B crónica	Wan et al ⁵⁶	Albumina - Albuminuria	López-Heydeck et al. ¹ Candelaria et al. ⁵³ Wan et al ⁵⁶ Pérez et al. ⁵⁸ Heerspink et al. ⁶¹ Figuroa-Montes & Ramos-García ⁶² García ⁶⁵
Hemorragia	Ramírez et al. ⁵²	Proteinuria	López-Heydeck et al. ¹
Insuficiencia Cardíaca	Ramírez et al. ⁵²	Índice de proteína-creatinina	López-Heydeck et al. ¹
		Interleuquina 18 (Interleukin18)	Medina ⁴⁸ Díaz et al. ⁴⁹ Seijas et al. ⁵¹
		Gelatinasa asociada con lipocalina del neutrófilo	Medina ⁴⁸
		Diuresis	Seijas et al. ⁵¹
		Molécula de lesión renal (KIM-1)	Medina ⁴⁸ Díaz et al. ⁴⁹ Seijas et al. ⁵¹ Benavides et al. ⁵⁴ Pérez et al. ⁵⁸

		Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos	Díaz et al. ⁴⁹ Seijas et al. ⁵¹ Benavides et al. ⁵⁴
		Proteína hepática transportadora de ácidos grasos	Díaz et al. ⁴⁹

Análisis

La tabla 3 evidencia los diferentes biomarcadores y aspectos clínicos, la revisión bibliográfica estableció que la información de los artículos es un alto porcentaje análisis de publicaciones en las cuales se presenta información sistematizada del uso de diferentes biomarcadores, por lo cual se definen y presenta su mayor utilidad según los planteamientos médicos. Los estudios clínicos son evaluaciones desarrolladas en grupos de poblaciones específicas, de preferencia los adultos mayores, considerándose de manera adicional enfermedades como la diabetes y la hipertensión. El interés en general se centra en la insuficiencia renal crónica, en el seguimiento del problema y las opciones de diagnóstico que faciliten desarrollar estándares que mejore su calidad de vida. Los resultados establecen que se obtuvieron 22 biomarcadores de los 25 artículos analizados, en los cuales existen preferencia por la creatinina sérica para el diagnóstico de la insuficiencia renal, la filtración glomerular y la Cistatina C se usan en más del 50% de las publicaciones,.

Tabla 4. Utilización de biomarcadores

N°	Autores	Creatinina sérica	Urea	Diuresis	Microalbuminuria	Macroalbuminuria	Filtrado glomerular	Albumina - Albuminuria	Proteinuria	Índice de proteína-creatinina	Cistatina C	Interleuquina 18 (Interleukin 18)	Gelatinasa asociada con lipocalina del neutrófilo	Molécula de lesión renal (KIM-1)	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos	Proteína hepática transportadora de ácidos grasos	Hematuria	N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG)	Proteinuria	Leucocituria y/o piuria aséptica	Hemoglobinuria	Albumina urinaria a creatinina Coeficiente albumina/creatinina (A/Cr)	Dimetilarginina simétrica	TOTALES
1.	Pérez-Oliva et al. ⁴⁷	X	X				X																	3
2.	López-Heydeck et al. ¹					X		X	X	X														5
3.	Medina ⁴⁸									X	X	X	X											4
4.	Díaz et al. ⁴⁹									X	X			X	X	X								5
5.	Castellanos Castillo ⁵⁰	X	X		X		X			X														5
6.	Seijas et al. ⁵¹	X	X	X			X					X		X	X									7
7.	Abarca Rozas et al. ²⁸	X	X				X										X		X	X	X			7
8.	Ramírez et al. ⁵²	X	X								X													3
9.	Candelaria et al. ⁵³							X									X		X					3
10.	Benavides et al. ⁵⁴	X								X				X	X			X						5
11.	Ávila et al. ⁵⁵	X	X																					2
12.	Wan et al ⁵⁶	X	X					X			X													4

Análisis

La tabla 3 presenta la relación de los indicadores utilizados por cada autor según los artículos evaluados, hay que considerar que algunos biomarcadores se mantienen constantes entre las publicaciones, son de preferencia, por su uso en el diagnóstico de la insuficiencia renal, pero también existen nuevos biomarcadores considerados por su utilidad, su utilidad en brindar mejores opciones para los pacientes, enfocados al ámbito preventivo, seguimiento y control. La creatinina sérica es el biomarcador más frecuente utilizado en el diagnóstico inicial, pero se prefiere otros biomarcadores de apoyo para obtener información más precisa, la Cistatina C y Filtrado Glomerular permiten obtener resultados según los fines de los artículos evaluados.

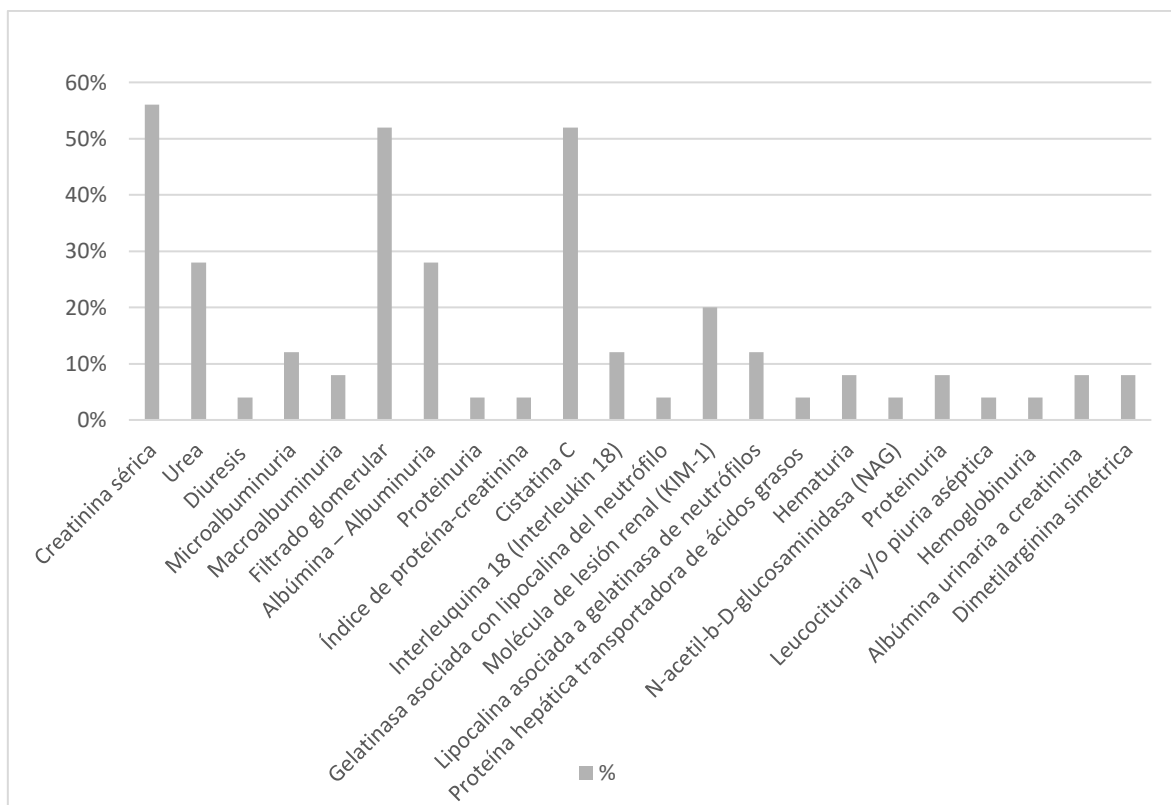
Tabla 5. Número de veces de uso de los biomarcadores en los artículos científicos

N°	Biomarcadores	Número de veces de uso de los biomarcadores	Porcentaje
1.	Creatinina sérica	14	56%
2.	Urea	7	28%
3.	Diuresis	1	4%
4.	Microalbuminuria	3	12%
5.	Macroalbuminuria	2	8%
6.	Filtrado glomerular	13	52%
7.	Albúmina – Albuminuria	7	28%
8.	Proteinuria	1	4%
9.	Índice de proteína-creatinina	1	4%
10.	Cistatina C	13	52%
11.	Interleuquina 18 (Interleukin 18)	3	12%
12.	Gelatinasa asociada con lipocalina del neutrófilo	1	4%
13.	Molécula de lesión renal (KIM-1)	5	20%
14.	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos	3	12%
15.	Proteína hepática transportadora de ácidos grasos	1	4%
16.	Hematuria	2	8%
17.	N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG)	1	4%
18.	Proteinuria	2	8%
19.	Leucocituria y/o piuria aséptica	1	4%
20.	Hemoglobinuria	1	4%
21.	Albúmina urinaria a creatinina	2	8%
22.	Dimetilarginina simétrica	2	8%

Análisis

Al considerar que tipo de biomarcador tiene mayor preferencia por los autores y ha sido utilizado en las investigaciones, la creatinina prevalece, con la cistatina C y el Filtrado glomerular. En los 25 artículos se evidenciaron 22 biomarcadores de diagnóstico de insuficiencia renal. En la tabla se observa la cantidad de veces que fueron usados los biomarcadores, para cuantificar la preferencia en investigaciones se obtuvieron porcentajes del uso por tabla desarrollada. Hay biomarcadores usados incluso solo una vez, en los estudios clínicos donde se evalúan los beneficios y la utilidad en el ámbito del laboratorio clínico. Al considerar porcentualmente, la creatinina sérica se empleó en el 56% de los artículos considerados en la revisión bibliográfica, el filtrado glomerular está presente en el 52% de las publicaciones evaluadas, la Cistatina C en el 52%, la urea es tratada en el 28%, la Albúmina – Albuminuria se hace menciona en el 28% de las revistas, la Molécula de lesión renal (KIM-1) en el 20%. Los otros indicadores obtienen valores menores al 12%, con datos incluso del 4% en varios indicadores como: proteinuria, índice de proteína-creatinina, gelatinasa asociada con lipocalina del neutrófilo, proteína hepática transportadora de ácidos grasos, leucocituria y/o piuria aséptica, hemoglobinuria.

Figura 2. Utilización de biomarcadores



Han desarrollado un análisis acerca de los diferentes artículos de los biomarcadores se destaca más revisiones bibliográficas acerca de los biomarcadores de diagnóstico y control de la insuficiencia renal, con mayor énfasis en la creatinina sérica, pero con críticas de su utilización considerándose nuevos biomarcadores en etapas críticas de la insuficiencia renal como la aguda. En la figura se observa que biomarcadores fueron usados con mayor frecuencia, constituyéndose la creatinina de mayor relevancia y la Cistatina C. La urea a pesar de utilizarse, los artículos publican poca información de uso para el diagnóstico constituyéndose en una prueba general inicial, que dé seguimiento de la insuficiencia renal.

	Sin daño presente (-) Biomarcador negativo	Con daño presente (+) Biomarcador positivo
Sin alteración funcional Creatinina normal C-C normal	Sin alteración funcional ni daño renal (-,-)	Sin alteración funcional, pero con daño renal (-,+) AKI subclínica
Con alteración funcional Creatinina elevada C-C elevada	Alteración de la función sin daño renal (+,-) AKI pre-renal	Alteración de la función con daño renal (+,+) AKI intrínseca

AKI: insuficiencia renal aguda.
C-C: cistatinacistatina-C.

Marcadores de Función Glomerular (Creatinina o C-C) y de Daño Tubular (NAG, GST, L-FABP, IL-18, KIM-1, NGAL). La combinación de ambos tipos de biomarcadores le permitirá al médico diagnosticar AKI antes y diferenciar mejor el proceso de la enfermedad. Cada uno de estos se eleva de forma previa a la elevación de creatinina en sangre, sin embargo, aún no se define con exactitud su fisiopatología, por lo que su rol concreto en la AKI aún está por definir. En este esquema, los colores representan la gravedad del AKI, siendo ausente o leve (verde), moderada (amarillo) y severo (rojo). Nótese que según el tipo de injuria que se exprese (función o daño renal) se manifestará como AKI subclínica, prerrenal o intrínseca.

Fuente: Adaptado de Ostermann y Koyner^{3,25}.

Figura 3. Clasificación según biomarcadores

Fuente: Abarca Rozas et al. ²⁸

En los artículos revisados la información con mayores resultados, es el desarrollo por Abarca Rozas et al. ²⁸ que hace una representación de los diferentes biomarcadores para la detección de la insuficiencia renal por sus respectivos procesos.

Tabla 6. Criterios de diagnóstico

Según	Método diagnóstico
Criterios AKIN-KDIGO	I Creatinina 1,5 a 1,9 x basal en 7 días o aumento > 0,3 mg/ dl en 48 horas. Diuresis < 0,5 ml/kg/hora x 6 horas.
	II Creatinina 2 a 2,9 x basal. Diuresis < 0,5 ml/kg/hr x > 12 horas.
	III Creatinina 3 x basal o aumento > 4 mg/ dl o inicio de TRR. Diuresis < 0,3 ml/kg/hora x > 24 horas o anuria > 12 horas.
	Estos criterios detectan más AKI en comparación con los criterios RIFLE.
Marcador funcional y/o de daño	Sin alteración funcional (creatinina o C—C normales)
	Con alteración Funcional (creatinina o C—C elevadas)
	Sin daño renal presente (biomarcador negativo)
	Con daño renal presente (biomarcador positivo)
	La 10° conferencia de consenso de la ADQI propone utilizar biomarcadores de función y de daños en combinación con los marcadores tradicionales de la función renal para definir y caracterizar mejor AKI [3] [25].
Etiología	Prerrenal: examen físico y laboratorio de orina.
	Parenquimatososa: laboratorio de orina.
	Post renal: imágenes.
	AKI sepsis - shock séptico.
	AKI por sobrecarga de volumen.
Temporalidad	Transitoria: normaliza en < 72 horas. Se correlaciona con KDIGO 1 y FeNa < 1%.
	Persistente: no normaliza. Se correlaciona con aumento de biomarcadores (NGAL), KDIGO 2 y 3, FeNa > 1% y mayor mortalidad.

Nota: Elaborado por Abarca Rozas et al. ²⁸.

AKIN: Red de Insuficiencia Renal Aguda del inglés Acute Kidney Injury NetWork. KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

AKI: insuficiencia renal aguda.

RIFLE: Risk Injury Failure Loss End.

ADQI: Adequate DialysisQuality Initiative.

C—C: cistatina C.

FeNa: fracción excretada de sodio.

NAG: N-acetilglucosamina.

TRR: terapia de reemplazo renal.

NGAL: asociada a gelatinasa de neutrófilos, presente en el túbulo renal.

Discusión

Al evaluar los biomarcadores expuestos, se reconoce las ventajas de la denominada cistatina C. Ramírez et al.⁵², lo define como un biomarcador útil y con utilidad diagnóstica que la creatinina sérica para la detección del daño renal temprano, pero no usa como prueba rutinaria en el diagnóstico de patologías renales por su alto costo al momento de efectuar un montaje de laboratorio clínico. Abarca Rozas et al.²⁸ detalla y caracteriza los biomarcadores haciéndose un estudio prolífico de su caracterización, más que un tratamiento de definiciones, especifica su uso en el diagnóstico. También un elemento observado en común, es el análisis a profundidad de la insuficiencia renal aguda en los artículos evaluados y la consideración de la cistatina como biomarcador de diagnóstico. Benavides et al.⁵⁴ consideran necesario la introducción del biomarcador cistatina en los laboratorios clínicos, debido a su importancia en la prevención del daño renal. Para Obert et al.³⁹ los biomarcadores novedosos, como la dimetilarginina simétrica y la cistatina C, predicen la insuficiencia renal crónica en animales, actúan como sustitutos de la TFG y pueden predecir cambios en la TFG en pacientes a lo largo del tiempo, lo que en última instancia proporciona un puente entre la monitorización renal preclínica y la clínica.

Hay una crítica creciente de los biomarcadores comunes usados en el laboratorio clínico. Según Perales-Quintana et al.⁶⁹, los estudios revelan ante la utilización de los biomarcadores como la creatinina, urea, proteinuria y el cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG) usadas de manera frecuente en el laboratorio clínico de rutina; es conocido las desventajas de pruebas que tienen limitaciones en su sensibilidad clínica, por lo cual los grupos de investigación han identificado nuevos biomarcadores que ayuden al diagnóstico en etapas tempranas y que sea acertado para un adecuado tratamiento. Bidin et al.⁵⁷ está de acuerdo con la afirmación detalla que el problema con el diagnóstico es que en la mayor parte del mundo, todavía se hace lo que se hace con base en las mediciones de creatinina sérica y los cálculos correspondientes de filtración glomerular estimada (eGFR), existen controversias con el sistema de estadificación actual, especialmente en la metodología para diagnosticar y pronosticar la insuficiencia renal.

La utilización de la cistatina C es beneficioso como indicador de diagnóstico de enfermedad renal, en pacientes con antecedentes familiares. Un biomarcador adecuado es cistatina C,

Perkins et al.⁷⁰, manifiesta que puede indicar de forma correcta el programa de una enfermedad renal, aunque no muestren sintomatología aparente.

Los marcadores bioquímicos juegan un papel importante en el diagnóstico preciso y también para evaluar el riesgo y adoptar una terapia que mejore el resultado clínico. Durante décadas, la investigación y la utilización de biomarcadores ha evolucionado sustancialmente. El Instituto Nacional de Salud (NIH) 2001 definió un biomarcador como "una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos, patológicos o respuestas farmacológicas normales a una intervención terapéutica"⁷¹. Como marcadores de la función renal creatinina, urea, ácido úrico y electrolitos son para análisis de rutina mientras que varios estudios han confirmado y consolidado la utilidad de marcadores como la cistatina C, β -Trace Protein³⁰.

Los marcadores de enfermedad renal tienden a estar restringidos por algunas limitaciones comunes. En primer lugar, muchos no están ampliamente disponibles y las pruebas se limitan a ciertos métodos, analizadores y fabricantes. Esto limita su utilidad en el seguimiento rutinario de la enfermedad renal. A diferencia de la mayoría, la creatinina está ampliamente disponible y es relativamente específica para la función renal. Esto contrasta con los marcadores urinarios, muchos de los cuales son nuevos y desconocidos para los médicos, relativamente costosos y carecen del beneficio clínico demostrado sobre los métodos actuales para justificar plenamente su amplia implementación. Otra dificultad es la heterogeneidad entre los diferentes marcadores y su capacidad para detectar diferentes patologías e influir en los resultados. El diagnóstico del estadio puede realizar de manera diferente entre los estudios, lo que limita la capacidad de comparar directamente diferentes biomarcadores y estudios entre sí⁷²

Hay investigaciones que plantean la utilización de diferentes biomarcadores para su seguimiento de la insuficiencia renal. López Gómez et al.⁶⁸ menciona que al cuantificar la cistatina en un grupo de riesgo, se observa que al aumentar sus valores disminuía los del filtrado glomerular. Los valores cistatina C se incrementaban al aumentar la edad de los pacientes. En valores superiores a 0,95 mg/l no se observaron pacientes con edad menor a 50 años. En pacientes que son parte del grupo de riesgo con un filtrado glomerular >90 ml/min/1,73 m², la cistatina C sérica se encontraba elevada en el 27,6% al comparar con el grupo sano. Otros biomarcadores considerados por este estudio fueron la microalbuminuria

en un 20,3% y aumento de ambos marcadores en un 14,4%- Con valores de filtrado glomerular 60-90 ml/min/1,73 m², la cistatina C se encontraba elevada en un 51,7% ¿, la microalbuminuria en un 6,4% y ambos marcadores en un 23,8%. Este estudio se concluye que al utilizar la cistatina C sérica relacionada con la cuantificación de microalbuminuria en pacientes con riesgos se puede mejorar el diagnóstico de daño renal de manera precoz.

Smith et al. ⁶⁷, plantea en su revisión con un cohorte de mayor que 200.000 mil personas, con al menos 1 resultado de la prueba relación albúmina/creatinina y 90.000 con una segunda medición dentro de aproximadamente 3 años, los autores encontraron que la relación albúmina/creatinina inicial más alta, la relación albúmina/creatinina promedio a largo plazo más alta y aumentos en la relación albúmina/creatinina con el tiempo se asociaron por separado con un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- La argumentación teórica y científica de los aspectos clínicos, epidemiológicos y diagnóstico de la insuficiencia renal de la revisión bibliográfica detalla que los biomarcadores usados en el diagnóstico y seguimiento del paciente con insuficiencia renal son importantes porque permite establecer tratamientos específicos según cada caso, brindan información sobre el nivel crítico que sirve para la determinación de tratamientos que favorecen al manejo adecuado durante la progresión de la enfermedad, es crítico el diagnóstico oportuno para establecer medidas de tratamiento, pero constantemente se encuentran opciones para tratar la insuficiencia renal, que afecta sin ver edad, sexo o condición social, con mayor prevalencia en adultos mayores. .
- Para comprobar la importante de la aplicación de los biomarcadores utilizados en el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia renal, los resultados obtenidos establecen que los biomarcadores que se usan con mayor frecuencia es la creatinina sérica en el 56% de los artículos, como una base para evaluar otros criterios; también el filtrado glomerular para una detección específica según cada caso en el 52% y el diagnóstico preliminar de la insuficiencia renal; hay un consenso en considerar la Cistatina C como un biomarcador de diagnóstico precoz considerado en el 52% de las publicaciones. Estos biomarcadores favorecen al mayor grupo de pacientes sin considerar la edad ni factores sociodemográficos, constituyéndose objeto de evaluación en diferentes publicaciones con resultados aceptables.
- Para valorar los resultados obtenidos de las diferentes publicaciones de las revisiones bibliográficas desarrolladas obtenidas, hay que considerar los puntos de vista de los articulistas que plantean que el biomarcador ideal debería ser capaz de detectar la insuficiencia renal al inicio y utilizarse para el diagnóstico y el seguimiento y tratamiento continuos. La búsqueda de dicho marcador está en curso, porque todos los candidatos potenciales hasta el momento están asociados con ciertas limitaciones, pero demuestran valiosas aportaciones en el proceso del diagnóstico de la enfermedad.

Recomendaciones

- Diseñar una categorización conceptual de la insuficiencia renal y los biomarcadores basado un análisis documental de libros, artículos, manuales de atención y guías de salud, con la finalidad de conocer su epidemiología, fisiopatología, etiología, diagnóstico diferencial y tratamiento según estudios clínicos en el contexto latinoamericano.
- Elaborar un artículo de revisión bibliográfica que analice de manera documental estudios clínicos que traten acerca de la etiología y diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal que evalúen el tipo de biomarcadores usados por los especialistas.
- Implementar un estudio de campo experimental con grupo de riesgo con apoyo del Ministerio de Salud para establecer los beneficios de los biomarcadores en el diagnóstico de la insuficiencia renal, obteniéndose información de la base de datos de hospitales públicos y privados, que permita establecer acciones de manejo de pacientes según recomendaciones internacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Heydeck SM, López-Arriaga JA, Montenegro-Morales LP, Cerecero-Aguirre P, Vázquez-De Anda GF. Análisis de laboratorio para el diagnóstico temprano de insuficiencia renal crónica. *Rev Mex Urol*. 2018;78(1):73–90.
2. Higashisaka K, Takeya S, Kamada H, Obana M, Maeda M, Kabayama M, et al. Identification of biomarkers of chronic kidney disease among kidney-derived proteins. *Clin Proteomics* [Internet]. 2022;19(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12014-021-09340-y>
3. Radišić V, Honović L, Matica J, Krešić B, Vojak SŠ. The role of laboratory testing in detection and classification of chronic kidney disease: national recommendations. *Biochem medica*. febrero de 2017;27(1):153–76.
4. Harris DC. Global inequality in kidney care. Vol. 202, *The Medical journal of Australia*. Australia; 2015. p. 227–8.
5. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. Guías de prácticas clínicas. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP; 2018. 1–111 p.
6. Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿paradigma o evidencia? *Nefrología*. 2016;36(4):339–46.
7. Organización Panamericana de la Salud. La OPS/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a prevenir la enfermedad renal y a mejorar el acceso al tratamiento. 2015; Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10542:2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedad-renal-mejorar-tratamiento&Itemid=1926&lang=es
8. Díaz M, Gomez B, Robalino M, Lucero S. Comportamiento epidemiológico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en Ecuador. *Correo Científico Médico* [Internet]. 2018;22(2):312–24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812018000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Barreto RMH, Guevara M. Biomarcadores de insuficiencia renal: un trending topic en cirrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:407–21.
10. Brück K, Jager KJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Ärnlöv J, et al. *Methodology*

- used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* agosto de 2015;30 Suppl 4(Suppl 4):iv6-16.
11. Lousa I, Reis F, Beirão I, Alves R, Belo L, Santos-Silva A. New potential biomarkers for chronic kidney disease management — A review of the literature. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):1–37.
 12. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol.* febrero de 2015;4(1):57–73.
 13. White CA, Allen CM, Akbari A, Collier CP, Holland DC, Day AG, et al. Comparison of the new and traditional CKD-EPI GFR estimation equations with urinary inulin clearance: A study of equation performance. *Clin Chim Acta.* enero de 2019;488:189–95.
 14. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu A-M, Albulescu L, Necula LG, et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res.* 2018;2018:2180373.
 15. Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol.* febrero de 2019;81:309–33.
 16. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci.* agosto de 2017;18(8).
 17. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta.* enero de 2015;438:350–7.
 18. Amin S. What to know about acute renal failure. *Med New Today [Internet].* 2019;(5). Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/324627>
 19. Myhre J, Sifris D. How Acute Renal Failure Is Diagnosed. *Very well Heal [Internet].* 2021;1. Disponible en: <https://www.verywellhealth.com/acute-renal-failure-diagnosis-4163987>
 20. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* mayo de 2016;37(2):85–98.
 21. Malkina A. Chronic Kidney Disease. *MSD Man Prof Version [Internet].* 2021;1(1). Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/professional/genitourinary-disorders/chronic-kidney-disease/chronic-kidney-disease>
 22. Van Duijl TT, Soonawala D, De Fijter JW, Ruhaak LR, Cobbaert CM. Rational selection of a biomarker panel targeting unmet clinical needs in kidney injury. *Clin*

- Proteomics [Internet]. 2021;18(1):1–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12014-021-09315-z>
23. Krstic D, Tomic N, Radosavljevic B, Avramovic N, Dragutinovic V, Skodric SR, et al. Biochemical Markers of Renal Function. *Curr Med Chem*. 2016;23(19):2018–40.
 24. Sakhuj A. Novel Biomarkers of Kidney Function Introduction and Overview. *Medscape* [Internet]. 2021;1. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1925619-overview>
 25. Khurana R, Ranches G, Schafferer S, Lukasser M, Rudnicki M, Mayer G, et al. Identification of urinary exosomal noncoding RNAs as novel biomarkers in chronic kidney disease. *RNA*. febrero de 2017;23(2):142–52.
 26. Gentile G, Remuzzi G. Novel Biomarkers for Renal Diseases? None for the Moment (but One). *J Biomol Screen*. agosto de 2016;21(7):655–70.
 27. Moore S. What are Kidney Biomarkers? *News-Medical LIFE Sciences* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-Kidney-Biomarkers.aspx>
 28. Abarca Rozas B, Mestas Rodríguez M, Widerström Isea J, Lobos Pareja B, Vargas Urra J. Un enfoque actual para el diagnóstico precoz y tratamiento de la insuficiencia renal aguda. *Medwave*. 2020;20(5):e7928.
 29. Mok CC. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:638413.
 30. Gowda S, Desai PB, Kulkarni SS, Hull V V, Math AAK, Vernekar SN. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci*. abril de 2010;2(4):170–3.
 31. Steubl D, Block M, Herbst V, Nockher WA, Schlumberger W, Satanovskij R, et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Med (United States)*. 2016;95(10):1–9.
 32. Good DM, Zürbig P, Argilés A, Bauer HW, Behrens G, Coon JJ, et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics*. noviembre de 2010;9(11):2424–37.
 33. National Kidney Foundation Inc. Tests to Measure Kidney Function, Damage and Detect Abnormalities. A to Z [Internet]. 2017; Disponible en: <https://www.kidney.org/atoz/content/kidneytests>
 34. Chang DR, Yeh HC, Ting IW, Lin CY, Huang HC, Chiang HY, et al. The ratio and difference of urine protein-to-creatinine ratio and albumin-to-creatinine ratio facilitate

- risk prediction of all-cause mortality. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86541-3>
35. Katayev A, Zebelman AM, Sharp TM, Flynn S, Bernstein RK. Prevalence of isolated non-albumin proteinuria in the US population tested for both, urine total protein and urine albumin: An unexpected discovery. *Clin Biochem*. abril de 2017;50(6):262–9.
 36. Ohisa N, Yoshida K, Matsuki R, Suzuki H, Miura H, Ohisa Y, et al. A comparison of urinary albumin-total protein ratio to phase-contrast microscopic examination of urine sediment for differentiating glomerular and nonglomerular bleeding. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. agosto de 2008;52(2):235–41.
 37. Smith ER, Cai MMX, McMahon LP, Wright DA, Holt SG. The value of simultaneous measurements of urinary albumin and total protein in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. abril de 2012;27(4):1534–41.
 38. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1301–11.
 39. Obert LA, Elmore SA, Ennulat D, Frazier KS. A Review of Specific Biomarkers of Chronic Renal Injury and Their Potential Application in Nonclinical Safety Assessment Studies. *Toxicol Pathol*. julio de 2021;49(5):996–1023.
 40. Luft FC. Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiol*. 2021;231(1):1–12.
 41. Costa NR, Carvalho ARM, Pinto CMA, Andriolo A, Guerra IC. Laboratory diagnosis of chronic kidney disease in adults: An overview of hospitals inserted in the Portuguese National Health System. *J Bras Patol e Med Lab*. 2017;53(6):388–96.
 42. Montford JR, Linas S. How dangerous is hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(11):3155–65.
 43. Hosten A. Chapter 193. BUN and Creatinine. En: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Butterworth Publishers; 1990.
 44. Prowle JR, Liu Y-L, Licari E, Bagshaw SM, Egi M, Haase M, et al. Oliguria as predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. julio de 2011;15(4):R172.
 45. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D. The meaning of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute kidney injury. *Clin Kidney J*. abril de 2012;5(2):187–91.
 46. S.A.I.C WL. Cystatin C. Método inmunoturbidimétrico para la determinación de

- cistatina C. Wiener lab. 2019;1–9.
47. Pérez-Oliva J, Cantero R, Díaz J, Oviedo RA, Tamayo R. Diagnóstico, Evaluación y Manejo de la Enfermedad Renal en el Embarazo. *Rev Habanera Ciencias Medicas*. 2016;15(5):834–58.
 48. Medina AE. Nuevos biomarcadores para la detección de la insuficiencia renal aguda. *Rev Electrónica Biomed* [Internet]. 2013;(2):44–7. Disponible en: <https://biomed.uninet.edu/2013/n2/medina.html>
 49. Díaz M, Briones J, Carrillo R, Moreno A, Pérez Á. Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico diagnóstico y tratamiento una versión lógica. *Rev Mex Anesthesiol* [Internet]. 2017;40(4):280–7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma174e.pdf>
 50. Castellanos Castillo Y, Fong Estrada JA, Vázquez Trigo JM, Fong J. Marcadores de daño renal en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Medisan* [Internet]. 2018;22(2):142–8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v22n2/san04222.pdf>
 51. Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas. *Med Intensiva* [Internet]. 2014;38(6):376–85. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569113002106>
 52. Ramírez L, Albarracín L, Castillo D, Bueno J, Aguilera A. Cistatina C vs. marcadores convencionales de función renal: una actualización. *Rev Salud Uninorte* [Internet]. 2019;35(1):110–33. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/817/81762945008/html/index.html#B38>
 53. Candelaria JC, Gutiérrez C, Acosta C, Casanova MC, Montes DM. Marcadores de daño, factores de progresión y causas de Enfermedad renal crónica en adultos mayores. *Rev Habanera Ciencias Medicas* [Internet]. 2019;18(5):786–800. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000500786
 54. Benavides A, Yamila C, Jiménez R, González D, Idalmis B, Martínez L. Utilización del biomarcador de cistatina C en pacientes con posible fallo renal. *Use of Cystatin C Biomarker in Patients with Possible Renal*. *Finalay*. 2020;8:306–13.
 55. Ávila MN, Conchillos G, Rojas IC, Ordoñez AE, Ramírez HJ. Enfermedad renal crónica: causa y prevalencia en la población del Hospital general la Perla. *Med Interna Mex*. 2013;29(5):473–8.
 56. Wan Z-H, Wang J-J, You S-L, Liu H-L, Zhu B, Zang H, et al. Cystatin C is a

- biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol.* diciembre de 2013;19(48):9432–8.
57. Bidin MZ, Shah AM, Stanslas J, Seong CLT. Blood and urine biomarkers in chronic kidney disease: An update. *Clin Chim Acta [Internet]*. 2019;495:239–50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898119318194>
 58. Pérez Aguilar RC, Oldano AV, Ávila MN. Marcadores bioquímicos en la detección y estadificación del riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica. *Acta bioquímica clínica Latinoam [Internet]*. 2020;54(4):383–93. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/535/53564616002/html/>
 59. Diná E, Lugo A, Perdomo A, Hernández J, Rodríguez A, Ventura J, et al. Detección de Cistatina C Sérica en Padres, Hermanos e Hijos de Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT). *An Med PUCMM.* 2014;4(1).
 60. Hernández-San JC, Rendón-Morffi L, Abreu-Figueredo N, Saavedra-Díaz A, Mora-Ferguson Y, Pedraja-Viera Y. Marcadores de daño renal y progresión de la insuficiencia renal crónica en el adulto mayor. *Rev Médica Electrónica Ciego Ávila [Internet]*. 2022;28(1):3068. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/3068>
 61. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]*. 2019;7(2):128–39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858718303140>
 62. Figueroa-Montes LE, Ramos-García MY. Diagnóstico de albuminuria en pacientes mayores de 55 años en una red asistencial. *Acta Médica Peru.* 2014;31(1).
 63. Solis M, Benavides G, Vásconez E, Campoverde A. Correlación de cistatina “C” y creatinina sérica frente al filtrado glomerular en pacientes con nefropatía diabética. *Rev Médica-Científica CAMBIOS HECAM.* 2020;19(1):22–8.
 64. Tapia G. Utilidad de la cistatina C como biomarcador precoz de daño renal en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. *MEDISAN.* 2019;23(3):483–94.
 65. García Esplugas DM, Valdés Castillo A, Zurita Delgado FÁ, García Benavides R. Cistatina c sérica como marcador de daño renal temprano en sujetos diabéticos tipo 2. *Rev Cuba Investig Biomédicas [Internet]*. el 26 de mayo de 2018;37(4). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/197/188>
 66. Barreto R, Guevara M. Biomarcadores de Insuficiencia Renal. *Gastroenterología y*

- Hepatología. 2013;36(6). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-biomarcadores-insuficiencia-renal-un-trending-S0210570513001052>
67. Smith M, Herrington WG, Weldegiorgis M, Hobbs FR, Bankhead C, Woodward M. Change in Albuminuria and Risk of Renal and Cardiovascular Outcomes: Natural Variation Should Be Taken into Account. *Kidney Int reports*. julio de 2018;3(4):939–49.
 68. López Gómez JM, Sacristán Enciso B, Micó M, Arias Meneses F, de Sande Medel F, Alejo S. Cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección del daño vascular y renal en estadios precoces, en pacientes de riesgo sin enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2015;31(5):560–6.
 69. Perales-Quintana MM, Cordero-Pérez P, Waksman-Minsky NH, Pérez-Rodríguez E, Lucio-Gutiérrez JR, Saucedo-Yáñez AL. Mestudio metabólico de la enfermedad renal crónica: Del modelo experimental al humano. *Investig Clin*. 2017;58(2):197–222.
 70. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BEP, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol*. mayo de 2005;16(5):1404–12.
 71. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. mayo de 2006;113(19):2335–62.
 72. Treacy O, Brown NN, Dimeski G. Biochemical evaluation of kidney disease. *Transl Androl Urol*. 2019;8(4):S214–23.

ANEXOS

Anexo 1. Procesamiento de muestras de orina



Anexo 2. Sedimento urinario presente hematuria

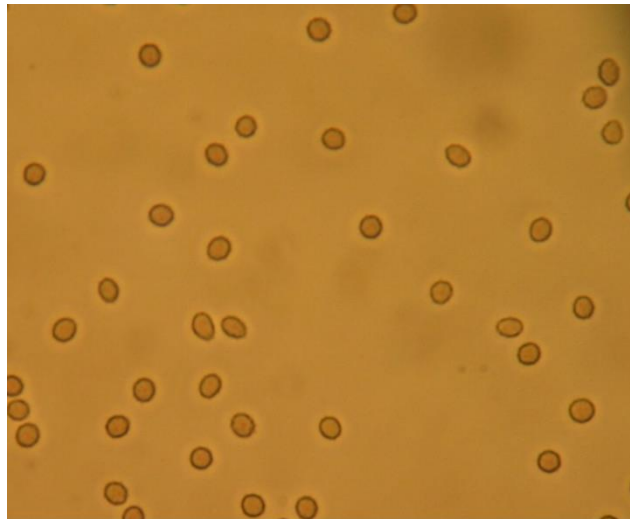
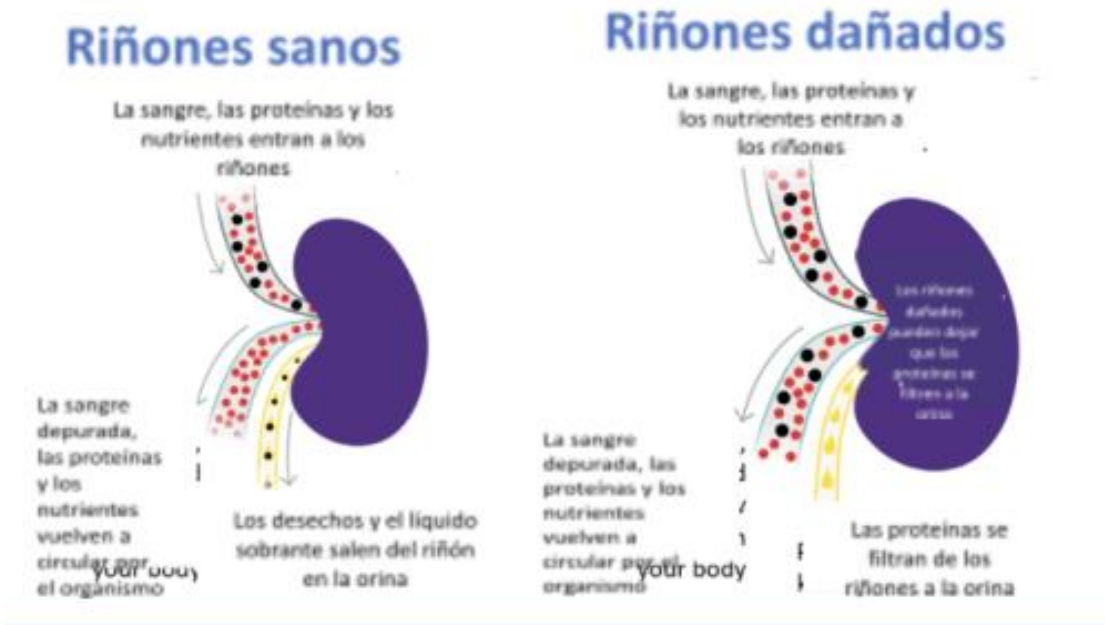


Figura 1. Sedimento urinario con microhematuria

Fuente: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindromes-clinicos-nefrologia-258>

Anexo 3. Presencia de proteínas en orina



Fuente: <https://www.kidneyfund.org/es/todo-sobre-los-riñones/otros-problemas-renales/la-presencia-de-proteinas-en-la-orina>

Anexo 4. Inserto Creatinina



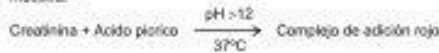
LINEAR Chemicals, S.L.

CREATININE

REF 1123005 2 x 50 mL CONTENIDO R1.Reactivo 1 x 50 mL R2.Reactivo 1 x 50 mL CAL. Patrón 1 x 3 mL	REF 1123010 4 x 100 mL CONTENIDO R1.Reactivo 2 x 100 mL R2.Reactivo 2 x 100 mL CAL. Patrón 1 x 3 mL	REF 1123020 4 x 250 mL CONTENIDO R1.Reactivo 2 x 250 mL R2.Reactivo 2 x 250 mL CAL. Patrón 1 x 3 mL	CREATININA Método cinético colorimétrico TIEMPO FIJO
Sólo para uso diagnóstico in vitro			

FUNDAMENTO

Este procedimiento está basado en una modificación de la reacción original del pirato (Jaffe)¹. La creatinina en condiciones de alcalinidad reacciona con los iones pirato con formación de un complejo rojo. La velocidad de formación del complejo medido a través del aumento de la absorbancia en un intervalo de tiempo prefijado es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.^{1,4}



COMPOSICION DE LOS REACTIVOS

- R1** Acido pirico. Acido pirico 25 mmol/L.
- R2** Tampón alcalino. Tampón Fosfato 300 mmol/L, pH 12,7, SDS 2,0 g/L (p/v). **X**, **R-3637/08**
- CAL** Patrón de Creatinina. Creatinina 2 mg/dL (177 μmol/L). Patrón primario de matriz orgánica. El valor de concentración es trazable al Material de Referencia Certificado 914a.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Conservar a 15-30°C.
- Todos los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. Mantener los frascos cerrados, protegidos de la luz y evitar la contaminación durante su uso.
- Descartar si se observan signos de deterioro:**
- Presencia de partículas y turbidez.
 - Absorbancia del Blanco (A) a 510 nm > 0,300 en cubeta de 1 cm.

PREPARACION DE LOS REACTIVOS

Reactivo de trabajo. Mezclar 1 volumen de R1 + 1 volumen de R2. Estable 1 semana a temperatura ambiente 16-25°C mantener bien cerrados y protegidos de la luz.

MUESTRAS

Suero o plasma heparinizado y orina (ver Notas). La creatinina en suero o plasma es estable unas 24 horas a 2-8°C. Congelar para conservaciones más prolongadas. En muestras aleatorias de orina la creatinina es estable unos 4 días a 2-8°C. Congelar para una conservación más prolongada. Las orinas de 24-horas para la Prueba de Depuración deben recogerse sobre un conservante (fluoruro-timol) y refrigerarlas de inmediato.

INTERFERENCIAS

- Lipemia (triglicéridos < 4 g/L) no interfiere.
- Bilirrubina (< 5 mg/dL) no interfiere.
- Hemoglobina (4 g/L) no interfiere.
- Otros medicamentos y sustancias pueden interferir⁴.

EQUIPO ADICIONAL

- Fotómetro o colorímetro con compartimento de medición termostataado para leer a 510 ± 10 nm.
- Unidad termostataada ajustable a 37°C.
- Cronómetro.
- Cubetas de 1-cm de paso de luz.
- Pipetas de volumen variable para reactivos y muestras.

TECNICA

1. Preincubar el reactivo de trabajo, muestras y patrón a la temperatura de reacción (37°C).
2. Ajustar a 0 el fotómetro con agua destilada.
3. Pipetear en una cubeta:

Reactivo de trabajo	1,0 mL
Muestra o Patrón	100 μL

4. Mezclar con suavidad. Insertar la cubeta en el compartimento termostataado del instrumento y poner el cronómetro en marcha.
5. Anotar la absorbancia a 510 nm a los 30 segundos (A₁), y a los 90 segundos (A₂) de la adición de la muestra o patrón.

CALCULOS

Suero, plasma

$$\frac{(A_2 - A_1) \text{ muestra}}{(A_2 - A_1) \text{ patrón}} \times C \text{ patrón} = \text{mg/dL creatinina}$$

Muestras con concentraciones superiores a 20 mg/dL deben diluirse 1:4 con solución salina y repetir el ensayo. Multiplicar los resultados por 4.

Para expresar los resultados en unidades SI aplicar:
mg/dL x 88,4 = μmol/L

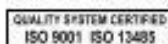
Prueba de Depuración

$$\text{mL/min} = \frac{\text{mg creatinina/dL ORINA} \times \text{mL 24-h}}{\text{mg creatinina/dL SUERO} \times 1440 \text{ min}}$$

VALORES DE REFERENCIA⁶

Suero, plasma

Hombres	0,70 - 1,20 mg/dL (62 - 106 μmol/L)
Mujeres	0,50 - 0,90 mg/dL (44 - 80 μmol/L)



LINEAR CHEMICALS S.L. Joaquim Costa 18 2ª planta. 08390 Montgat, Barcelona, SPAIN
Telf: (+34) 934 694 990 Fax: (+34) 934 693 435. website www.linear.es

Fuente: http://www.linear.es/ficheros/archivos/37_1123005C.pdf

Anexo 5. Fórmula para el cálculo de la depuración de creatinina

A partir de las concentraciones de creatinina en suero, orina, volumen urinario/24 horas y superficie corporal.

$$\text{DCE (mL/min)} = \frac{\text{Cro (mg/dL)} \times \text{V (mL/min)} \times 1,73}{\text{Crs (mg/dL)} \times 1\,440 \times \text{SC}}$$

Fuente: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832016000300010

Anexos 6. Fórmula para el cálculo de la depuración de creatinina endógena a partir de la concentración de creatinina sérica, edad y peso.

$$\text{DCE (mL/min)} = \frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} \quad (\times 0,85, \text{ si es mujer})}{72 \times \text{Crs (mg/dL)}}$$

Fuente: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832016000300010

Anexo 7. Inserto determinación de Cistatina C



Cystatin C

Método inmunoturbidimétrico para la determinación de cistatina C

SIGNIFICACION CLINICA

Cistatina C es una proteína citoplasmática de bajo peso molecular (13 kDa) que funciona como inhibidor de diversas cistatin proteasas. La cistatina C tiene una tasa de producción estable y es removida de circulación por filtración glomerular. En individuos sanos la cistatina C es completamente reabsorbida y degradada en los túbulos, pero en individuos con problemas renales su nivel en sangre aumenta de 2 a 5 veces el valor normal. A diferencia de la creatinina, la cistatina C no es afectada por procesos inflamatorios, sexo, edad, dieta o estado nutricional. Numerosos estudios han demostrado que la cistatina C en suero constituye un mejor marcador de la tasa de filtración glomerular que la creatinina sérica.

El dosaje de cistatina C es útil para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades renales.

FUNDAMENTO DEL METODO

La cistatina C reacciona con el anticuerpo específico formando inmunocomplejos insolubles. La turbidez provocada por estos inmunocomplejos es proporcional a la concentración de cistatina C en la muestra y puede medirse espectrofotométricamente.

REACTIVOS PROVISTOS

A. Reactivo A: buffer Tris 100 mM, pH 8,5 ± 0,3.

B. Reactivo B: partículas de látex recubiertas de anticuerpos policlonales anti-cistatina C (conejo) en buffer glicina 100 mM, pH 7,3 ± 0,3.

REACTIVOS NO PROVISTOS

- **Cystatin C Calibrator Turbitest AA** de Wiener lab.
- Solución fisiológica (NaCl 9 g/l).

INSTRUCCIONES PARA SU USO

Reactivos Provistos: listos para usar.

PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro".

Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

Los Reactivos Provistos son estables a 2-10°C hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. Una vez abiertos, los reactivos son estables 30 días a 2-10°C. No congelar.

MUESTRA

Suero o plasma

a) Recolección: obtener suero de la manera usual. Separar del coágulo lo más rápidamente posible.

b) Aditivos: en caso de usar plasma, puede utilizarse heparina o EDTA para su obtención.

c) Sustancias interferentes conocidas: no emplear muestras hemolizadas, lipémicas o contaminadas. No se observan interferencias por hemoglobina hasta 500 mg/dl, bilirrubina hasta 30 mg/dl, triglicéridos hasta 5 g/dl y ácido ascórbico hasta 50 mg/dl.

Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.

d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: la muestra debe ser preferentemente fresca. Si el ensayo no puede ser realizado en el momento la muestra debe ser colocada en un tubo bien tapado y conservarse durante 1 semana a 2-10°C, 2 días a 20-25°C o 3 meses a -20°C. Evitar congelamientos y descongelamientos repetidos.

MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Material volumétrico para medir los volúmenes indicados.
- Analizador automático.

PROCEDIMIENTO

(Analizador automático)

A continuación se detalla un procedimiento general para **Cystatin C Turbitest AA** en un analizador automático. Cuando se implemente la técnica para un analizador en particular, seguir las instrucciones de trabajo del mismo.

Muestra o Calibrador	3 ul
Reactivo A	230 ul
Incubar durante 300 segundos a 37°C	
Reactivo B	50 ul

Incubar 4 minutos, 30 segundos. Medir cambio de absorbancia a 546 nm. Calcular la concentración de cistatina C utilizando la medida de cambio de absorbancia e interpolando en la curva de calibración preparada con calibradores de concentración conocida.

CALIBRACION

Se recomienda el uso **Cystatin C Calibrator Turbitest AA** de Wiener lab. para la calibración. Usar solución fisiológica (NaCl 0,9%) para el punto cero de la calibración (solución blanco).

Se recomienda que cada laboratorio determine la frecuencia de la calibración y esto dependerá del analizador automático en uso así como del tipo y número de ensayos a realizar. Una nueva curva de calibración debe hacerse al menos una vez al mes o cuando un nuevo lote de reactivo es utilizado.

METODO DE CONTROL DE CALIDAD

Procesar con cada determinación, 2 niveles de un material de control de calidad (**Cystatin C Control Turbitest AA**) con concentraciones conocidos de cistatina C.

Los intervalos y límites del control de calidad deben ser adaptados a los requerimientos de cada laboratorio. Cada laboratorio deberá establecer medidas correctivas si los valores caen fuera de los límites.

VALORES DE REFERENCIA

Adultos: 0,56 - 1,02 mg/l

Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Ver Sustancias interferentes conocidas en MUESTRA.

No pipetear con la boca.

Para preservar la integridad de los reactivos debe evitarse todo tipo de contaminaciones, empleando para la medición únicamente micropipetas perfectamente limpias y secas.

Las muestras que contengan niveles de cistatina C por encima del rango de ensayo, deberán ser diluidas utilizando NaCl 0,9% y ensayadas nuevamente. Corregir los resultados de acuerdo al factor de dilución.

PERFORMANCE

a) **Precisión:** se evaluaron dos niveles (alto y bajo) y se repitieron 20 veces para obtener la precisión intraensayo:

Nivel	D.S.	C.V.
0,84 mg/l	± 0,005 mg/l	0,58 %
4,02 mg/l	± 0,022 mg/l	0,55 %

b) **Linealidad:** 0,1-10 mg/l de cistatina C.

c) **Sensibilidad analítica:** ≤ 0,1 mg/l de cistatina C.

d) **Efecto prozona:** no se observa efecto prozona hasta una concentración de cistatina C de 60 mg/l.

PARAMETROS PARA ANALIZADORES AUTOMATICOS

Para las instrucciones de programación consulte el manual del usuario del analizador en uso. Para la calibración, debe utilizarse **Cystatin C Calibrator Turbitest AA** de Wiener lab.

PRESENTACION

50 ml: - 1 x 40 ml Reactivo A

- 1 x 10 ml Reactivo B

(Cód. 1009366)

25 ml: - 1 x 20 ml Reactivo A

- 1 x 5 ml Reactivo B

(Cód. 1009646)

25 ml: - 1 x 20 ml Reactivo A

- 1 x 5 ml Reactivo B

.....

BIBLIOGRAFIA

- Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. - Clin. Biochem. 38: 1, 2005.

- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 5th ed., 2000.

- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. - Am J Kidney Dis. 40, 221, 2002.