

VALORACIÓ DEL FILTRAT GLOMERULAR ESTIMAT (FGe) I LA CREATININA SÈRICA EN LA INSUFICIÈNCIA RENAL CRÒNICA

Estudiant: Judit Feliu Manubens
Correu electrònic: judfeliu9@gmail.com

Grau en Biologia

Tutor: Marc Ribó Panosa
Cotutor: Mercè Montesinos Costa
Empresa / institució: Laboratori clínic territorial de Girona

Vistiplau tutor (i cotutor*):

Tutor: Marc Ribó Panosa
Cotutor: Mercè Montesinos Costa
Empresa / institució: Laboratori clínic territorial de Girona
Correu(s) electrònic(s): marc.ribo@udg.edu ,
mmontesinosc.ics.girona@gencat.cat

Agraeixo en primer lloc al servei del Laboratori clínic territorial de Girona per deixar-me realitzar el meu treball en les seves institucions, especialment a la Mercè Montesinos per guiar-me i aconsellar-me al llarg del treball.

En segon lloc agraeixo en Marc Ribó per supervisar el treball.

Per últim, però no menys important, agrair a la meva família i en Marc pel seu suport incondicional.

RESUM

La insuficiència renal crònica (IRC) és actualment un problema de salut pública a nivell mundial. L'IRC és una malaltia silenciosa que no produeix cap dolor, per aquest motiu és molt difícil que pugui ser diagnosticada pel propi pacient. La detecció precoç de la insuficiència renal crònica és un punt clau per evitar la seva progressió.

L'IRC es defineix com la pèrdua progressiva, permanent i irreversible de la taxa de filtrat glomerular al llarg d'un temps variable, a vegades inclòs anys, expressada per la reducció de l'aclariment de la creatinina estimada $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

El filtrat glomerular és el millor índex de mesura del funcionament renal ja que subministra una mesura de la capacitat de filtrat del ronyó i reflexa a la perfecció de la massa renal funcionant. No obstant, la mesura del filtrat glomerular és difícil de realitzar i per aquest motiu s'han desenvolupat alternatives per arribar a una estimació d'aquest. Entre els mètodes que ens permeten l'estimació del filtrat glomerular es troben la creatinina sèrica i l'estimació mitjançant fórmules com són el CKD – EPI.

En aquest treball s'estudien els paràmetres "creatinina sèrica" i "estimació del filtrat glomerular CKD – EPI" com a mesura de la insuficiència renal crònica per la població de diferents punts de Catalunya entre les edats de 15 a 104 anys. S'ha pogut comprovar que la relació existent entre aquests dos paràmetres s'il·lustra en una corba en forma d'hipèrbola. Això suposa la necessitat d'una reducció brusca del filtrat glomerular per tal que la creatinina s'elevi sobre els valors de referència establerts universalment.

Per altra banda, la creatinina sèrica és un paràmetre amb una elevada influència individual i per tant s'hauria d'analitzar a partir del valor de referència de canvi. Aquest nou mètode permetria detectar casos d'insuficiència renal crònica en pacients on els valors de creatinina sèrica encara es troben dins dels rangs de referència universals.

Per últim, s'ha estudiat la distribució de IRC en la població estudiada segons l'edat i el sexe. S'ha comprovat que l'edat és un factor de susceptibilitat en la progressió de IRC, que ambdós sexes tenen una distribució molt semblant per l'afectació d'aquesta malaltia i que la majoria de la població es troba en l'estadi 3 de la classificació de l'IRC.

RESUMEN

La insuficiencia renal crónica (IRC) es actualmente un problema de salud pública a nivel mundial. La IRC es una enfermedad silenciosa que no produce ningún dolor, por ese motivo es muy difícil que pueda ser diagnosticada por el propio paciente. La detección precoz de la insuficiencia renal crónica es un punto clave para evitar su progresión.

La IRC se define como la pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtrado glomerular al largo de un tiempo variable, a veces años, expresada por la reducción del aclaramiento de la creatinina estimada $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

El filtrado glomerular es el mejor índice de medida del funcionamiento renal ya que suministra una medida de la capacidad de filtrado del riñón y refleja a la perfección la masa renal funcionante. Sin embargo, la medida de filtrado glomerular es difícil de realizar y por eso se han desarrollado alternativas para llegar a una estimación de este. Entre los métodos que nos permiten la estimación del filtrado glomerular se encuentran la creatinina sérica y la estimación mediante formulas como son el CKD – EPI.

En este trabajo se estudian los parámetros “creatinina sérica” y “estimación del filtrado glomerular CKD – EPI” como medida de la insuficiencia renal crónica de la población de distintos puntos de Cataluña entre las edades de 15 a 104 años. Se ha podido comprobar que la relación existente entre estos dos parámetros se ilustra en una curva en forma hipérbola. Eso supone la necesidad de una reducción brusca del filtrado glomerular para que la creatinina se eleve sobre los valores de referencia establecidos universalmente.

Por otro lado, la creatinina sérica es un parámetro con una elevada influencia individual y por tanto se debería analizar a partir del valor de referencia de cambio. Este nuevo método permitiría detectar casos de insuficiencia renal crónica en pacientes donde el valor de creatinina sérica se encuentra dentro del rango de referencia universal.

Por último, se ha estudiado la distribución de IRC en una población estudiada según la edad i el sexo. Se ha comprobado que la edad es un factor de susceptibilidad en la progresión de IRC, que ambos sexos tienen una distribución muy parecida por la afectación de esta enfermedad y que la mayoría de la población se encuentra en el 3er estadio de la clasificación de IRC.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is currently a public health problem worldwide. CKD is a silence disease that does not cause any pain, which is why it is very difficult to be diagnosed by the patient thus early detection of chronic kidney disease is an important key to avoid further progression.

CKD is defined as a progressive, permanent and irreversible loss of the glomerular filtration rate over a variable time, sometimes even years, expressed by a reduced clearance of creatinine $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Glomerular filtration is the best index of measurement of renal function because it provides a measure of the kidney's filtering capacity and perfectly reflects the functioning renal mass. However, the measurement of glomerular filtration is difficult to carry out and so alternatives have been developed. Among the methods that allow us to estimate glomerular filtration there are serum creatinine and estimation using equations such as CKD-EPI.

In this work parameters such as "serum creatinine" and "estimation of the glomerular filtration CKD - EPI" have been studied as a measure of chronic kidney disease for the population of different parts of Catalonia between the ages of 15 to 104 years. It has been found that the relationship between these two parameters is illustrated in a hyperbola curve. This implies the need for abrupt reduction in glomerular filtration for an increase of creatinine above universally established reference values.

On the other hand, serum creatinine is a parameter with a high individual influence and this is why it should be analysed from the change reference value. This new method would allow detecting cases of chronic renal insufficiency in patients where serum creatinine values are still within the universal reference ranges.

Finally, the distribution of CKD in the population studied according to age and sex has been studied. It has been shown that age is a susceptibility factor in the progression of CKD, that both sexes have a very similar distribution for the affectation of this disease and that the majority of the population is in the third stage of the classification of the CKD.

Índex

1. Introducció	1
1.1 El ronyó	1
1.2 Insuficiència renal crònica.....	2
1.3 Filtrat glomerular	5
1.4 Mètodes d'estimació del filtrat glomerular	6
1.4.1 Creatinina sèrica	6
1.4.2 Aclariment de la creatinina	7
1.4.3 Equacions d'estimació del filtrat glomerular	8
1.4.4 Cistatina C	9
2. Objectives	10
3. Metodologia	10
3.1 Protocol d'obtenció dels valors de la creatinina sèrica i el càlcul del filtrat glomerular.....	10
3.2 Aparells necessaris i protocol a seguir per la realització dels anàlisis bioquímics	10
3.3 Selecció de dades a tractar per fer l'estudi.....	12
4. Criteris ètics i de sostenibilitat del treball	13
5. Resultats	14
5.1 Localització de les peticions analítiques analitzades.....	14
5.2 Descripció dels valors obtinguts.....	14
5.3 Relació entre la creatinina sèrica i l'estimació del filtrat glomerular.....	15
5.4 Mesura de la insuficiència renal crònica a partir dels paràmetres creatinina sèrica i estimació del filtrat glomerular (CKD – EPI).....	16
5.4.1 Variació analítica i biològica de la creatinina: concepte de valor de referència i valor de referència de canvi	18
5.5 Percentatge d'afectació de la insuficiència renal crònica segons CKD – EPI.....	21
6. Conclusions	25
7. Bibliografia	26

1. Introducció

La insuficiència renal crònica (IRC) constitueix actualment un problema de salut pública a nivell mundial. La incidència i prevalença ha augmentat en les últimes tres dècades, així com els costos derivats dels seus tractaments (Dehesa, 2008). En els seus estadis avançats, aquells que requereixen d'una substitució de la funció renal, l'increment de la prevalença en els països que ofereixen el tractament es considerable (Francisco i Otero, 2005).

Anteriorment l'èmfasi principal es centrava en la teràpia del reemplaçament renal (diàlisi i transplantaments renals). La publicació històrica al 2002 de la NKF-KDOQI (The National Kidney Foundation produces clinical practice guidelines through the NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) sobre la IRC va canviar l'enfoc de les etapes més freqüents d'aquesta. La classificació NKF – KDOQI (lleugerament revisada per KDIGO) s'utilitza universalment en la literatura nefrològica actual (Jadoul et. al, 2012).

Durant el 2004, més d'un milió de persones en el món es trobaven vivint gràcies a aquest tractament de substitució de la funció renal i s'estimava que el nombre d'afectats aniria en augment. Els factors que determinen un increment són fonamentalment l'envelliment progressiu de la població en els països desenvolupats i un augment de la diabetis i els seus efectes devastadors (Francisco i Otero, 2005).

La importància de la IRC en la salut pública ha sigut reconegut a nivell de la Unió Europea, com ho demostra el finançament continu del programa FP7 del projecte d'investigació SysKid. No obstant, els valors europeus sobre la epidemiologia i l'impacte de l'IRC segueixen sent sub-òptims (Jadoul et. al, 2012).

1.1 El ronyó

Els ronyons són unes estructures de forma ovoïdal situats en posició retroperitoneal a la paret abdominal posterior, un a cada costat de la columna vertebral a la altura de les vertebres T12-L3. Aquests s'encarreguen d'eliminar l'excés d'aigua, sals i productes

d'excreció del metabolisme proteic de la sang i al mateix temps, retornar nutrients i productes químics a la sang (Moore i Dalley, 2008).

Per poder dur a terme totes aquestes funcions, el ronyó està organitzat per un milió d'estructures anomenades nefrones, on cada una consta d'un element filtrant, el glomèrul, que extreu de la sang el 20% del plasma, seguit d'un element processat, el túbul, que afegeix a la orina lo que el glomèrul no ha pogut filtrar, recupera el que s'ha filtrat però no es vol perdre i finalment ajusta les quantitats resultats d'aigua, sodi, potassi, calci, magnesi i clor per mantenir el balanç (Aragoncillo et. al, 2014).

Totes aquestes funcions es troben repartides en el túbul, per això, per estudiar-lo es divideix en diferents seccions, on cada una es mostra esmentada en la figura 1. (Aragoncillo et. al, 2014).

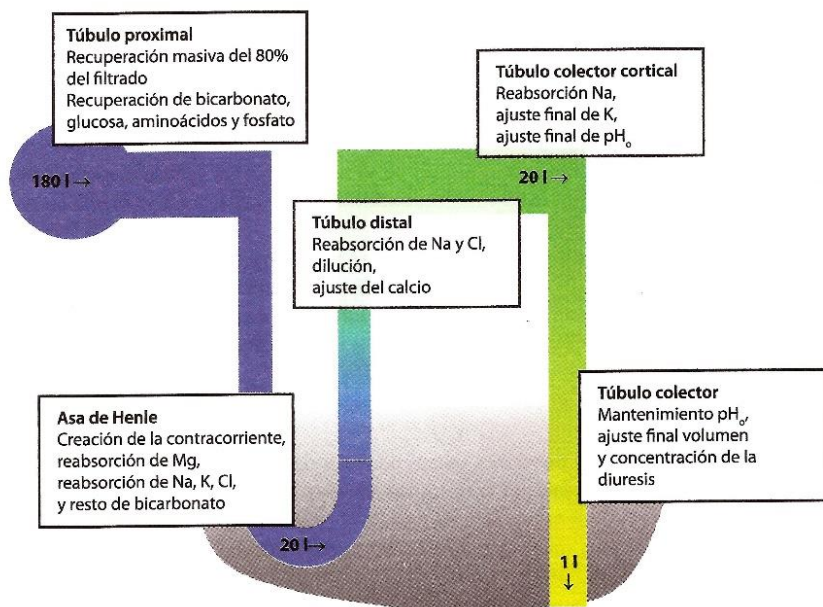


Figura 1. Esquema funcional de la nefrona (Aragoncillo et. al, 2014).

1.2 Insuficiència renal crònica

La insuficiència renal crònica (IRC) es defineix com la pèrdua progressiva, permanent i irreversible de la taxa de filtrat glomerular al llarg d'un temps variable, a vegades inclòs anys, expressada per una reducció de l'aclariment de la creatinina estimada $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Dit d'una altra forma, es pot definir com la presència de dany renal

persistent durant al menys 3 mesos, secundari a la reducció lenta, progressiva i irreversible del número de nefrones amb el conseqüent síndrome clínic derivat de la incapacitat renal per dur a terme funcions depuratives, excretores, reguladores i endocrinometabòliques (Gómez et. al, 2006).

La insuficiència renal és silenciosa i no produeix cap dolor, fent que pel pacient sigui impossible de diagnosticar. Si aquesta malaltia es diagnostica precoçment, es pot aconseguir un retràs o fins i tot l'estabilització de la seva progressió. Per això, és necessari realitzar cribratges, on la via més eficient per aquests és mitjançant proves al laboratori (Lucio, 2017).

La IRC sovint no presenta símptomes clínics greus fins que el nombre de nefrones funcionals s'ha reduït al menys un 70-75% del normal. De fet, les concentracions sanguínies de la majoria d'electròlits i líquids corporals es mantenen relativament normals fins que el nombre de nefrones funcionals disminueix per sota el rang esmentat. En molts casos, una lesió renal inicial provoca un deteriorament progressiu de la funció renal i una pèrdua addicional de nefrones fins al punt que la persona necessita de diàlisi o un transplantament del ronyó per tal de sobreviure. Aquesta situació s'anomena nefropatia terminal (NT) (Hall i Guyton, 2011).

Amb freqüència, la insuficiència renal es desenvolupa com a una complicació d'altres malalties. La taula 1 agrupa tot el conjunt de factors que incrementen el risc de patir insuficiència renal crònica (Martínez et. al, 2014).

Taula 1. Factors de risc de la insuficiència renal crònica (Martínez et. al, 2014)

Factors de susceptibilitat: incrementen la possibilitat de tenir dany renal
Edat avançada
Historia familiar de IRC
Massa renal disminuïda
Baix pes al néixer
Raça negra i altres minories ètnies
Hipertensió arterial
Diabetis

Obesitat
Nivell socioeconòmic baix
Factores iniciadors: Afecten directament al dany renal
Malalties autoimmunes
Infeccions sistèmiques
Infeccions urinàries
Litiasis renal
Obstrucció de las vies urinàries baixes
Fàrmacs nefrotòxics, principalment AINE
Hipertensió arterial
Diabetis
Factores de progressió: empitjoren el dany renal y acceleren el deteriorament de la funcional renal
Proteïnúria persistent
Hipertensió arterial mal controlada
Diabetis mal controlada
Tabaquisme
Dislipèmia
Anèmia
Malalties cardiovasculars associades
Obesitat
Factors de l'estadi final: incrementen la morbimortalitat en situació de fallo renal
Dosis baixa de diàlisi
Accés vascular temporal para diàlisi
Anèmia
Hipoalbuminemia
Interconsulta o derivació tardana a Nefrologia
AINE: antiinflamatoris no esteroides; ERC: malaltia renal crònica

Segons la publicació de la National Kidney Foundation a través de les guies K-DOQI, l'ICR es classifica en els següents estadis que es mostren a la taula 2 (Francisco i Otero, 2005).

Taula 2. Classificació de la insuficiència renal crònica en els cinc estadis (Francisco i Otero, 2005).

Estadi	Descripció	FG (mL/min/1,73m ²)
1	Dany renal amb FG normal o elevat	≥ 90
2	Dany renal amb lleuger descens del FG	60-89
3	Moderat descens del FG	30-59
4	Descens sever del FG	15-29
5	Fallo renal	<15 (o diàlisis)

1.3 Filtrat glomerular

El filtrat glomerular (FG) s'ha definit com el millor índex de mesura funcionament renal, tant en persones sanes com en malalts, ja que subministra a la perfecció una mesura de la capacitat de filtrat del ronyó i reflexa la massa renal que funciona. Per tant, aquest índex és pot utilitzar tant per la detecció d'una malaltia renal progressiva, on el valor del filtrat glomerular es veurà en descens, com per la informació sobre la progressió de la malaltia renal a través de la monitorització del filtrat glomerular (Gil i Segura, 2007).

No obstant, la mesura del filtrat glomerular és difícil de realitzar i no es pot estimar de forma directa. Es necessita d'una substància exògena, de concentració estable en el plasma, filtrada a nivell glomerular i no sotmesa a processos de secreció, reabsorció ni metabolització a nivell renal. Una substància que compleix aquestes característiques és la inulina. El mètode però és laboriós ja que es necessita una subministració intravenosa i un anàlisi posterior de l'orina excretada a diferents hores. Això fa que el mètode sigui difícil d'aplicar a la clínica habitual i s'hagin de buscar alternatives pel càlcul d'aquest (Gil i Segura, 2007).

1.4 Mètodes d'estimació del filtrat glomerular

Com ja hem vist, la taxa de filtrat glomerular es considera la forma més exacte de mesura de la funció renal però mesurar-la directament és complicat i poc pràctic. Per aquest motiu es poden aplicar mètodes més senzills per estimar la taxa de filtració glomerular.

La estimació del FG es pot realitzar a través de marcadors endògens com la creatinina o la cistatina. Aquests es poden utilitzar sols o incorporant-se a fórmules d'estimació del FG (Meeusen et. al, 2016).

1.4.1 Creatinina sèrica

La creatinina sèrica es tracta d'una substància de producció endògena més utilitzada per mesurar la taxa de filtrat glomerular. La seva síntesi deriva principalment del seu metabolisme muscular i és proporcional a la massa muscular total de l'individu, sent l'edat, el sexe i la raça altres paràmetres que poden arribar a influir en la seva síntesi.

S'ha de considerar que tot i que la creatinina present en plasma es filtra lliurement pel glomèrul, també és secretada en el túbul proximal. Per tant, l'aclariment de la creatinina sistemàticament sobreestima el filtrat glomerular, sent una sobreestimació del 10 al 40% en individus normals i major per individus amb insuficiència renal crònica. Per això, el 40% dels individus amb descens del filtrat glomerular tenen una concentració de creatinina sèrica dins de l'interval de referència (Gil i Segura, 2007).

La majoria de metges d'atenció primària utilitzen la creatinina sèrica com a mètode d'avaluació de la funció renal. No obstant, els valors d'aquesta poden estar dins del rang de normalitat tot i presentar la funció renal molt afectada (Francisco i Otero, 2005).

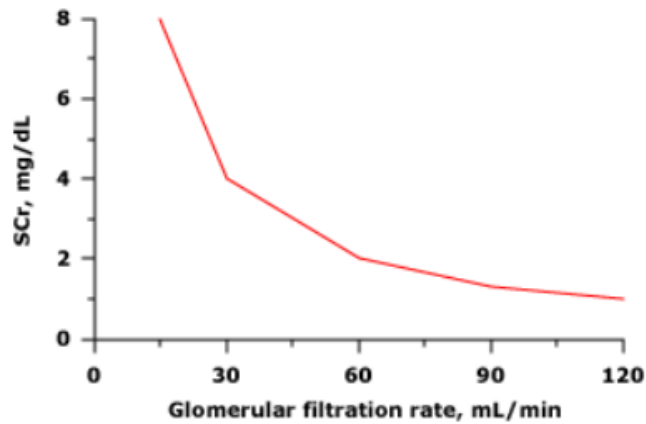


Figura 2. Relació entre la concentració de creatinina sèrica i la taxa de filtració glomerular (Facundo, 2017).

La figura 2 mostra la relació entre la creatinina sèrica i la taxa de filtració glomerular. Una caiguda de la taxa de filtració glomerular disminueix la filtració de creatinina i produeix un augment proporcional en el sèrum (Facundo, 2017).

Tot i que la mesura de la creatinina sèrica és fàcil i no suposa una gran despesa econòmica, està subjecta a moltes influències no renals i analítiques fent que sigui insuficientment sensible per detectar una malaltia renal crònica moderada. Teòricament, la mesura de l'aclariment urinari de la creatinina en 24 hores podria millorar la precisió de la mesura de la funció renal (National Clinical Guideline Centre, 2014).

1.4.2 Aclariment de la creatinina en 24h

La mesura de l'aclariment de la creatinina es realitza en un període de 24 hores. La creatinina es produeix a un ritme constant i es filtra lliurement pel glomèrul. Coneixent la concentració de creatinina en sèrum, orina i el volum de diüresis podem calcular l'aclariment de la creatinina i així doncs estimar el filtrat glomerular. Amb aquesta fórmula es pot resoldre el problema interindividual depenent de la massa muscular que produeix la mesura aïllada de la creatinina en plasma. No obstant, implica una altre sèrie d'errors com són la recollida d'orina, problemes en l'homogeneïtzació i mesura del volum i la variació en la secreció tubular (Gil i Segura, 2007).

1.4.3 Equacions d'estimació del filtrat glomerular

En aquestes fórmules s'utilitza l'invers de la concentració de creatinina en plasma com a factor independent, incloïen el pes, l'altura, el sexe, l'edat i la raça com a variables multiplicades per diferents factors de correlació (Gil i Segura, 2007).

Taula 3. Equacions d'estimació del filtrat glomerular amb les següents unitats: edat (anys), pes (kg) i creatinina (mg/dL) (Facundo, 2017).

Mètode	Fórmula
MDRD – 4 IDMS	$eFG = 186 \times (\text{creatinina en plasma}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edat})^{-0,203} \times 0,742$ (si és dona) $\times 1,210$ (si és raça negra).
Cockroft – Gault	$eFG = [(140 - \text{edat}) \times \text{pes} / (72 \times \text{creatinina en plasma})] \times 0,85$ si es dona).

Aquestes fórmules tenen algunes limitacions com per exemple: punts extrems en l'edat o el pes corporal (<19 ó >35Kg/m²), extrems alimentaris (malnutrició severa, vegetarians o obesitat), alteracions en la massa muscular (malalties musculars, amputacions, paralítics o tetraplègics) i l'embaràs (Morales, 2009).

Recentment, s'ha desenvolupat una nova fórmula, la CKD – EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration), que sembla tenir una major concordança amb el filtrat glomerular i la realitat clínica.

Taula 4. Equació CKD – EPI segons el valor de creatinina (SEQC, 2014).

DONES	
< 0,7 mg/dL	$FGe = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edat}}$ (x 1,159 sí raça negra)
> 0,7 mg/dL	$FGe = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edat}}$ (x 1,159 si raça negra)
HOMES	
< 0,9 mg/dL	$FGe = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edat}}$ (x 1,159 si raça negra)
> 0,9 mg/dL	$FGe = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edat}}$ (x 1,159 si raça negra)

1.4.4. Cistatina C

La cistatina C (CisC) és una proteïna de baix pes molecular. És una substància de producció constant per la majoria de les cèl·lules nucleades i d'exclusiva excreció renal. Aquestes característiques són les que la fan ser una bona candidata per la marcadó de la funció renal.

A diferència de la creatinina, la concentració de cistatina C no està influïda per l'edat, el sexe o la massa muscular. Aquest paràmetre sembla ser especialment útil per discriminar alteracions lleus o moderades de la funció renal, encara que és menys coneguda la seva capacitat per estimar el filtrat glomerular en estadis avançats de la insuficiència renal (Martín et. al, 2006).

No obstant, de la mateixa manera que passa amb la creatinina sèrica, la cistatina C es veu alterada en estadis de disfunció de la tiroïdes. S'ha descrit concentracions elevades de cistatina C en pacients amb hipertiroïdisme i disminuïda en pacients amb hipotiroïdisme. Aquesta alteració s'explica com a conseqüència del recanvi cel·lular i metabòlic present en la disfunció de la tiroïdes. Per tant, la funció de la tiroïdes ha de ser considerada per la interpretació dels resultats de mesura de la cistatina C (Fernández et. al, 2011).

2. Objectives

- Perform a study of serum creatinine and glomerular filtration (FGe) as parameters for the measurement of chronic kidney disease (CKD).
- Analyse the relationship between the two mentioned parameters.
- Evaluate if the serum creatinine is a good parameter for measuring chronic kidney disease. If not, study possible improvements.
- Analyse the distribution of the number of people affected by chronic kidney disease according to age and study at which stage the population are most affected (see table 2). It will be done separating men and women by knowing the percentages of each sex.

3. Metodologia

3.1 Protocol d'obtenció dels valors de creatinina sèrica i càlcul del filtrat glomerular

El conjunt de mostres han sigut preses als diferents centres d'atenció primària com a ordres clíniques d'anàlisis rutinaris. Les mostres recollides arriben a diari al Parc Hospitalari Martí i Julià per tal de ser analitzades i, un cop finalitza aquest procés, s'envien de nou a través del programa SAP als diferents centres per entrar a l'historial clínic del pacient corresponent. En aquest treball s'analitzaran els valors de creatinina sèrica i càlcul del filtrat glomerular CKDEP en el conjunt de mostres analitzades durant el mes de Novembre del 2017.

3.2 Aparells necessaris i protocol a seguir per la realització dels anàlisis bioquímics

Cobas 8100 i Cobas 8000 són els dos mòduls de maquinàries utilitzats en el departament de bioquímica del Parc Hospitalari Martí i Julià per tal d'analitzar tot el conjunt de mostres que arriben.

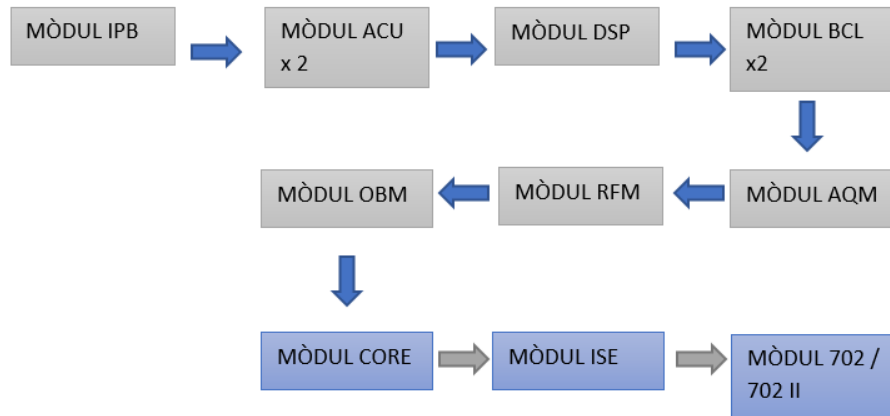


Figura 3. Esquema del procés d’anàlisi de les mostres pel departament de bioquímica per a l’obtenció dels resultats. En Gris es mostra els mòduls cobas 8100 i en blau cobas 8000.

La figura 3 mostra el procés que segueixen les mostres per tal de ser analitzades. Les mostres passen primerament pel Cobas 8100 que és representat a l’esquema en color gris. Aquest es tracta bàsicament de: un mòdul d’entrada (IPB), centrífugues (ACU), destaponadors (DSP), impremta d’etiquetes (BCL), realització de noves alíquotes (AQM), mòdul de transferència (RFM) i mòdul de sortida (OBM) (Roche diagnostics International, 2017) .

Per altra banda, cobas 8000 és l’aparell de mesura de les proves bioquímiques (representat en color blau). L’equip consta de dos ordinadors, on un es programen i es revisen els controls. A més a més es disposa del mòdul CORE, mòdul ISE encarregat de mesurar els ions i dos mòduls 702 i 702 II destinats a mesurar tots el conjunt de proves de l’àrea de bioquímica (Roche diagnostics International, 2013).

Per obtenir els valors de la creatinina el mòdul cobas 8000 utilitza el mètode de Picrat alcalí. Aquest procés es basa en una reacció entre la creatinina i el picrat alcalí que causa la producció d’un compost vermellós (reacció de Jaffe compensada). El color vermell es forma de forma directament proporcional a la concentració de creatinina i es mesura a través d’un espectrofotòmetre a 500nm (Fisher diagnostics, 2012).

El valor de CKD – EPI obtingut s’ha calculat a partir de les fórmules d’estimació (vegeu taula 4). Cal destacar que en cas de ser raça negra no s’ha tingut en compte ja que no està permès, legalment, per temes de racisme.

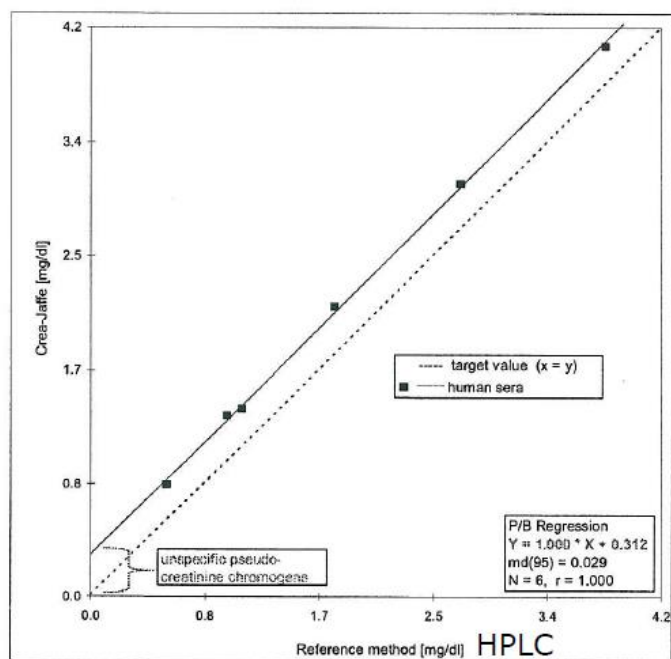


Figura 4. Il·lustració del mètode de Jaffe compensat utilitzat en el departament de bioquímica del laboratori clínic territorial de Girona per la mesura de la creatinina sèrica (Gràcia, 2012).

3.3 Selecció de dades a tractar per fer l'estudi

Un cop s'han realitzat tots els anàlisis, les dades han sigut recollides pel programa Omnimium Roche[®] i seleccionades per les dates del 1-30 de novembre del 2017.

A més a més s'ha exclòs l'edat pediàtrica ja que no segueixen en la seva totalitat les pautes de diagnòstic i classificació que en adults (Montañés i Gràcia, 2016).

Del total de dades obtingudes s'ha aplicat un filtre per seleccionar només aquelles provinents dels centres d'atenció primària. S'han seleccionat d'aquesta manera per tenir una distribució més homogènia al llarg dels diferents centres, dels quals està comprès per: Anglès, Arbúcies – Sant hilari, Banyoles, Bàscara, Besalú, Blanes, Breda – Hostalric, Camprodon, Canet de Mar, Cassà de la selva, Celrà, Figueres, Girona (Santa Clara, Can Gibert, Taialà i Montilivi), la Jonquera, Llança, Olot, Pineda de Mar, Ripoll – Sant Joan de les abadesses, Roses, Salt, Sant Feliu de Guíxols, Santa coloma de Farnés, Sarrià de Ter, Sils – Vidreres – Maçanet de la Selva, Tordera i Vilafant.

4. Criteris ètics i de sostenibilitat del treball

Amb totes les dades personals s'ha seguit un tractament de confidencialitat estricta respectant la llei 15/1999 de protecció de dades de caràcter personal, és a dir que en tot moment s'ha mantingut la confidencialitat de la identitat del pacient. Per garantia de l'anonimat dels subjectes participants s'ha mantingut un codi numèric (OMEGA 3000, 2007).

Aquest estudi s'ha portat a terme complint els principis ètics i de la investigació clínica establerts en la Declaració de Helsinki, i amb les normes de Buenas Prácticas Clínicas (OMEGA 3000, 2007).

A més, s'ha seguit la gestió de residus sanitaris d'acord el decret 300/1992 sobre l'ordenació de la gestió dels residus sanitaris i el decret 71/1994 sobre els procediments de gestió dels residus sanitaris. D'acord això, s'han fixat els criteris a seguir en els processos de manipulació, classificació, transport, tractament i disposició del rebuig dels residus sanitaris (OMEGA 3000, 2007).

5. Resultats i discussió

5.1 Localització de les peticions analítiques analitzades

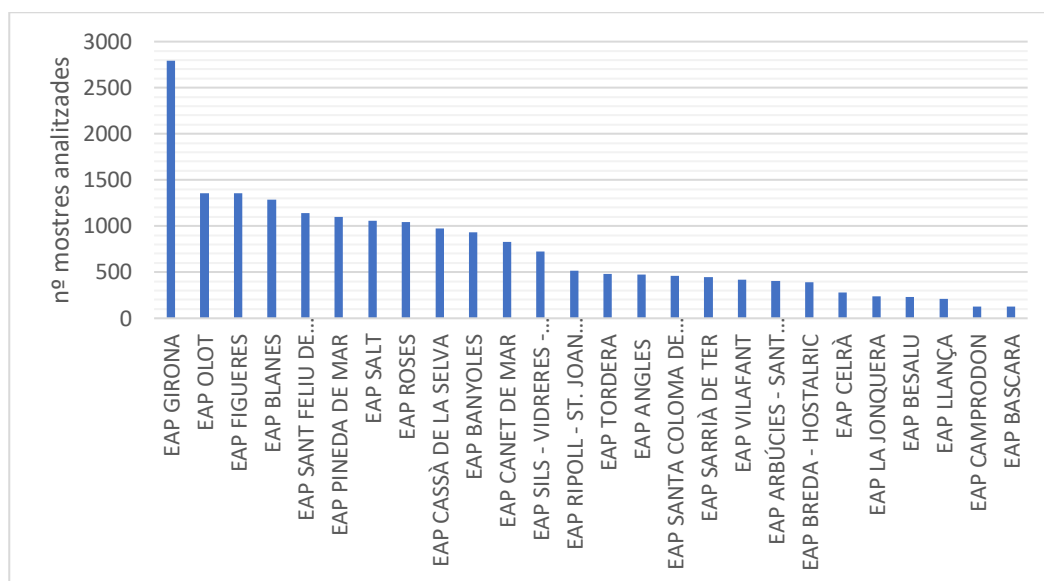


Figura 5. Localització de les peticions analítiques de les diferents mostres analitzades al llarg del mes de Novembre de 2017.

La figura 5 il·lustra el conjunt de centres d'on s'han analitzat els paràmetres creatinina sèrica i CKD – EPI i el nombre de mostres que s'han tractat en cada un d'ells. Per aquest anàlisi es parteix d'un total de 19.390 peticions analítiques en un total de 26 centres d'atenció primària recollides durant el mes de novembre de 2017. El centre d'on s'han obtingut més peticions és dels EAPS de Girona amb un valor de 2.790. La resta de centres els valors varien d'entre 1.356 (Olot) i 124 (Bàsca) progressivament.

5.2 Descripció dels valors obtinguts

Taula 5. Mitjanes i desviació estàndard dels valors obtinguts durant la presa de dades

SEXE	Mitjana ± desviació estàndard			
	Nº de mostres	Edat (anys)	Creatinina sèrica (mg/dL)	FGe (mL/min/1,73m ²)
HOME	8431 (43,48%)	59,54 ± 17,64	1,01 ± 0,298	83,98 ± 21,20
DONA	10959 (56,52%)	58,35 ± 19,57	0,78 ± 0,25	86,65 ± 22,86

Aquest treball s'estudiarà partint de les dades que s'indiquen a la taula 5. Es treballarà amb un total de mostres masculines que representen un 43,48% del total de la població estudiada i un 56,52% de mostres femenines. Ambdós sexes la mitjana d'edat es troba al voltant dels 60 anys.

En el sexe masculí els valors de la creatinina varien d'un mínim de 0,13 mg/dL i un màxim de 7,76 mg/dL sent la mitjana de tots ells $1,01 \pm 0,298$ mg/dL. Per part del sexe femení es treballarà amb un mínim de 0,18 mg/dL i un màxim de 9,73 mg/dL sent la mitjana $0,78 \pm 0,25$ mg/dL. Els valors de FGe en el sexe masculí varien d'un mínim de 8 mL/min/1,73m² fins a un màxim de 237,5 mL/min/1,73m² sent la mitjana $83,98 \pm 21,20$ mL/min/1,73m² i en el sexe femení es troba un mínim de 3,2 mL/min/1,73m² i un màxim de 153,3 mL/min/1,73m² sent la mitjana per aquest últim $86,65 \pm 22,86$ mL/min/1,73m².

Del total de mostres masculines s'ha trobat un 16,54% dels valors de creatinina sèrica fora del rang de referència establert, sent aquest rang, 0,7 – 1,2 mg/dL i un 13,21% dels valors de FGe fora del rang establert, sent en aquest cas 150 – 60mL/min/1,17m².

Del total de mostres femenines es troba un 18,15% dels valors de creatinina sèrica fora del rang de referència 0,5 – 0,9 mg/dL i un 13,29% dels valors de FGe fora del rang establert, sent el mateix que per el sexe masculí.

Els valors de referència tractats en aquests treball s'han extret del programa Omega 3000.

5.3 Relació entre la creatinina sèrica i l'estimació del filtrat glomerular

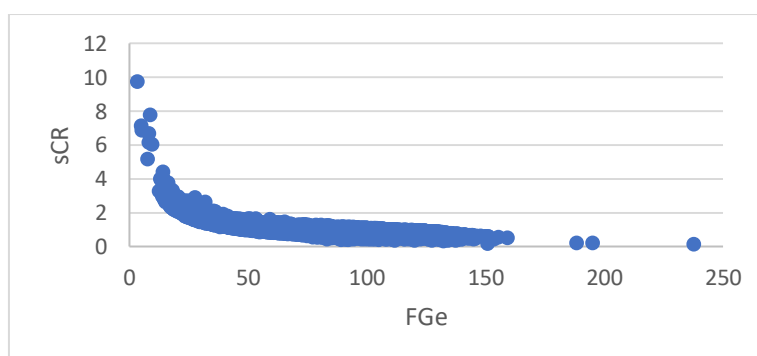


Figura 6. Relació entre l'estimació del filtrat glomerular (FGe) i la creatinina sèrica (sCR).

La figura 6 mostra la relació que existeix entre els dos paràmetres estudiats, la creatinina sèrica i el càlcul del filtrat glomerular. La relació existent entre aquests dos paràmetres es representa de forma hiperbòlica. Això es degut a que es necessita de la disminució de fins al 50% del filtrat glomerular per tal que la creatinina s'elevi sobre l'interval de referència. L'evidència científica actual coincideix en senyalar que l'avaluació de la funció renal no ha de basar-se únicament en els valors de creatinina plasmàtica (Hernando, 2008).

5.4 Mesura de la insuficiència renal crònica a partir dels paràmetres creatinina sèrica i estimació del filtrat glomerular (CKD – EPI)

Teòricament ja hem pogut veure que la creatinina és un paràmetre que pot variar per varis factors com poden ser el sexe, la raça o la massa corporal. A diferència del CKD – EPI que és una estimació del filtrat glomerular, aquest incorpora a la seva fórmula tots aquests paràmetres permeten eliminar aquesta font de variació (Gil i Segura, 2007).

Els gràfics que es mostren a continuació (figura 7 i 8), il·lustren en quin estadi de la insuficiència renal crònica (vegeu taula 2) es troben els pacients segons el valor de l'estimació del filtrat glomerular. A més, s'ha analitzat la creatinina de cada un d'ells individualment per tal de veure si es troba dins dels rangs de referència establerts. En cas que no ho estigués, s'ha indicat en el gràfic com a possible afectat per problemes d'insuficiència renal.

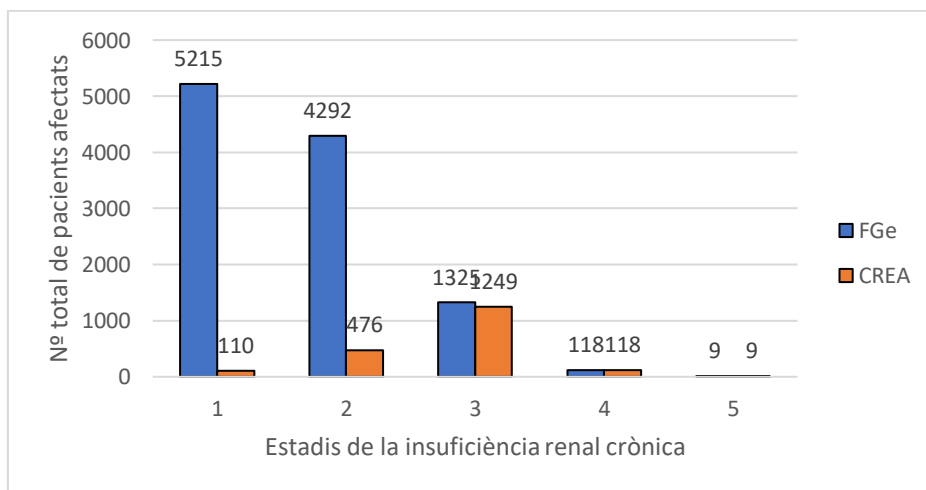


Figura 7. Estimació del filtrat glomerular (FGe) i creatinina (crea) en dones classificat segons els estadis de la insuficiència renal.

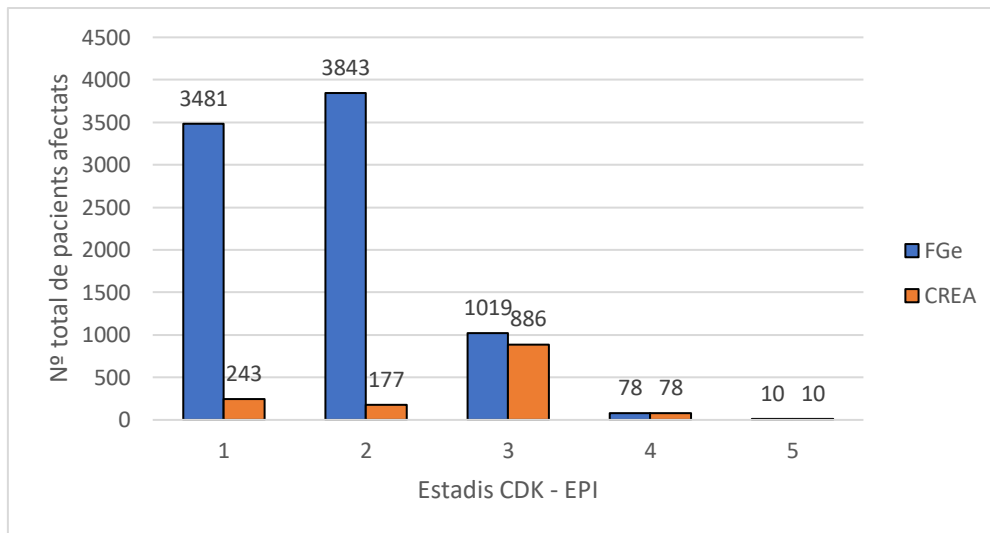


Figura 8. Estimació del filtrat glomerular (FGe) i creatinina (Crea) en homes classificat segons els estadis de la insuficiència renal.

Com es pot observar a la figura 7 i 8, els dos primers estadis de la classificació de la insuficiència renal es troben un total de 586 dones i 420 homes que presenten el paràmetre creatinina fora del rang de referència. Per altra banda es sap que en aquests dos estadis els pacients no pateixen afectacions renals perquè presenten un valor de filtrat glomerular correcte.

L'explicació de l'alteració de la creatinina per aquests pacients podria ser deguda a mecanismes que no estan relacionats amb la taxa de filtració glomerular. Aquest és un dels principals motius pel qual es pot afirmar que la creatinina no és un bon paràmetre per mesurar la insuficiència renal, ja que en un total de 1006 pacients, s'han trobat amb valors de creatinina fora dels rangs de referència establerts sense presentar cap patologia aparent.

Per altra banda, a mesura que avancem en els estadis, el nombre d'afectats es va igualant, sent per l'estadi 4 i 5 el mateix nombre d'afectats per problemes renals tant per la creatinina com pel FGe. En aquests tres estadis últims els pacients ja es troben fora del marc de referència per la taxa de filtració glomerular i per tant caldria diagnosticar més precisament si es tracta d'un cas d'insuficiència renal.

5.4.1 Variació analítica i biològica de la creatinina: concepte de valor de referència i valor de referència de canvi

Quan parlem de la creatinina com a paràmetre per mesurar la insuficiència renal crònica ens regim a través d'uns rangs de referència, on en cas de mostrar-se el valor fora d'aquest, podria ser indicatiu de problemes en la funció de la filtració renal. Els valors de referència no solen ser universals; es recomana establir els valors de referència segons la població que atén el laboratori. Una excepció és la creatinina, la qual sí presenta un rang de referència universal (Morancho i Batista, 2018).

Cal destacar que existeixen diverses fonts de variació: la variació biològica; composta per la variació intraindividual i interindividual, i una variació analítica; composta per les fases pre - analítica, analítica i post – analítica (Ricós, 2012).

La variació biològica intraindividual és aquella fluctuació de la concentració dels components dels fluids biològics al voltant del seu punt d'equilibri. Per part de la variació interindividual es defineix com aquella diferència en el punt d'equilibri dels components dels fluids biològics entre les diferents persones. Per la majoria de magnituds, la variació intraindividual és menor que la interindividual fet que explica el fort reflex de la regulació fisiològica en una mateixa persona, comparant amb l'existent entre persones diferents (Ricós, 2012).

Per part de la variació pre – analítica; el tipus de mostra, l'interval entre mostres i l'estabilitat de la mostra són els components principals que afecten en la seva variació. La fase analítica varia segons el control intern del procés analític, la revisió dels resultats i avaluació de la prestació i la garantia externa de la qualitat. Per últim, la fase post analítica es veu alterada segons la verificació automàtica dels resultats i el valor de referència del canvi (Ricós, 2012).

Per altra banda, el valor de referència del canvi (VRC) és la diferència entre dos resultats consecutius que podrien indicar un canvi en l'estat de salut del pacient. Tot i tenir una correcta estratificació, els valors de referència poblacionals presenten una sèrie de problemes derivats fonamentalment de l'elevada individualitat observada en la majoria de magnituds bioquímiques (Morancho i Batista, 2018).

Quan una magnitud biològica està sotmesa a una forta regulació homeostàtica, dos resultats consecutius d'una magnitud poden estar dins de l'interval de referència poblacional però estarien fora del valor de referència de canvi. Si només s'interpreten els resultats d'un pacient respecte l'interval de referència poblacional, el clínic podria pensar que el pacient no presenta cap patologia, quan en realitat, es troba fora del seu estadi d'equilibri i per tant, l'informe analític podria influenciar a prendre accions errònies (Morancho i Batista, 2018).

La forma de conèixer si existeix una regulació homeostàtica forta és mesurar el coeficient entre la variació biològica intraindividual (CVi) i l'interindividual (CVg), també denominat índex d'individualitat (Morancho i Batista, 2018).

$$\text{Índex d'individualitat} = (\text{CVi} / \text{CVg})$$

(Harris, 1981) va proposar l'establiment de dos punts de tall per l'avaluació de l'índex d'individualitat si:

- Si l'índex d'individualitat $< 0,6$, la disposició dels valors per cada individu compondrà només una mínima part de l'interval de referència. Per tant, la magnitud de l'estudi presentarà una elevada individualitat i els valors de referència convencionals seran de poca utilitat, recomanant-se la utilització del VRC.
- Si l'índex d'individualitat $> 1,4$ la distribució de valors per cada individu cobreix en la seva major part de la distribució de l'interval de referència. Així doncs, el paràmetre bioquímic presenta una baixa individualitat, i els valors de referència seran útils en diverses situacions clíniques.

Sí calculem aquest índex per la creatinina, on el valor de CVi és de 5,95 i CVg és de 14,70 (OMEGA 3000, 2007) el valor de l'índex d'individualitat resulta ser de 0,4, és a dir, menor de 0,6. D'acord a aquests resultats els valors de referència convencionals utilitzats fins el moment per la creatinina resultarien ser de poca utilitat i s'haurien d'utilitzar els valors de referència de canvi.

Per calcular el valor de referència de canvi es necessita saber el coeficient de variació analític i el coeficient de variació intraindividual. El coeficient de variació analític requereix d'un període de 6 mesos per ser avaluat correctament (Morancho i Batista, 2018).

El valor de referència de canvi pel paràmetre "creatinina sèrica" és calculat tal i com s'indica en el treball de (ungir et. al, 2017). Aquest utilitza la fórmula estadística Z unilateral per detectar el canvi de creatinina en un sentit. El valor d'aquest és de 2,33.

$$VRC (\%) = \sqrt{2} * Z * \sqrt{CVa^2 + CVi^2}$$

Taula 6. Coeficient de variació analític i intraindividual per la creatinina sèrica al laboratori clínic territorial de Girona durant l'any 2017 (OMEGA 3000, 2007).

Coeficient de variació analític creatinina (CVa)	
Mòdul 1	Mòdul 2
3,41 %	3,3 %
Mitjana : 3,35 %	
Coeficient de variació intraindividual (CVi)	
5,95 %	

El valor de referència de canvi per la creatinina utilitzant els valors de coeficients de variació analític i intraindividual pel laboratori clínic territorial de Girona és de 22,50%.

A continuació s'estudiarà una sèrie de casos clínics on es valorarà la utilitat del valor de referència de canvi en front el valor de referència universal (vegeu taula 7).

Taula 7. Resultats analítics on s'indica la creatinina actual i l'anterior mesurada en el laboratori clínic territorial de Girona. S'indica la diferència percentual per cada un d'ells (DP).

Nº Petició	Sexe	Crea anterior (mg/dL)	Crea actual (mg/dL)	DP(%)
51805546364	Home	1,12	1,22	8,93
51805546372	Home	1,64	1,76	7,32
51805552484	Dona	0,66	0,71	7,57
51805471968	Dona	0,63	0,78	23,81
51805472003	Dona	0,75	0,75	0

Per calcular la diferència percentual (DP) de cada individu s'ha utilitzat la fórmula esmentada per (Unger et. al, 2017):

$$DP = \frac{Cr \text{ actual} - Cr \text{ anterior}}{Cr \text{ anterior}} * 100$$

El primer cas que caldria destacar de la taula 7 és la petició 51805471968. Aquesta presenta uns valors de creatinina, tant anteriors com actuals, que es trobarien dins del rang de referència universal. No obstant, després de realitzar el càlcul de la diferència percentual, el valor és superior al de referència de canvi. Aquest concepte ens indica que tot i que el pacient es troba dins dels rangs de referència universal, la variació de la creatinina en el seu cas en particular és significatiu i per això es podria tractar d'un cas d'insuficiència renal.

Per altra banda, les peticions 51805546364 i 51805546372 presenten la creatinina actual fora del marc establert però la diferència percentual no és significativa, per tant, no es tractaria de casos d'insuficiència renal.

Per últim, els casos 51805472003 i 51805552484, tenen els valors de creatinina dins del rang de referència establert i la diferència percentual també indicativa de que no hi ha presència de fallo renal.

5.5 Percentatge afectació de la insuficiència renal crònica segons CKD - EPI

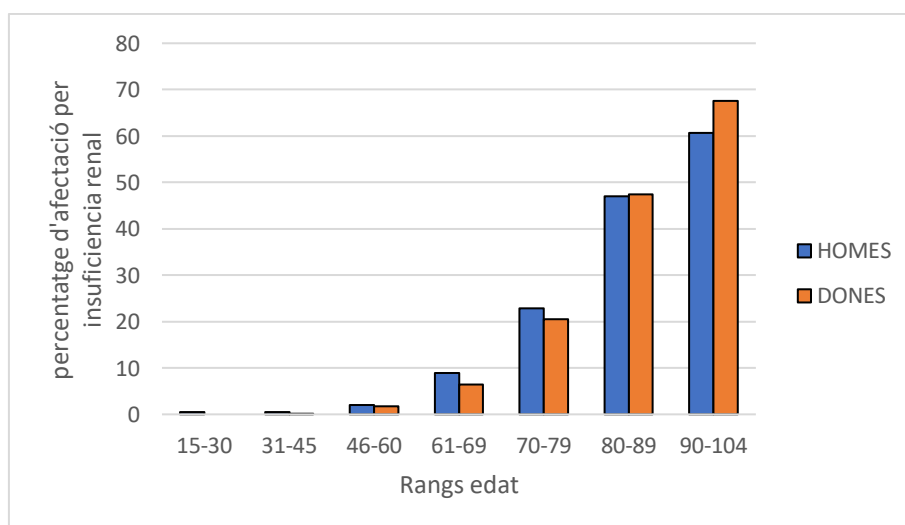


Figura 9. Classificació segons l'edat i el sexe del percentatge d'afectats segons FGe.

La figura 9 mostra en percentatge el total d'afectats en cada rang d'edat segons FGe i sexe. El càlcul s'ha realitzat considerant "afectat" el total de pacients localitzats segons el FGe en els estadis del 3 al 5 de la insuficiència renal crònica. Per aquest gràfic no s'ha tingut en compte la creatinina.

Com es pot observar fins a l'edat dels 60 anys no hi ha un gran percentatge d'afectats. En homes el valor màxim obtingut és de 2,062% i en dones 1,728%, ambdós en el rang d'edat de 46 -60 anys. A partir d'aquesta edat es pot veure un gran augment del nombre d'afectats. El valor màxim s'obté a l'edat dels 90 – 104 anys on per dones trobem un 67,52% i per homes 60,63%.

A través de la figura 9 també es pot determinar que tant per homes com per dones el creixement de la insuficiència renal segons l'edat segueix una corba de tipus exponencial.

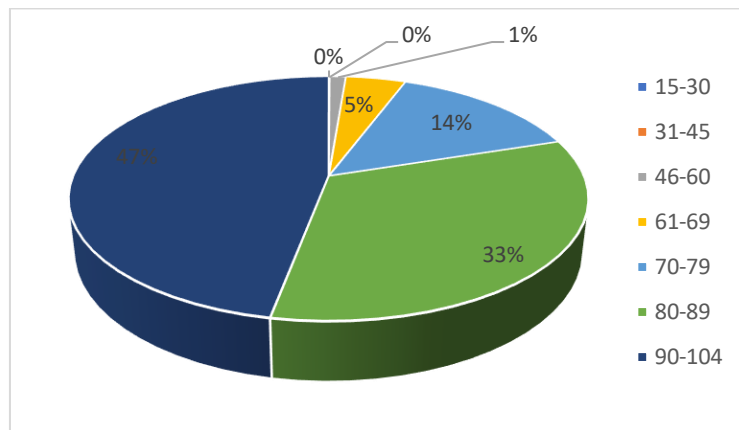


Figura 10. Distribució del total de dones afectades segons FGe i segons l'edat

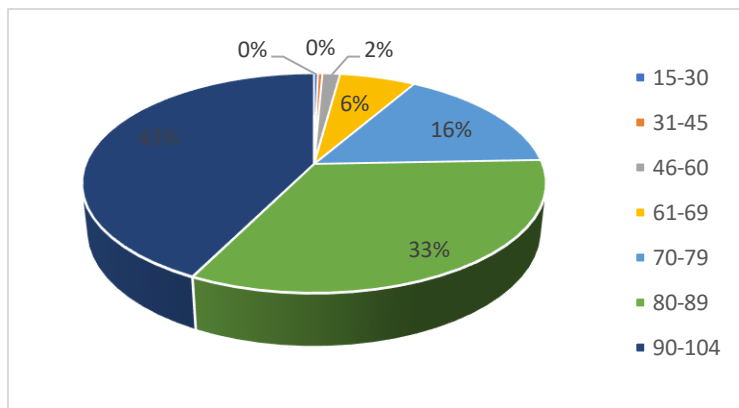


Figura 11. Distribució del total d'homes afectats segons FGe i segons l'edat

Les figures 10 i 11 representen gràficament el total d'individus afectats per la insuficiència renal crònica, és a dir, que es troben entre els estadis 3 – 5 de la insuficiència renal segons el valor de FGe, el rang d'edat en què es troben majoritàriament. A diferència de la figura 9 aquestes dues no reflecteixen el percentatge d'afectats en cada rang d'edats sinó la contribució que aquests generen en el total d'afectats per la insuficiència renal crònica en la població estudiada.

En el primer cas es mostra la distribució en dones i el segon en homes. La distribució del nombre d'afectats en ambdós casos és molt semblant. Cal destacar que l'edat és un paràmetre que influeix en el grau d'afectació ja que a mesura que augmenta els diferents rangs estudiats el nombre de casos que es detecten que presenten afectacions renals augmenten considerablement. Segons (Martínez et. al, 2014) l'edat està classificat com un dels factors de susceptibilitat que incrementen la possibilitat de patir dany renal.

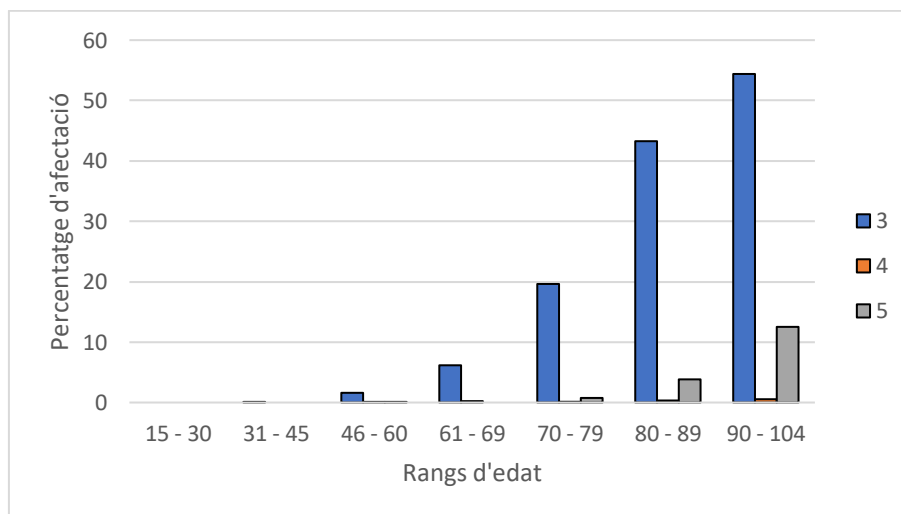


Figura 12. Distribució del total de dones “afectades” segons FGe en els diferents estadis de la insuficiència renal crònica.

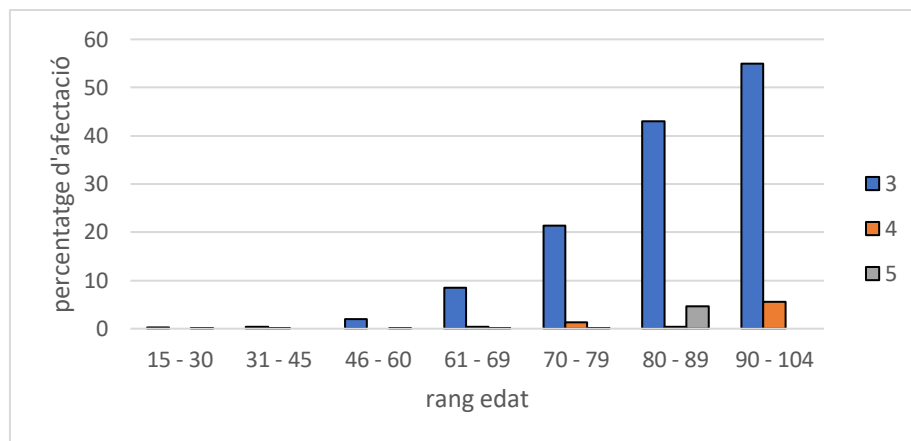


Figura 13. Distribució del total d’homes “afectats” segons FGe en els diferents estadis de la insuficiència renal crònica.

Fins a aquest punt del treball s’ha estudiat quin paràmetre és millor i quin és el percentatge d’afectació de la insuficiència renal crònica. Dins dels afectats trobem diferents graus que es classifiquen en els tres estadis últims (3, 4 i 5). Fins el moment s’ha considerat el grup “afectats” per problemes d’insuficiència renal al conjunt d’aquests tres, però realment els individus que es troben en els estadis quatre i cinc es troben afectats amb més gravetat que els que es troben en el tercer estadi. Per aquest motiu s’ha realitzat les figures 12 i 13 per tal d’estudiar en quin estadi es troben majoritàriament la població “afectada” segons el sexe i l’edat.

Primerament ja es pot observar que tant en homes com en dones el major nombre de casos d’afectació per insuficiència renal es troben en el tercer estadi indiferentment de l’edat del pacient.

La figura 12 representa la distribució de la població “afectada” per insuficiència renal en el sexe femení. Fins als 30 anys no s’ha trobat cap cas d’afectació renal. Dels 31 als 45 anys només es troba un petit percentatge (0,1% d’afectació) en l’estadi 3. Fins a aquesta edat, tal i com havíem pogut determinar anteriorment, el percentatge d’afectació era molt petit. A partir dels 46 anys el percentatge d’afectació augmenta on ja trobem, en poca quantitat, pacients afectats per tots tres estadis. Els valors de l’estadi 4 i 5 no superen el 0,1% mentre que en l’estadi 3 trobem un 1,6%. Des dels 61 anys fins a l’edat màxima trobada en dones que és de 104, el nombre d’afectats creix

considerablement fins a un 54,5% d'afectats en l'estadi 3 en l'últim rang d'edat. Per aquest mateix, es troba un 12,5% de la població en dones en l'estadi 5.

Per part dels homes (figura 13) es pot veure un creixement del nombre d'afectats de la mateixa forma que en dones. Per tant, tant en homes com en dones la insuficiència renal afecta de la mateixa manera. Fins a l'edat dels 60 anys trobem un valor màxim d'afectats del 1,9%. A partir d'aquest punt, augmenta fins a un 55% d'afectació en l'estadi de 104 anys. La principal diferència que s'observa entre els homes i les dones en aquest rang d'edat és que en homes no hi ha cap pacient amb una afectació situada a l'estadi 5, sinó que es troben majoritàriament a l'estadi 3 (igual que en dones) i en l'estadi 4.

6. Conclusions

1. There is a hyperbolic relationship between the parameters "serum creatinine" and "estimation of glomerular filtration" (CDK - EPI). This relationship causes that serum creatinine does not rise within the established reference ranges until a sudden reduction in the glomerular filtration rate.
2. The serum creatinine, as a unique parameter to measure chronic kidney disease, is not a good parameter. Therefore, it should not be treated as a single parameter to measure the CKD because it could lead to misdiagnosis.
3. Serum creatinine is a biological magnitude subjected to a homeostatic regulation strongly influenced by the with-in subject variation (CVi). For this reason, it is not useful to use reference values and instead the change reference value method should be used.
4. Age is a very important factor in chronic kidney disease. In this project it has been found that approximately 80% of the cases with CKD are in patients over 80 years. This result proves that more controls should be performed in patients from the age of 60 years, which the number of cases with CKD increases exponentially.
5. As mentioned, chronic kidney disease is a silent disease whose early detection is essential to prevent the progress. The cases analysed at work show that the population is mostly in third stage and therefore, the majority of these cases are not in advanced stages.

7. Bibliografia

Aragoncillo, I., Yuste, C., Bucalo, M.L., Rincón, A., Tejedor, A., y Vega, A. (2014). *Manual CTO de Medicina y Cirugía: Nefrología*. Madrid: CTO editorial.

Dehesa, E. (2008). Enfermedad renal crónica; definición y clasificación. *El residente*, 3, 73-78.

Facundo, C. (2017). *Avaluació del filtrat glomerular en el donant viu renal*. (Tesis doctoral no publicada). Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

Fernández, M., Coll, E., Ventura, S., Bermudo, C., Cruz, M., Cortés, M., García, M., Martínez, C., Pérez, D., Rodríguez, T., Valdecabres, C., Viedma, J. A., y Zapico, E. (2011). Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Elsevier*, 4 (1), 50-62. doi: 10.1016/j.labcli.2010.11.002

Fisher diagnostics. (2012). *Reactivo líquido estable de creatinina*. Recuperat de: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CDD/manuals/Infinity-Creatinine-Liquid-Reagent-ES.pdf>

Francisco, A. L. M., y Otero, A. (2005). Insuficiencia renal oculta: estudio EPIRCE. *Nefrología*, 25, 66-71.

Gil, J.M., y Segura, P. (2007). Evaluación de la función renal. *SEQC*, 10, 34-40.

Gómez, A., Arias, E., y Jiménez, C. (2006). Insuficiencia renal crónica. Dins *Tratado de Geriatria para residentes*. (627 – 636). Madrid: International Marketing & Communication.

Gràcia, S. (2012). Estado actual de la estandarización de la creatinina y de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en los laboratorios españoles. *Clinical Chemistry*, 58 (2), 391 – 401.

Hall, J., y Guyton, A. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier.

Hernando, I. (2008). *Nefrología clínica*. Madrid: Panamericana

Jadoul, M., Wiecek, A., y Biensen, W.V. (2012). A decade after the KDOQI CKD guidelines: a perspective from Europe. *AJKD*, 60, 743-744.

Lucio, C. (21 abril 2017). La enfermedad renal crónica, una "epidemia silenciosa". *El Mundo*. Recuperat de: <http://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2017/04/21/58fa048de5fdea6c6e8b4623.html>

Martín, M., Barroso, S., Herráez, O., de Sande, F., y Caravaca, F. (2006). Cistatina C como estimador de la función renal en estadios avanzados de enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 26(4), 433 – 438. Recuperat de: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-cistatina-c-como-estimador-de-la-funcin-renal-en-estadios-X0211699506020171>

Martínez, A., Górriz, J., Bover, J., Segura, J., Cebollada, J., Escalada, J., Esmatjes, E., Fácila, L., Gamarra, J., Gràcia, S., Hernand, J., Llisterrini, J., Mazón, P., Montañéz, R., Morales, F., Muñoz, M., De Pablos, P., De Santiago, M., Sánchez, M., Suárez, C., y Tranche, S. (2014). Documento de Consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 34(2): 243-262. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12455

Meeusen, J., Rule, A., Voskoboev, N., Baumann, N., y Leske, J. (2016). El desempeño de las ecuaciones de estimación del índice de filtrado glomerular basado en cistatina – C y creatinina depende de las características del paciente. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 50(1), 107 – 116. Recuperat de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572016000100012&lng=es&tlng=es.

Montanés, R., y Gràcia, S. (2016). Valoración de la función renal en pediatría. *Educación continuada en el laboratorio clínico*, 28, 1-10.

Moore, K.L., y Dalley A.F. (2008). *Anatomía: con orientación clínica*. Mèxic: Panamericana.

Morales, L.J. (2009). *Actualización en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica*. [Programa de formación continuada].

Morancho, J., y Batista, J. (2018). *Estrategias para establecer los valores de referencia, teoría y realidad*. [Programa de formación continuada]. AEFA.

National Clinical Guideline Centre. (2014). Chronic Kidney Disease: Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. *National clinical Guideline, 182*, 1-447.

OMEGA 3000 (2007). Programa de anàlisis clínics. Barcelona: Roche Diagnostics SL.

Ricós, C. (2012). *Utilización de la variabilidad biológica en el laboratorio clínico*. [Programa de formació continuada]. AEFA

Roche diagnostics International. (2013). *cobas® 8000 modular analyzer series: intelligent LabPower*. Recuperat de: http://www.cobas.com/content/dam/cobas_com/pdf/product/cobas-8000/cobas%208000%20brochure.pdf

Roche diagnostics International. (2017). *Cobas® 8100 automated workflow series: 3-D intelligence in lab automation*. Recuperat de: http://www.cobas.com/content/dam/cobas_com/pdf/product/cobas%208100%20automated%20workflow%20series/cobas%208100%20brochure.pdf

SEQC. (novembre 2014). Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular. Recuperat de: http://www.seqc.es/docs/Comisiones/Funcion Renal/Tabla_estimacion_filtrado_ecuaciones_2014.pdf

Unger, G., Fabiana, S., Campion, A., Tissot, C., y Pennacchiotti, G.L. (2017). Utilidad clínica del valor de referencia del cambio en la medición de creatinina plasmática. *Revista del Laboratorio Clínico, 10(3)*, 123 – 128.